

# 國泰藥訊

發行人：李發焜

總編輯：高啟蘭 主編：蔡蕙君

中華民國八十一年七月一日創刊

## 本期要目

### 1. 行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (111年4-6月)

- Alecensa® (alectinib) 藥品安全資訊風險溝通表
- 含 anagrelide hydrochloride 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 含 infliximab 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 含碘顯影劑以血管投予之注射劑型藥品安全資訊風險溝通表
- 含 dexmedetomidine 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Prolia® (denosumab 60mg) 藥品安全資訊風險溝通表

### 2. 國泰綜合醫院藥品異動 (111年4-6月)

### 3. 本院新藥介紹

- Sofosbuvir / Velpatasvir / Voxilaprevir (Vosevi®)
- Guselkumab (Tremfya®)

## 行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (111 年 4-6 月)

公告日期	標題
20220401	Alecensa®(alectinib)藥品安全資訊風險溝通表
20220419	含 anagrelide hydrochloride 成分藥品安全資訊風險溝通表
20220504	含 infliximab 成分藥品安全資訊風險溝通表
20220517	含碘顯影劑以血管投予之注射劑型藥品安全資訊風險溝通表
20220520	含 dexmedetomidine 成分藥品安全資訊風險溝通表
20220623	Prolia®(denosumab 60mg) 藥品安全資訊風險溝通表

### Alecensa®(alectinib)藥品安全資訊風險溝通表

摘要：一、2022/2/15 瑞士醫藥管理局(Swissmedic)發布轉知 Alecensa® (alectinib)許可證持有商針對 alectinib 造成溶血性貧血提出警告及預防措施，並已於仿單中建議藉由調整劑量以改善發生溶血性貧血之風險。

#### 二、醫療人員應注意事項：

1. Alecensa® (alectinib)於臨床試驗和上市後使用經驗中皆曾有溶血性貧血的案例被通報。
2. 溶血性貧血為具臨床重要性之不良反應，並且可透過調整適當劑量來降低風險。
3. 若病人的血紅素值低於 10 g/dL 且懷疑可能是溶血性貧血時，應停用 alectinib 並進行實驗室檢驗；若經確認為溶血性貧血，該藥品應停用至病人恢復，並以較低劑量重啟治療或永久停藥。
4. 應告知病人該藥品具溶血性貧血風險，並指導病人若出現不明原因的頭暈、疲倦、虛弱、臉色蒼白、易喘、呼吸困難、發燒、黃疸、深色尿液等症狀，應立即回診尋求醫療協助。

### 含 anagrelide hydrochloride 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要：一、2022/2/22 歐洲藥品管理局 (EMA) 發布致醫療人員函，提醒醫療人員有關突然停用 Xagrid® (anagrelide hydrochloride)可能增加血栓性併發症(包含腦梗塞)之相關風險，並更新仿單以包含血栓、腦梗塞之相關風險資訊及用藥建議。

1. 根據 Xagrid®許可證持有商之累計性安全性資料庫顯示，截至 2021 年 8 月 6 日止，共接獲 15 件停藥後近期內發生血栓併發症(包含腦梗塞)之案例。經評估認為腦梗塞連同其他血栓併發症，儘管為個案本身既有的情況或疾病之一部分，但也可能因突然停止 anagrelide hydrochloride 治療、劑量不足或療效不佳的情形下發生。
2. 突然停用 anagrelide hydrochloride 後發生腦梗塞的機轉與血小板數量反彈性增加有關。血小板數量通常在停藥後 4 天內開始增加，並於 1 至 2 週回到基值 (baseline level)，甚至可能反彈超出基值。

#### 二、醫療人員應注意事項：

1. 由於可能發生血小板數量突然增加而發生潛在致死性血栓併發症(包含腦梗塞)之風險，應避免突然停止 anagrelide hydrochloride 治療。如有藥品劑量中斷或停止

治療的情形時，應頻繁監測血小板數值。

2. 應告知病人突然停用含 anagrelide hydrochloride 成分藥品可能增加血栓併發症(例如腦梗塞)之風險，並指導病人如何識別早期的癱瘓和症狀；若出現不明原因的頭痛、頭暈、說話含糊不清、嘴歪眼斜、單側虛弱無力、感覺異常、步態不穩、視覺障礙、意識不清等相關症狀時，應立即尋求醫療協助。

## 含 infliximab 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、2022/3/7歐洲藥品管理局(EMA)發布DHPC提醒醫療人員於懷孕及產後哺乳期間曾使用 infliximab之病人，其嬰兒應延遲接種活性疫苗(live vaccines)，並將修訂仿單中針對嬰兒暴露於含 infliximab成分藥品之風險資訊以及其接種活性疫苗之適當時間及施打建議。

1. 一項前瞻性研究之結果顯示， infliximab 可穿透胎盤，並於出生後 12 個月大的嬰兒體內仍可檢測到該藥品濃度。曾暴露於 infliximab 的嬰兒可能增加感染的風險，包含可能致死的嚴重瀰漫性感染，例如曾接獲嬰兒於出生後接種活性疫苗卡介苗 (Bacillus Calmette Guérin, BCG)後發生瀰漫性 BCG 感染的案例。
2. 少數已發表的研究文獻顯示，母乳中可檢測到少量的 infliximab，其濃度可達母體血中藥品濃度之 5%；嬰兒經由母乳暴露於 infliximab 後也可於血中檢測到 infliximab。

### 二、醫療人員應注意事項：

1. 曾於子宮中暴露於 infliximab 藥品的嬰兒可能增加具感染的風險。若嬰兒於胎兒時期曾暴露於 infliximab，於出生後 12 個月內不建議接種活性疫苗。如經醫師評估個別嬰兒接種活性疫苗之臨床效益顯著大於風險，且嬰兒血中已無檢測出 infliximab，抑或是該藥品暴露時間僅限於妊娠第一孕期，則可考量於較早的時間點接種。
2. 接受母乳哺育期間暴露 infliximab 之嬰兒不建議接種活性疫苗，除非於嬰兒血中未檢測出 infliximab 藥品濃度。
3. 醫療人員應衛教使用 infliximab 治療之女性病人，若曾於懷孕或哺乳期間用藥，應與兒科醫師討論嬰兒接種活性疫苗之適切性。

## 含碘顯影劑以血管投予之注射劑型藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、2022/3/30美國食品藥物管理局(US FDA)發布已更新含碘顯影劑 (iodinated contrast media, ICM)注射劑型仿單中以血管投予之警語及注意事項，有關新生兒(尤其是早產兒)和3歲(含)以下嬰幼兒暴露於該藥品可能導致甲狀腺功能異常、其異常風險較高之情況為具潛在心臟問題並執行侵入性心臟相關臨床處置(如心導管)以及上述族群接受 ICM注射後3週內追蹤甲狀腺功能等相關安全監測建議。

1. 美國 FDA 近期回顧 11 篇探討嬰幼兒(出生至 3 歲)暴露於含碘顯影劑(ICM)後甲狀腺功能異常風險之文獻，包含 6 篇前瞻性研究和 5 篇回溯性研究，總共涵蓋 3,481 位幼兒。大多數案例屬於暫時性的亞臨床甲狀腺機能低下(subclinical hypothyroidism)，並不需治療。根據這些文獻，通報率約介於 1~15%，但在新生兒有較高的傾向，尤其是早產者。具心臟相關問題的病人有最高的風險，因其在進行侵入性心臟相關臨床處置(如心導管)時通常需要高劑量的顯影劑。此外，從暴露於 ICM 後到診斷發生甲狀腺問題的時間約介於 8.5~138 天，但多數發生在 3 週內。
2. 美國 FDA 評估後認為發生甲狀腺機能低下或暫時性甲狀腺荷爾蒙濃度降低的情形雖然不常見，但上述情況應被辨識並及早治療以避免可能的後續併發症。新生兒(尤其是早產兒)和 3 歲(含)以下潛在有臨床情況(如心臟問題)的幼兒可能導致較高的甲狀腺功能異常風險，美國 FDA 建議新生兒和 3 歲(含)以下的幼兒在接受 ICM 注射後的 3 週內追蹤甲狀腺功能。

