

# 新光藥訊

101年02月第115期

## C型肝炎治療新進展 Boceprevir

劉人璋

美國食品藥物管理局 (FDA)已經於2011年5月13日核准boceprevir (Victrelis®)與干擾素及另一種抗毒藥物ribavirin合併用於治療第一基因型 (genotype 1)的慢性C型肝炎 (HCV)。Boceprevir是一種C型肝炎病毒 (HCV)NS3/4A蛋白酶抑制劑，是這類藥物中第一個被核准用於治療慢性C型肝炎的藥物。

### Boceprevir 的作用機轉

Boceprevir是C型肝炎病毒NS3/4A蛋白酶抑制劑，這是個切割C型肝炎病毒包膜聚蛋白NS4A、NS4B、NS5A與NS5B蛋白必須的酵素。

### 本期要目

C型肝炎治療新進展：Boceprevir

劉人璋藥師 P1

新一代carbapenem類抗生素：Doripenem

葉盈池藥師 P7

The Art of Prescribing Antipsychotics

何政龍藥師 P12

新光吳火獅紀念醫院藥品異動總覽

編輯室 P19

藥物不良反應相關公告 編輯室 P20

## 本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

Boceprevir會與NS3蛋白酶活化位置絲胺酸 (serine) S139結合，進而抑制被C型肝炎感染的宿主細胞病毒複製。離體實驗中，boceprevir抑制第一基因型C型肝炎病毒複製50%與90%的有效濃度分別為200 nM及400 nM。

### Boceprevir 的藥物動力學

Boceprevir (Victrelis®)膠囊中內含兩種光學異構物，分別是SCH534128與SCH534129，比例為1:1，但是到了血漿中，這個比例會變為2:1。在藥物動力學研究中，健康自願者使用boceprevir的藥物動力學參數與慢性C型肝炎病人相仿。口服boceprevir後，達到最高血漿濃度所需平均時間約為2小時，投與較高劑量(研究中使

用1200 mg單次劑量)的吸收減少，每天口服三次，約一天後就可以達到血漿穩定狀態。Boceprevir應該與食物併服，因為相較於空腹使用，在800 mg一天口服三次的劑量下，食物會增加boceprevir吸收達65%。不同種類的食物，例如高脂或低脂飲食，對boceprevir的口服吸收影響差異不大，因此一般建議不需特別限制哪種飲食，但建議與食物併服。Boceprevir的分佈體積很大，在健康受試者的實驗中高達772 L。800 mg單次劑量投與，血漿蛋白結合率大約是