### 二、醫療人員應注意事項：

1. 曾有單次或多次暴露於含碘顯影劑(ICM)後發生甲狀腺功能低下或暫時性甲狀腺荷爾蒙濃度降低等甲狀腺功能障礙的案例被通報。
2. 特定的嬰幼兒族群在使用 ICM 後可能有較高的甲狀腺功能障礙風險，包含新生兒、極低出生體重嬰兒、早產兒、具有心臟問題或其他臨床狀況的嬰幼兒(如需於新生兒或小兒加護病房進行照護者)；其中具心臟相關問題的病人有最高的風險，因為進行侵入性心臟相關臨床處置時(如心導管)通常需高劑量的顯影劑。
3. 建議在嬰幼兒病人(出生至 3 歲)接受 ICM 注射後 3 週內密切監測和評估是否有發生甲狀腺功能低下或暫時性甲狀腺荷爾蒙濃度降低的可能性，尤其是足月或早產的新生兒，及潛在有臨床情況(如心臟問題)的幼兒。
4. 若發現甲狀腺功能障礙，應視臨床需要給予治療和監測甲狀腺功能，並可能需要暫時性的四碘甲狀腺素 (thyroxine Free, Free T4)補充治療，以避免幼年期的甲狀腺功能低下傷害運動、聽力和認知發展。
5. 應告知嬰幼兒父母和照護者相關風險，並告知他們可能需進行甲狀腺功能監測。

## 含 dexmedetomidine 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要：一、2022/3/1瑞士藥品管理局(Swissmedic)發布轉知含 dexmedetomidine (Dexdor®)成分藥品許可證持有商依據一項臨床試驗(SPICE III study)研究發現，含 dexmedetomidine成分藥品用於≤65歲之加護病房(ICU)重症需呼吸器輔助者進行深度鎮靜時，可能增加其死亡風險，進而提出警告，並已於該成分藥品之仿單加註相關警語。

1. 依據一項臨床試驗(SPICE III study)結果顯示，相較於使用其他鎮靜藥品予加護病房(ICU)重症需呼吸器輔助者進行深度鎮靜時，使用含 dexmedetomidine成分藥品於≤65歲之年齡層中可能具有較高之死亡風險(勝算比odds ratio 1.26；95%信賴區間為1.02~1.56)，惟目前其作用機轉尚不清楚。
2. 此種年齡影響死亡率之異質性 (heterogeneity)情形，於較早使用高劑量 dexmedetomidine成分藥品於深度鎮靜之非術後病人最為顯著；且隨 APACHE II 評分指標增加而上升。
3. 另含dexmedetomidine成分藥品用於輕度鎮靜或用於大於65歲之病人時，未發現對死亡風險有影響。

### 二、醫療人員應注意事項：

1. 處方含 dexmedetomidine成分藥品時，應審慎評估並衡量個別病人用藥之臨床效益及風險，特別是用於≤65歲之ICU病人，且用藥期間請注意並提醒病人及其照護者若出現不適症狀應立即尋求醫療協助。
2. 用藥前請充分告知病人及其照護者該藥品之臨床效益及風險。

## Prolia® (denosumab 60mg) 藥品安全資訊風險溝通表

摘要：一、2022/5/17英國醫藥品管理局((MHRA)發布使用 Prolia® (denosumab 60mg) 於兒童及青少年族群時，可能發生嚴重且危急生命之高血鈣風險，故不建議 Prolia®用於18歲以下病人之安全資訊。

1. 曾於使用 Prolia®(denosumab 60mg)治療18歲以下成骨不全症(osteogenesis imperfecta)病人的臨床試驗中，發生嚴重且危及生命之高血鈣合併急性腎損傷，並需住院治療之案例。
2. 截至2021年8月26日，全球共接獲20例疑似18歲以下兒童及青少年病人適應症外使用 (off-label use) Prolia® (denosumab 60mg)後發生高血鈣之通報案例；其中有部分案例為停藥後發生反彈性高血鈣 (rebound hypercalcemia)。
3. 近期一項歐洲文獻經回顧Prolia® (denosumab 60mg)之嚴重高血鈣案例後建議加強警示，不建議該藥品用於18歲以下兒童及青少年族群；英國MHRA考量上述建議及相關安全性數據後，決議更新英國 Prolia®仿單，不建議 denosumab 60 mg用於18歲以下之兒童及青少年，以警示嚴重高血鈣之安全疑慮。
4. 另有治療骨巨細胞瘤及預防腫瘤之骨轉移相關骨骼事件之 Xgeva® (denosumab 120 mg)藥品，已知其在用於骨骼成熟之青少年及成人治療骨巨細胞瘤時，可能於停藥後發生具臨床意義之高血鈣症(反彈性高血鈣)。而骨骼正在生長的病人使用 Xgeva®，亦曾有於停藥後發生具臨床意義之高血鈣案例報告。

二、醫療人員應注意事項：

1. 在臨床試驗及適應症外使用經驗中，曾有接獲兒童及青少年病人使用Prolia® (denosumab 60mg)發生嚴重且危及生命之高血鈣通報案例，這些案例發生在Prolia®治療期間或是最後一次給藥後的數週至數月。
2. 嚴重高血鈣可能導致急性腎損傷、昏迷、心律異常及心跳停止。考量高血鈣風險之嚴重性，不建議 Prolia® (denosumab 60mg)用於18歲以下兒童和青少年病人。
3. 應告知病人 Prolia® (denosumab 60mg)可能之高血鈣風險，並告知病人或其照護者，若出現多渴、多尿、嘔吐、昏昏欲睡、意識混亂、專注障礙、感覺身體不適、便秘、肌無力等症狀，應立即回診尋求醫療協助。
4. 另 Xgeva® (denosumab 120 mg)目前仍被核准用於骨骼發育成熟青少年治療其骨巨細胞瘤，於停藥後亦曾有發生反彈性高血鈣之通報案例。在停止 Xgeva®治療後，應監測病人高血鈣病徵及症狀，並給予適當的處置。

## 國泰綜合醫院藥品異動 (111 年 4-6 月)

## 一、新進品項(依時間序)

項次	學名	商品名	適應症
1	Naltrexone HCl 50 mg	Notholic <sup>®</sup> FC tab	拮抗類鴉片製劑的作用。
2	Rifaximin 550 mg	Refero <sup>®</sup> tab	衛福部核准專案進口，適用於：減少顯著型肝性腦病變 (overt hepatic encephalopathy) 之復發。
3	Amivantamab inj 350 mg/7 ml	Rybrevant <sup>®</sup> inj	單一療法適用於罹患帶有表皮生長因子受體 (EGFR) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 的成人病人，作為含鉑類化學療法治療失敗後之治療。
4	Meningococcal group B vaccine inj	Bexsero <sup>®</sup> Meningococcal Group B Vaccine	適用於 2 個月以上兒童及成人之主動免疫接種，以預防 B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌所引起的侵入性腦膜炎雙球菌疾病。
5	Minocycline 100 mg (Minocycline HCl)	Menocik <sup>®</sup> inj	革蘭氏陽性、陰性菌、立克次氏體及巨型濾過性病毒等引起之感染症。
6	Daptomycin 500 mg	Cubicin <sup>®</sup> inj	1.治療成人及兒童 (1 至 17 歲) 病人因下列感受性革蘭氏陽性菌引起的複雜性皮膚和皮膚組織感染 (cSSSI)：Staphylococcus aureus (包括 methicillin-resistant isolates)、Streptococcus pyogenes、Streptococcus agalactiae、Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis 與 Enterococcus faecalis (vancomycin-susceptible isolates only)。 2.治療成人病人因 Staphylococcus aureus 引起之血液感染 (菌血症)，包括由具 methicillin 感受性及抗藥性菌株造成之右側感染性心內膜炎。 3.治療兒童 (1 至 17 歲) 病人因 Staphylococcus aureus 引起之血液感染 (菌血症)。
7	Vancomycin 125 mg (Vancomycin HCl)	Vancouver <sup>®</sup> cap	葡萄球菌腸炎、梭狀桿菌所引起之假膜性結腸炎。
8	Fluconazole 40 mg/ml, 35 ml	Fluzole <sup>®</sup> powder for oral susp	念珠菌局部或全身感染、囊珠菌感染、預防後天免疫缺乏症候群病人的黴菌感染。
9	Sacubitril 97 mg / Valsartan 103 mg	Entresto <sup>®</sup> FC tab	治療慢性心臟衰竭(紐約心臟學會[NYHA]第二級至第四級)且心室射出分率降低的患者，減少心血管死亡和心臟衰竭住院風險。 說明：ENTRESTO 可以和其他心臟衰竭療法併用，用於取代血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)或血管收縮素受體阻斷劑(ARB)。

項次	學名	商品名	適應症
10	Ivermectin 10 mg/g, 30 g	Soolantra® cream	Soolantra 適用於成人酒糟(丘疹膿皰皮疹)發炎病灶的局部治療。
11	Upadacitinib 15 mg	Rinvoq® ER tab	<p>1.類風濕性關節炎:治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人。可用於單一療法或與 methotrexate 合併使用。</p> <p>2.乾癬性關節炎:治療患有活動性乾癬性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受的成人病人。RINVOQ 可用於單一療法或與非生物製劑疾病緩解型抗風濕藥物(non-biologic DMARDs)合併使用。</p> <p>3.僵直性脊椎炎:治療曾對非類固醇抗發炎藥物(NSAID)反應不佳或耐受性不良的活動性僵直性脊椎炎成人病人。</p> <p>4.異位性皮膚炎:治療患有中度至重度異位性皮膚炎,適合全身性療法的成人及12歲(含)以上青少年。</p>
12	Potassium chloride 750 mg	Const-K® ER tab	缺鉀狀態。
13	Semaglutide 4 mg/3 ml	Ozempic® inj	<p>1.單一療法或與其他糖尿病治療藥物併用,治療控制不佳的第二型糖尿病成人病人,作為飲食及運動之外的輔助治療。</p> <p>2.用於已有心血管疾病的第二型糖尿病病人時,可降低發生主要心血管事件(MACE:包括心血管疾病死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風)之風險。</p>
14	Diosmin 500 mg	Alvolon® FC tab	協助改善慢性靜脈功能不全引起之局部腫脹或疼痛、痔瘡症狀之緩解。
15	Micronized purified flavonoid fraction (MPFF) 1000 mg (Diosmin 900 mg / Flavonoids expressed as hesperidin 100 mg)	Daflon® FC tab	<p>1.改善慢性靜脈功能不全相關症狀。</p> <p>2.改善急性痔瘡發作相關症狀。</p>
16	Bevacizumab 100 mg/4 ml	Mvasi® inj	<p>1.轉移性大腸直腸癌 (mCRC)</p> <p>2.轉移性乳癌 (mBC)</p> <p>3.惡性神經膠質瘤 (WHO 第4級)-神經膠母細胞瘤</p> <p>4.晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC)</p>



項次	學名	商品名	適應症
			5.持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌 (Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer) 6.卵巢上皮細胞、輸管或原發性腹膜癌(Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer)
17	Fidaxomicin 200 mg	Dificid® FC tab	困難梭狀桿菌相關腹瀉(C. difficile-associated diarrhoea, CDAD)
18	Palbociclib 100 mg	Ibrance® cap	1.對於荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之婦女或男性，IBRANCE 可與芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)合併使用。 2.對於荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之病人，IBRANCE 可合併 fulvestrant 用於先前曾接受過內分泌治療者。說明：停經前/停經前後(pre/perimenopause)婦女，接受內分泌治療應合併黃體生成素-釋放激素(luteinizing hormone-releasing hormone；LHRH)致效劑。
19	Torsemide 5 mg	Torsix® tab	治療鬱血性心臟衰竭、腎疾病、肝臟疾病及慢性腎衰竭所引發的水腫症狀，高血壓。
20	Sirolimus 0.5 mg	Rapamune® tab	與 CYCLOSPORINE 及皮質類固醇合併使用來預防病人腎臟移植後之器官排斥。
21	Brexipiprazole 2 mg	Rexulti® tab	思覺失調症。
22	Levodopa 145 mg / Carbidopa anhydrous 36.25 mg	Numient® ER cap	帕金森氏症、腦炎後之帕金森氏徵候群、症狀性帕金森氏徵候群(一氧化碳或錳中毒)。
23	Drospirenone 3 mg / Ethinyl estradiol 0.02 mg	Yaz® FC tab	1.避孕。 2.治療有避孕需求且選擇使用口服避孕藥的婦女之中度痤瘡。
24	Rivaroxaban 2.5 mg	Xarelto® FC tab	與乙醯水楊酸(阿斯匹靈；ASA)併用，可用於發生缺血事件高危險群之冠狀動脈疾病(CAD)或症狀性周邊動脈疾病(PAD)病人，以預防動脈粥狀硬化血栓形成事件(atherothrombotic events)。
25	Vonoprazan 20 mg	Vocinti® FC tab	1.糜爛性食道炎(EE)的治療及維持治療。 2.治療胃潰瘍。 3.治療十二指腸潰瘍。 4.輔助根除幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)。

項次	學名	商品名	適應症
26	Degarelix 80 mg	Firmagon® inj	成年男性晚期荷爾蒙依賴型前列腺癌
27	Degarelix 120 mg	Firmagon® inj	成年男性晚期荷爾蒙依賴型前列腺癌
28	Infliximab 100 mg	Remsima® inj	1.克隆氏症 2.小兒克隆氏症 3.潰瘍性結腸炎 4.小兒潰瘍性結腸炎 5.類風溼性關節炎 6.僵直性脊椎炎
29	Insulin degludec 70% (70 U/ml) / Insulin aspart 30% (30 U/ml)	Ryzodeg® FlexTouch inj	適用於一歲以上罹患糖尿病病人，以改善血糖控制。
30	Ranolazine 500 mg	Rancad® ER tab	治療穩定心絞痛(stable angina)：已使用第一線心絞痛藥(如β受體阻斷劑及/或鈣離子阻斷劑)未能適當控制或無法耐受第一線心絞痛用藥的穩定心絞痛(stable angina)病人，ranolazine 可作為併用或替代治療以改善症狀。
31	Diquafosol sodium 30 mg/ml, 5 ml	Diquas® oph soln	治療乾性角結膜炎病人之角膜以及結膜上皮損傷
32	Latanoprostene bunod 0.024% 5 ml	Vyzulta® oph soln	用於開放性青光眼或高眼壓病人減輕眼內壓。
33	Sodium glycerophosphate 216 mg/ml	Glycophos® inj	使用於接受靜脈營養補充的病人，以滿足磷酸根離子的需求。
34	Cerebrolysin concentrate 215.2 mg/ml	Cerebrolysin® Ampoules	不能攝取適當食物之患者之補助治療劑、蛋白質之消化吸收機能及合成利用障礙、嚴重創傷、火傷、骨折時蛋白質之補給、蛋白質攝取減少之營養失調症
35	Romosozumab 105 mg/1.17 ml	Evenity® inj	適用於治療有高度骨折風險之停經後婦女骨質疏鬆症，其定義為發生過骨質疏鬆性骨折，或具有多重骨折風險因子。
36	Arsenic trioxide 10 mg/10 ml	Asadin® inj	急性前骨髓細胞白血病。
37	Granisetron 2 mg	Setron® FC tab	預防及治療抗腫瘤化學療法與抗腫瘤放射線療法引起的噁心、嘔吐。
38	Semaglutide 3 mg	Rybelsus® tab 3 mg	搭配飲食及運動療法，用於治療血糖控制不良的第二型糖尿病成人病人，以改善血糖控制。(1)若病人因耐受不良或有禁忌症而不適合使用 metformin，
39	Semaglutide 7 mg	Rybelsus® tab 7 mg	
40	Semaglutide 14 mg	Rybelsus® tab 14 mg	

項次	學名	商品名	適應症
			可做為單一療法。(2)與其他糖尿病藥物合併使用。
41	Brivaracetam 100 mg	Briviact® FC tab	BRIVIACT 適用於 4 歲以上局部癲癇發作病人的治療。
42	Mepolizumab 100 mg/1 ml	Nucala® inj	1.嚴重氣喘之維持治療 2.慢性鼻竇炎合併鼻息肉之維持治療 3.嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎 4.嗜伊紅性白血球增多症候群(HES)
43	Vortioxetine 10 mg	Brintellix® FC tab	成人鬱症 (MAJOR DEPRESSIVE DISORDER)
44	Progesterone Micronized 200 mg	Utrogestan® soft cap	婦科：-黃體素不足造成失調，主要為：經前症候群，因異常排卵或停止排卵引起的經期不規則、良性乳腺病、停經前期症狀。-更年期治療（雌激素療法的輔助藥品）。-黃體期障礙造成不孕。產科：-預防因黃體期障礙造成習慣性流產。陰道途徑給藥：-因黃體期障礙引起初級或次級不孕（主要用於：排卵困難，作人工受孕或卵子捐贈時的黃體期補充）。預防因黃體期障礙造成習慣流產。
45	Capmatinib 200 mg	Tabrecta® tab	治療轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人，其腫瘤帶有導致間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變(MET exon 14 skipping mutation)。
46	Mirabegron 50 mg	Betmiga® PR tab	單一治療：治療伴有急尿、頻尿和/或急迫性尿失禁症狀的膀胱過動症。與葷毒鹼性拮抗劑併用：與葷毒鹼性拮抗劑 solifenacin succinate 併用可用於治療伴有急尿、頻尿和/或急迫性尿失禁症狀的膀胱過動症。
47	Amino acid / Glucose / Fat / Electrolytes	Smofkabiven® peripheral emulsion for infusion	靜脈營養輸注，適用於無法由口腔進食或經腸道獲取足夠營養，或禁止由口腔及腸道進食之成年患者及 2 歲以上兒童。
48	Glycopyrronium 7.2 mcg / Formoterol fumarate dihydrate 5 mcg	Bevespi® Aerosphere	BEVESPI AEROSPHERE 是 glycopyrronium 和 formoterol fumarate dehydrate 的組合藥品，適用於慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)病人氣流阻塞的長期維持治療。

## 二、取消品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Clarithromycin granules for oral susp 25 mg/ml	Klaricid <sup>®</sup> paediatric susp	廠商停止供貨，目前國內無相同成分、含量之口服液劑產品，藥委會決議取消。
2	Levobupivacaine HCl inj 50 mg/10 ml	Chirocaine <sup>®</sup> inj	廠商停止銷售，目前國內無相同成分、含量、規格之產品，藥委會決議取消。
3	Raltegravir 400 mg	Isentress <sup>®</sup> tab	第四十九次藥委會決議取消
4	Zidovudine 300 mg / Lamivudine 150 mg	Combivir <sup>®</sup> tab	第四十九次藥委會決議取消
5	Mepenzolate bromide 7.5 mg	Trancolon <sup>®</sup> tab	第四十九次藥委會決議取消
6	Nevirapine 400 mg	Viramune <sup>®</sup> XR tab	第四十九次藥委會決議取消
7	Buprenorphine 35 mcg/hr	Transtec <sup>®</sup> transdermal patch	第四十九次藥委會決議取消
8	Cefpirome 1 g	Cepiro <sup>®</sup> inj	第四十九次藥委會決議取消
9	Hydromorphone 8 mg	Jurnista <sup>®</sup> PR tab	第四十九次藥委會決議取消
10	Clobazam 10 mg	Frisium <sup>®</sup> tab	第四十九次藥委會決議取消
11	Ulipristal acetate 5 mg	Esmya <sup>®</sup> tab	第四十九次藥委會決議取消
12	Desmopressin acetate 100 mcg/ml	Minirin <sup>®</sup> nasal spray	第四十九次藥委會決議取消
13	Ribavirin 200 mg	Ribarin <sup>®</sup> cap	第四十九次藥委會決議取消
14	Granisetron 1 mg	Setron <sup>®</sup> FC tab	第四十九次藥委會決議取消
15	Galantamine 16 mg	Reminyl <sup>®</sup> PR cap	第四十九次藥委會決議取消
16	Mepolizumab 100 mg, powder for inj	Nucala <sup>®</sup> inj	第四十九次藥委會決議取消
17	Vortioxetine 5 mg	Brintellix <sup>®</sup> tab	第四十九次藥委會決議取消
18	Progesterone Micronized 100 mg	Utrogestan <sup>®</sup> soft cap	第四十九次藥委會決議取消
19	Mirabegron 25 mg	Betmiga <sup>®</sup> PR tab	第四十九次藥委會決議取消
20	Amino acid, Glucose, Fat, Electrolytes	Oliclinomel <sup>®</sup> N4-550 E inj	第四十九次藥委會決議取消
21	Salmeterol 25 mcg / Fluticasone 250 mcg	Seretide <sup>®</sup> 250 Evohaler	第四十九次藥委會決議取消

## 三、換廠、換規格、換劑型品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Paclitaxel (albumin-bound) inj 100 mg	Abraxane® inj	原品項廠商供應短缺，衛福部核准專案進口美國製造之同成分、含量、劑型產品。藥委會決議以專案進口產品替代。
2	Amino acid mixture 10%	Aminosteril® infant inj 10%	原品項(6%)國外製造廠停產。藥委決議以同成分、不同含量(10%)產品替代。
3	Hepatitis A vaccine 1440 EL.U/1 ml	Havrix® 1440 inj	原品項(50 U/1 ml)廠商無法供貨，藥委會決議以同成分、不同含量(1440 EL.U/1 ml)之產品替代。

# 新藥介紹: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi<sup>®</sup>)

國泰綜合醫院藥劑科 蘇子傑/彭詩雯 藥師

## 一、前言

C 型肝炎病毒(Hepatitis C Virus, HCV)為一種 RNA 病毒，是造成 C 型肝炎的元凶。HCV 透過血液接觸皮膚或黏膜感染；大多數病人在感染 HCV 後沒有症狀、或是症狀不明顯且不具特異性，僅 20%~30%的病人可能出現發燒、疲倦、食慾缺乏、腹痛、黃疸等症狀，只有極少數病人會有嚴重症狀像是猛爆性肝炎，也因此多數的帶原者缺乏病識感。70~80%的病人會變成慢性肝炎，若不進一步治療，約 20%的病人在二十至三十年中逐漸演變成肝硬化，甚至成為肝衰竭或肝癌等嚴重疾病<sup>1,3,4</sup>。

在「直接抗病毒藥物」(Direct-acting antiviral, DAA)問世之前，注射干擾素來進行 6 到 12 個月的療程是治療 C 型肝炎的主流，然而干擾素需要頻繁的施打且有明顯的副作用，讓病人難以忍受且因此停止療程；此外 HCV 具有 6 種基因型，且又分為多種亞型(在台灣以 1、2 型為主流)造成治療困難，病人以往的治療還需針對不同的 HCV 基因型來併用其他機轉的藥物實施客製化的療法，效果仍差強人意<sup>1,3,4</sup>。

到了 2013 後 DAA 在不斷開發的過程中越趨完善，相對於干擾素，不僅給藥方便、副作用小、治療時程縮短，且對過去曾用干擾素失敗、肝硬化或者肝代償不全者，都有更高的治癒率。本文將介紹新進之複方 DAA 藥品 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi<sup>®</sup>)。

## 二、成份

本藥品是包含 sofosbuvir 400 毫克、velpatasvir 100 毫克及 voxilaprevir 100 毫克的

固定劑量複方口服錠劑。其為米色膠囊形膜衣錠，一面刻有「GSI」字樣，另一面刻有「3」字樣。商品名為 Vosevi<sup>®</sup>，中文名為沃士維膜衣錠<sup>2</sup>。

## 三、治療用途

Vosevi<sup>®</sup> 衛生福利部食品藥物管理署核准的適應症為：未併有肝硬化或併有代償性肝硬化(Child-Pugh A 級)的成人慢性 C 型肝炎病毒感染症，並且符合以下任一條件：1. 基因型 1、2、3、4、5 或 6，且曾經接受含 NS5A 抑制劑之 HCV 療程。2. 基因型 1a 或 3，且曾經接受 sofosbuvir 但無 NS5A 抑制劑之 HCV 療程<sup>2</sup>。

## 四、作用機制

Vosevi<sup>®</sup> 的三種成份之作用機轉如下：

**Sofosbuvir** 為 HCV NS5B RNA 依賴型 RNA 聚合酶的抑制劑，是一種核苷酸前驅藥，在細胞內代謝形成具藥理活性的尿苷酸類似物三磷酸鹽 (GS-461203)，此代謝物經由 NS5B 聚合酶的作用嵌入 HCV RNA，成為鏈終止劑。生化分析顯示，GS-461203 會抑制 HCV 基因型 1b、2a、3a 及 4a 的重組 NS5B 的聚合酶活性。

**Velpatasvir** 為 HCV NS5A 蛋白質的抑制劑，此蛋白質乃是病毒複製所必需的物质。

**Voxilaprevir** 為 NS3/4A 蛋白酶的非共價、可逆抑制劑，此蛋白酶乃是 HCV 編碼多蛋白水解分裂(使變成 NS3、NS4A、NS4B、NS5A 及 NS5B 蛋白質的成熟形式)及病毒複製所

必需的酵素<sup>2</sup>。

## 五、藥物動力學

### 吸收

口服投予 sofosbuvir 後會被快速被吸收並在肝臟進行廣泛地首度代謝(first-pass hepatic extraction)(水解及後續一連串的磷酸化作用)形成具藥理活性的三磷酸鹽。sofosbuvir 及其主要循環代謝物 GS-331007(去磷酸的核苷酸代謝物)皆被檢測以進行藥物動力學研究。sofosbuvir 之後於投藥後 0.5 - 2 小時達到尖峰血中濃度。GS-331007 的尖峰血中濃度則是出現於投藥後 2 小時。

Velpatasvir 及 Voxilaprevir 約在投藥後 4 小時達到尖峰血中濃度。

### 分佈

大約 61-65% 的 Sofosbuvir 會與血漿結合，且在 1 µg/mL 至 20 µg/mL 的範圍內結合與藥物濃度無關。GS-331007 很少與血漿結合。在健康患者給予 400mg [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir，其血與血漿比大約為 0.7。

大於 99% 的 Velpatasvir 會與血漿結合，且在 0.09 µg/mL 至 1.8 µg/mL 的範圍內結合與藥物濃度無關。在健康患者給予 100mg [<sup>14</sup>C]- Velpatasvir，其血與血漿比大約為 0.5 至 0.7。

大於 99% 的 Voxilaprevir 會與血漿結合。在健康患者給予 100mg [<sup>14</sup>C]- Velpatasvir，其血與血漿比大約為 0.5 至 0.8。

### 代謝及排出

Sofosbuvir 在肝臟中被廣泛代謝為具有藥理活性的核苷類似物三磷酸 GS-461203。一連串的代謝活化途徑包括由 cathepsin A (CatA) 或 carboxylesterase 1 (CES1) 催化的羧基酯部分的連續水解，以及由 histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) 催化的氨基磷酸酯裂解，然後是 pyrimidine nucleotide 合成途徑的 phosphorylation。而 Dephosphorylation 會導致核苷代謝物

GS-331007 的形成，其不能被有效地再磷酸化並且在體外缺乏抗 HCV 活性。

Velpatasvir 主要是 CYP2B6、CYP2C8 和 CYP3A4 的 substrate，且蛋白質替換周轉緩慢。在單劑量 100 mg [<sup>14</sup>C]-velpatasvir 後，> 98% 的前驅藥物存在於血漿。單羥基化 (Monohydroxylate) 和去甲基化 (desmethylated) 的 velpatavir 是血漿中被鑑定到的代謝物。未改變的 velpatasvir 是糞便中存在的主要種類。

Voxilaprevir 主要是 CYP3A4 的 substrate，且蛋白質替換周轉緩慢。在單劑量 100 mg [<sup>14</sup>C]- Voxilaprevir 後，> 91% 的前驅藥物存在於血漿，未改變的 Voxilaprevir 是糞便中存在的主要種類。

## 六、劑量及用法

每日一次隨食物口服一錠。對於成年未併有肝硬化或併有代償性肝硬化(Child-Pugh A 級)的病人，過去曾接受過一種 NS5A 抑制劑治療者及基因型 1a 或 3 且曾經接受含 sofosbuvir 但無 NS5A 抑制劑治療者，皆建議進行 12 週的療程<sup>2</sup>。

## 七、懷孕及授乳

根據仿單資料，目前尚無充足的人類數據可供判斷 Vosevi<sup>®</sup> 是否對懷孕造成風險。在小鼠及兔子的動物研究中，Vosevi<sup>®</sup> 個別成份 (sofosbuvir、velpatasvir 或 voxilaprevir) 的暴露量高於人類建議劑量 (RHD) 之暴露量，並未觀察到不良發育的證據。

哺乳方面，目前尚不知道 Vosevi<sup>®</sup> 個別成份及其代謝物是否會進入人類乳汁中、影響乳汁分泌或對被哺乳的嬰兒造成影響。動物實驗中，對哺乳中的大鼠投予 Vosevi<sup>®</sup> 個別成份後，可在母乳汁中測得 GS331007 (sofosbuvir 的主要循環代謝物) 及 velpatasvir，被哺乳仔鼠的血液中可測得 voxilaprevir。而在被哺乳的仔鼠中並未觀察到任何藥品的顯著作用<sup>2</sup>。

## 八、臨床治療地位

根據 2020 年歐洲肝臟研究學會 (European Association for the Study of the Liver, EASL) 及 2019 年美國肝臟疾病研究協會 (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) 所發表之最新 C 型肝炎治療指引：根除 C 型肝炎病毒，達到持續性病毒反應 (sustained viral response, SVR：意指病人完成療程之後 12 或 24 週，血液中偵測不到 HCV RNA) 是進行治療的首要目標<sup>5,6</sup>。雖然達到 SVR12/24 後就算治療成功，病人仍有可能復發或再次感染<sup>9</sup>。

無論是成年未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的病人，對全基因型 C 肝病毒建議皆以艾百樂 (Maviret<sup>®</sup>, Glecaprevir 100mg/Pibrentasvir 40mg) 以及宜譜莎 (Epclusa<sup>®</sup>, Sofosbuvir 400mg/Velpatasvir 100mg) 進行 12 週的療程<sup>3,5,6</sup>。歐洲肝臟研究學會的指引中特別指出，Vosevi<sup>®</sup> 應使用在 Genotype 3 感染、併有代償性肝硬化的病人；或是 Subtype 11, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v 等造成的感染。

## 九、臨床研究

2017 年 Marc Bourlière 等人發表了兩個重要的臨床試驗：POLARIS-1 及 POLARIS-4。POLARIS-1 將曾接受過含有 NS5A inhibitor 治療的 HCV genotype 1 患者隨機分成兩組，分別給予 placebo (N=150) 或 Vosevi<sup>®</sup> (N=150)，並將其他基因型感染者 (N=114) 分至 Vosevi<sup>®</sup> 組。SVR 的結果分別為 0% 與 96%。POLARIS-4 將曾接受任一 DAA 療程，但不含 NS5A inhibitor 的 HCV genotype 1, 2, 3 的患者分別投予 Vosevi<sup>®</sup> (N=163) 與 Epclusa<sup>®</sup> (N=151)。SVR 的結果分別為 98% 與 90%。兩個試驗進行了 12 週，一天服用一錠劑<sup>7</sup>。

2019 年 Jordi Llaneras 等人的發表指出，對 137 位先前用過 sofosbuvir + NS5A inhibitor 或 ombitasvir/paritaprevir/r + dasabuvir 的 HCV genotype 1 或 3 患者，給予一天一錠劑 Vosevi<sup>®</sup> 的療程 12 週後，135 人 (95%) 達到了 SVR12，

並特別指出在肝硬化病人 (89%,  $p=0.05$ ) 或 HCV genotype 3 感染者 (80%,  $p<0.001$ ) 的 SVR 較低，在肝硬化 HCV genotype 3 感染者最難治療 (69%)<sup>8</sup>。

綜合這些研究都指出，Vosevi<sup>®</sup> 能有效治療先前 DAA regimen 失敗的病人。

## 十、藥物安全性

根據兩個第三期臨床試驗的結果，最常見 (>10%) 的副作用有頭痛、疲倦、腹瀉、噁心；極少數個案因 angioedema 與嚴重頭痛在中途退出試驗。

藥物交互作用方面，P-gp 誘導劑及/或中強效 CYP2B6、CYP2C8 或 CYP3A4 誘導劑的藥物 (如：聖約翰草、carbamazepine) 可能會使 sofosbuvir、velpatasvir 及/或 voxilaprevir 血中濃度顯著降低，導致 Vosevi<sup>®</sup> 療效減弱，OATP 抑制劑 (如：cyclosporine) 則可能會使 voxilaprevir 暴露量增加，因此不建議將這幾類藥物與 Vosevi<sup>®</sup> 併用。

藥品上市後，曾經有 amiodarone 與含 sofosbuvir 療程合併投予，發生症狀性心搏徐緩以及須植入心律調節器的案例，因此不建議 amiodarone 與 Vosevi<sup>®</sup> 併用。心搏徐緩通常發生於開始 HCV 治療後的數小時至數天內，但是也有發生於 2 週後的案例，作用機制尚不清楚。對於正在服用 amiodarone 且無其它替代治療選項的病人，在開始併用 Vosevi<sup>®</sup> 時，應：(1) 告知病人有關症狀性心搏徐緩的風險。(2) 建議在開始併用的最初 48 小時應住院做心臟監測，之後至少在最初 2 週治療期間應每天回診監測或自行監測心跳速率。

### 醫療人員應注意事項

醫師於開立處方前應評估病人肝功能情形，並建議於用藥期間密切監測病人肝功能，若病人出現肝功能代償不全之徵兆與症狀，



例如：肝臟酵素數值上升、黃疸、腹水、肝性腦病變與靜脈曲張出血(variceal hemorrhage)，應慎重考慮停藥。

務必提醒病人若出現疲倦、虛弱、食欲不振、噁心嘔吐、皮膚或眼部黃疸、淺色糞便等嚴重肝功能異常症狀務必盡速就醫。

## 十一、 院內同類藥比較

目前本院 DAA 複方藥品除了 Vosevi<sup>®</sup>，另有艾百樂(Maviret<sup>®</sup>)以及宜譜莎(Epclusa<sup>®</sup>)，詳細比較列於表一。

## 十二、 結語

Vosevi<sup>®</sup>最大的特點在於，曾接受 DAA 治療但失敗，無論 C 肝病毒任何基因型感染的病人，在接受 Vosevi<sup>®</sup> 12 週之後能達到 SVR  $\geq 97\%$ 。是目前唯一健保有給付，可再次治療曾以 NS5A DAA 治療失敗之全基因型病人的藥品。

## 十三、 參考文獻

1. 衛生福利部，2018-2025 國家消除 C 肝政策綱領白皮書。
2. 廠商資料：沃士維<sup>®</sup>膜衣錠 VOSEVI<sup>®</sup> Film-Coated Tablets (sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir), Gilead Sciences Ireland UC.
3. 吳啟榮、黃怡翔。慢性 C 型肝炎之治療指引與好處。內科學誌，2020;31:150-156。
4. 蔡毓洲、蔡青陽。慢性 C 型肝炎治療之新進展。內科學誌，2016;27:13-18。
5. Ghany, M.G., Morgan, T.R., and AASLD-IDS A Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*, 71: 686-721. <https://doi.org/10.1002/hep.31060>
6. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *J Hepatol*. 2020 Nov;73(5):1170-1218.
7. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med*. 2017 Jun 1;376(22):2134-2146.
8. Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Lens S, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):666-672.
9. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016 Mar 15;62(6):683-694.

表一、院內同類藥品比較

商品名	沃士維 <sup>®</sup> 膜衣錠 Vosevi <sup>®</sup>	艾百樂 <sup>®</sup> 膜衣錠 Maviret <sup>®</sup>	宜譜莎 <sup>®</sup> 膜衣錠 Epclusa <sup>®</sup>
適應症	未併有肝硬化或併有代償性肝硬化 (Child-Pugh A 級) 的成人慢性 C 型肝炎病毒(HCV) 感染症，並且符合以下任一條件：1. 基因型 1、2、3、4、5 或 6，且曾經接受含 NS5A 抑制劑之 HCV 療程。2. 基因型 1a 或 3，且曾經接受含 sofosbuvir 但無 NS5A 抑制劑之 HCV 療程。	適用於治療 12 歲(含) 以上病人慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 基因型 1、2、3、4、5、或 6 之感染。	適用於治療成人慢性 C 型肝炎病毒(HCV) 基因型 1、2、3、4、5 或 6 之感染。
含量/劑型	Sofosbuvir 400 mg Velpatasvir 100 mg Voxilaprevir 100 mg	Glecaprevir 100 mg Pibrentasvir 40 mg	Sofosbuvir 400 mg Velpatasvir 100 mg
藥理分類	抗病毒藥品	抗病毒藥品	抗病毒藥品
作用機轉	Sofosbuvir : NS5BI Velpatasvir : NS5AI Voxilaprevir : PI	Glecaprevir : PI pibrentasvir : NS5AI	Sofosbuvir : NS5BI Velpatasvir : NS5AI
用法	1 tab q 24 h	3 tabs q 24 h	1 tab q 24 h
療程	12 週	8-16 週	12 週
治療基因型	成人 : Type 1-6 (for retreatment)	成人 : Type 1-6 ≥ 12 歲 : Type 1-6	成人 : Type 1-6
副作用 (>1%)	<b>Gastrointestinal:</b> Diarrhea (13% to 14%), Nausea <b>Neurologic:</b> Headache (21% to 23%) <b>Other:</b> Fatigue (17% to 19%)	<b>Gastrointestinal:</b> Nausea (6% to 12%) <b>Neurologic:</b> Headache (5% to 17%) <b>Other:</b> Fatigue (6% to 16%)	<b>Gastrointestinal:</b> Nausea (8% to 15%) <b>Neurologic:</b> Headache (10% to 22%) <b>Other:</b> Fatigue (15% to 32%)
優缺點	優點： 1. 可用於 DAA 治療失敗的病人，12 週療程。 2. 口服一天一顆。 缺點： 1. 非指引建議初次治療 HCV 之用藥選擇	優點： 1. 指引建議第一線用藥，在非肝硬化之病人只需 8 週療程。 2. 可加上 sofosbuvir 和 ribavirin，用於 DAA 治療失敗的病人。 缺點： 1. 口服一天三顆。	優點： 1. 指引建議第一線用藥，在非肝硬化之病人 12 週療程。 2. 口服一天一顆。 缺點： 1. 不可用於 DAA 治療失敗的病人。

# 新藥介紹：Guselkumab (Tremfya<sup>®</sup>)

國泰綜合醫院藥劑科 陳首豪/蘇琪勝藥師

## 一、前言

乾癬為一種免疫媒介的慢性發炎疾病，病徵主要發生在皮膚，且約有三分之一的乾癬病人會發展成乾癬性關節炎。乾癬一般分為 4 種類型：斑塊型乾癬 (plaque psoriasis)、點滴狀乾癬 (guttate psoriasis)、紅皮狀乾癬 (erythrodermic psoriasis) 及膿疱型乾癬 (pustular psoriasis)。一般來說，病人的病徵表現，會以一種類型為主，然而也會有合併兩種以上類型。其中斑塊型乾癬是最常見的類型，約佔全部乾癬病人的 80% 至 90%。病徵影響的範圍可在身體皮膚的任何一處，主要分佈在頭皮、軀幹、臀、肘及膝蓋<sup>1</sup>。

乾癬的誘發主要是基因及環境因素活化了髓樹突細胞 (myeloid dendritic cells)，促使其分泌一系列的細胞激素，進一步促使角質細胞活化和增殖，使表皮增生並產生發炎反應，這些細胞激素包括：腫瘤壞死因子抑制劑 (tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors, TNF- $\alpha$  inhibitors)、抗介白素 12/23 和 17 (anti-interleukin-12/23, Anti-IL-12/IL-23 和 anti-interleukin-17, Anti-IL-17) 等<sup>1,2</sup>。目前上市的生物製劑，皆以抑制上述細胞激素的發炎途徑來達到病徵控制的效果，並配合局部或全身性藥物治療及照光治療用在中度至重度的乾癬病人<sup>1,2</sup>。

本文將介紹本院新進的乾癬治療藥物 Guselkumab (Tremfya<sup>®</sup>)。

## 二、成份

本藥品為注射劑型之單劑預充填式注射筆，每支 1 mL 含有 guselkumab 100 mg，為澄清、無色至淡黃色溶液，溶液中可能含有微小的半透明顆粒。商品名為 Tremfya<sup>®</sup>，中文藥名為特諾雅<sup>®</sup>注射液<sup>3</sup>。

## 三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准的適應症為：(1) 斑塊性乾癬：適用於治療適合接受全身性治療或光療法的中至重度斑塊性乾癬成人病人。(2) 掌蹠膿疱症：適用於治療對傳統療法未能產生有效反應的中至重度掌蹠膿疱症成人病人。(3) 乾癬性關節炎：適用於治療活動性乾癬性關節炎成人病人。(4) 膿疱性乾癬：適用於治療對傳統療法未能產生有效反應的膿疱性乾癬成人病人。

## 四、作用機轉

Guselkumab 是一種人類單株 IgG1 $\lambda$  抗體製劑，可選擇性地和 IL-23 的 p19 次單元相結合，從而抑制其與 IL-23 接受體之交互作用。IL-23 是一種參與正常發炎反應及免疫反應的天然細胞激素。Guselkumab 可抑制促發炎細胞激素與趨化激素的釋放<sup>3</sup>。

## 五、藥物動力學

Guselkumab 的藥物動力學呈線性分佈。於第 0 週與第 4 週皮下注射 100 mg，然後每 8 週注射一次之後，guselkumab 的平均穩定狀態低谷血中濃度約為 1.2 mcg/mL。皮下注射後，達到最大血中濃度的時間約為 5.5 天，絕對生體可用率估計約為 49%。其擬似分佈體積為 13.5 L，一般認為 guselkumab 會與內因性 IgG 有相同的分解代謝途徑，降解為小分子胜肽與胺基酸。平均排除半衰期約為 15 至 18 天<sup>3</sup>。

Guselkumab 不需依體重和年齡而調整劑量。目前尚未進行過任何專門評估腎功能或肝功能不全對 guselkumab 藥物動力學影響的試驗<sup>3</sup>。

群體藥物動力學分析顯示，與 NSAIDs、口服皮質類固醇及傳統 DMARDs (如 methotrexate) 併用並不會影響 guselkumab 的廓清率<sup>3</sup>。

## 六、劑量及用法

Guselkumab 的給藥方式應以皮下注射給藥。每支預充填式注射筆，僅供投予單次劑量使用。建議劑量為於第 0 週與第 4 週各投予 100 mg，之後每 8 週投予 100 mg<sup>3</sup>。

## 七、懷孕與授乳

目前並無任何孕婦使用 guselkumab 的資料，可確認 guselkumab 是否存有不良發育影響方面的藥物相關風險。人類 IgG 抗體已知會通過胎盤障壁；因此，guselkumab 有可能會從母體散播至發育中的胎兒體內<sup>3</sup>。

目前並無任何關於 guselkumab 是否會出現於人類乳汁、對餵哺母乳之嬰兒的影響、或對乳汁生成影響方面的資料。在泌乳食蟹猴的乳汁中未檢出 guselkumab。母體 IgG 已知會出現於人類的乳汁中，因此開立處方時應一併考慮餵哺母乳對嬰兒發育與健康的好處和母親對 guselkumab 的臨床需求，以及餵哺母乳之嬰兒可能因 guselkumab 或潛在之母體疾病而受到的任何不良影響<sup>3</sup>。

## 八、臨床治療地位

根據 2017 年台灣皮膚科醫學會發佈的乾癬治療共識指引，對於乾癬的治療包含四大類：局部治療、照光治療、傳統全身性藥物及生物製劑<sup>13</sup>。

針對需要以生物製劑作為乾癬治療的病人，根據 2019 年美國治療指引指出用於乾癬的生物製劑，在選擇上需考量療效、安全性、藥物特性及病人的期待<sup>2</sup>。且在 2020 年英國更新治療指引中也指出若全身性的藥物治療如 methotrexate 和 ciclosporin 效果不佳，或是無法耐受時，則建議任一生物製劑皆可作為建議使用治療藥物；對於合併有乾

癬性關節炎者，則建議 TNF- $\alpha$  抑制劑或 IL-17 抑制劑作為第一線治療<sup>4</sup>。在 2021 年，衛生福利部也核准了 guselkumab 對於乾癬性關節炎的適應症。

## 九、臨床研究

臨床上，乾癬可用乾癬面積和嚴重度指數 (psoriasis area and severity index, PASI) 來評估嚴重度，分數區間為 0 - 72 分，分數越高代表乾癬症狀越嚴重；PASI 90 則是另外用以代表治療後乾癬病灶改善程度達 90% 以上<sup>5</sup>；另一種為研究者總體評估 (investigator's global assessment, IGA) 分為五類：0 (完全清除)、1 (幾乎完全清除)、2 (輕度)、3 (中度) 及 4 (重度)<sup>1</sup>。

乾癬性關節炎則會使用美國風濕病學會量表分數改善 20% (American College of Rheumatology 20% improvement criteria, ACR20) 來評估，其定義為病人腫脹及觸痛關節數 (28 個) 有 20% 改善，以及下列五項中至少有三項改善 20% 以上：病人對疼痛的評估、病人的綜合評估、醫生的綜合評估、病人對活動能力的自我評估及發炎指數 (C-Reactive protein, CRP 或 Erythrocyte sedimentation rate, ESR)<sup>1</sup>。

Guselkumab 用於乾癬適應症有四項臨床研究。其療效及安全性在第三期臨床試驗 VOYAGE 1 和 VOYAGE 2 中已獲得證實。VOYAGE 1 試驗顯示於第 16 週達 PASI 90 的病人比例，guselkumab 顯著高於安慰劑 (73.3 % vs. 2.9 %,  $p < 0.001$ )，達 IGA (0/1) 的病人比例 guselkumab 也顯著高於安慰劑 (85.1 % vs. 6.9 %,  $p < 0.001$ )。guselkumab 和 adalimumab 相比也有顯著較好的療效 [(PASI 90: 73.3 % vs. 49.7 %, IGA(0/1): 85.1 % vs. 65.9 %)]，guselkumab 和 adalimumab 的安全性即副作用比例則相差不多 (51.7 % vs. 51.1 %)<sup>5</sup>。VOYAGE 2 試驗也有相似的結果，guselkumab 於第 16 週達到 PASI 90 和 IGA (0/1) 的病人比例顯著比安慰劑高，分別為 70 % vs. 2.4 % ( $p < 0.001$ ) 及 84.1 % vs. 8.5 % ( $p < 0.001$ )<sup>6</sup>。根據 NAVIGATE 試驗發現，使用 ustekinumab 治療反應不佳的病

人，改使用 guselkumab 後，具有統計顯著的療效，達 PASI 90 的比率為 24.1 % vs. 51.1 % ( $p < 0.001$ )<sup>7</sup>。ECLIPSE 試驗直接比較 guselkumab 及 secukinumab 對中重度斑塊型乾癬病人的療效，結果發現 guselkumab 在第 48 週有較高的病人比例達到 PASI 90 (84 % vs. 70 %， $p < 0.0001$ )<sup>8</sup>。這些文獻皆顯示：相對於 adalimumab、ustekinumab 或 secukinumab，guselkumab 皆具有較佳的療效。

Guselkumab 用於乾癬性關節炎此新適應症有兩項臨床研究。由第三期臨床試驗 DISCOVER 1 [(biologic-naïve(未用過生物製劑) or TNF- $\alpha$  experienced(使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑)]及 DISCOVER 2 (biologic-naïve)，證實 guselkumab 用於乾癬性關節炎的療效及安全性。在 DISCOVER 1 試驗中，每 4 週與每 8 週注射 guselkumab 100 mg 的病人，在第 24 週達 ACR 20 的比例為 59 %與 52 %，皆顯著高於安慰劑的 22% ( $p < 0.0001$ )<sup>9</sup>。在 DISCOVER 2 試驗中，每 4 週與每 8 週注射 guselkumab 100 mg 的病人，在第 24 週達 ACR 20 的比例皆為 64 %，皆顯著高於安慰劑的 33% ( $p < 0.0001$ )<sup>10</sup>。在 DISCOVER 1 為期一年的延長試驗中，每 4 週與每 8 週注射 guselkumab 100 mg 的病人，在第 52 週達 ACR 20 的比例為 73 %與 60 %<sup>11</sup>。在 DISCOVER 2 為期一年的延長試驗中，每 4 週與每 8 週注射 guselkumab 100 mg 的病人，在第 52 週達 ACR 20 的比例為 71 %與 75 %<sup>12</sup>。以上兩個為期一年的延長試驗可知，guselkumab 可提供良好的長期療效。

## 十、藥物安全性

Guselkumab 可能會升高感染的風險，其中包括了上呼吸道感染(14.3 %)、胃腸炎(1.3 %)、癬類感染症(1.1 %)及單純皰疹感染症(1.1 %)等。在針對斑塊性乾癬受試者所進行之臨床試驗的 16 週治療期間，guselkumab 組有 23 %的受試者發生感染，安慰劑組則有 21 %的受試者發生感染。即使 guselkumab 組與安慰劑組中的嚴重感染發生率皆為 $\leq 0.2$  %，對任何臨床上正在經歷感染症的病人，

在感染消退或接受適當治療之前，不建議開始使用 guselkumab 治療<sup>3</sup>。

## 十一、院內同類藥比較

目前院內用於乾癬(含乾癬性關節炎)治療之生物製劑的 IL-23 抑制劑(risankizumab)、IL-17 抑制劑(secukinumab、ixekizumab 及 brodalumab)，詳細比較列於表一。

## 十二、結語

Guselkumab 是一種人類單株 IgG1 $\lambda$  抗體製劑，可藉由抑制 IL-23 接受體來減少促發炎細胞激素與趨化激素的釋放，用以治療斑塊性乾癬病人。此外，衛生福利部食品藥物管理署也核准可用於治療掌蹠膿皰症和乾癬性關節炎。在多篇文獻中已證實其療效及安全性，為治療上的新選擇。

## 十三、參考文獻

1. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA. 2020;323(19):1945-1960.
2. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2019; 80:1029-1072.
3. 廠商資料：特諾雅(Tremfya®), Guselkumab 注射液劑. Janssen Sciences Ireland UC, Barnahely, Ringaskiddy, Co.Cork, Ireland, 2020.
4. Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. Br J Dermatol. 2020;183(4):628-637.

5. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):405-417.
6. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):418-431.
7. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2018; 178(1):114-1123.
8. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019; 394(10201):831-839.
9. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF $\alpha$  inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10230):1115-1125.
10. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10230):1126-1136.
11. Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab, an inhibitor of the IL-23p19 subunit, provides sustained improvement in signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 1 year results of a phase III randomised study of patients who were biologic-naïve or TNF $\alpha$  inhibitor-experienced. *RMD Open.* 2021;7(1):e001457.
12. McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Interleukin-23p19-Specific Monoclonal Antibody, Through One Year in Biologic-Naïve Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(4):604-616.
13. Tsai TF, Lee CH, Huang YH, et al. Taiwanese Dermatological Association consensus statement on management of psoriasis. *Dermatologica Sinica.* 2017; 35(2): 66–77.

表一 與院內同類藥物比較表

學名	Guselkumab	Risankizumab	Brodalumab	Secukinumab	Ixekizumab
商品名	Tremfya®(特諾雅®)	Skyrizi®(喜開悅®)	Lumicef®(立美西膚®)	Cosentyx®(可善挺®)	Taltz®(達癬治®)
含量/劑型	100 mg/1 mL prefilled pen	75 mg/0.83 mL pre-filled syringe	Soln for Inj 210 mg/1.5 mL in single-dose pre-filled syringe	Soln for Inj 150 mg/mL in 1 mL pre-filled pen	Soln for Inj 80 mg/mL in 1 mL single-dose pre-filled pen
作用機轉	Anti-IL-23	Anti-IL-23	Anti-IL-17	Anti-IL-17	Anti-IL-17
衛福部適應症	<ol style="list-style-type: none"> <li>治療適合接受全身性治療或光療法的中至重度斑塊性乾癬成人病人。</li> <li>治療對傳統療法未能產生有效反應的中重度掌蹠膿疱症成人病人。</li> <li>乾癬性關節炎成人病人。</li> <li>治療對傳統療法未能產生有效反應的膿疱性乾癬成人病人。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>適合接受全身性治療的中度至重度斑塊性乾癬成人病人。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人。</li> <li>治療適合接受全身性治療的膿疱性乾癬之成人病人。</li> <li>治療對疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)無效或無法耐受的活動性乾癬性關節炎成人病人。</li> <li>治療患有活動性僵直性脊椎炎的成人病人。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬 6 歲以上病人。</li> <li>治療患有活動性乾癬性關節炎的成人病人。可單獨使用或與 methotrexate 併用。</li> <li>僵直性脊椎炎。</li> <li>無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬之 6 歲以上兒童及成人病人。</li> <li>適用於治療患有活動性乾癬性關節炎之成人病人。</li> <li>僵直性脊椎炎成人病人。</li> <li>無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎成人病人。</li> </ol>
用法用量(乾癬相關)	皮下注射 100 mg，在第 0、第 4 週和之後每 8 週投予。	皮下注射 150 mg (兩針)，在第 0、第 4 週和之後每 12 週投予。	皮下注射 210 mg，在第 0、1 和 2 週投予，之後每 2 週投予。	皮下注射 <b>1. 中度至重度斑塊性乾癬</b> [成人]:300 mg (兩針)，在第 0, 1, 2, 3 和 4 週及之後每 4 週投予。若體重 ≤ 60 kg, 可給予 150 mg。 [兒童(≥6 歲)]:依據體重起始於第 0, 1, 2, 3 和 4 週皮下注射，每 4 週投予。 <b>2. 乾癬性關節炎</b> 150 mg，在第 0, 1, 2, 3 和 4 週及之後每 4 週投予。根據臨床效果，劑量可增加為 300 mg。• 對於以腫瘤壞死因子阻斷劑治療反應不佳的病人，建議 300 mg 在第 0, 1, 2, 3 和 4 週及之後每 4 週投予。同時患有中度至重度斑塊性乾癬的病人，參斑塊性乾癬建議劑量。	皮下注射 <b>1. 中度至重度斑塊性乾癬</b> [成人]:第 0 週給予 160 mg (注射兩針)，接著於第 2、4、6、8、10 與 12 週投予 80 mg，之後每 4 週投予 80 mg。 [兒童(≥6 歲)]:依據體重每 4 週投予。 <b>2. 乾癬性關節炎</b> 第 0 週給予 160 mg (注射兩針)，之後每 4 週投予 80 mg。同時患有中度至重度斑塊性乾癬的病人，參斑塊性乾癬建議劑量。
副作用(>1%)	≥1% 上呼吸道感染、頭痛、注射部位反應、關節痛、腹瀉、胃腸炎、癬感染、單純皰疹感染	上呼吸道感染、癬感染、頭痛、倦怠、注射部位反應	≥1% 關節痛、頭痛、疲勞、腹瀉、口咽疼痛、噁心、肌肉疼痛、注射部位反應、流感、嗜中性白血球減少症、癬感染	鼻咽炎、腹瀉、上呼吸道感染、鼻炎、口腔疱疹、咽喉炎、蕁麻疹、流鼻涕	注射部位反應、上呼吸道感染、噁心、癬感染
資料來源	仿單、Micromedex	仿單、Micromedex	仿單、Micromedex、Joint AAD-NPF guidelines, 2019	仿單、Micromedex、Joint AAD-NPF guidelines, 2019	仿單、Micromedex、Joint AAD-NPF guidelines, 2019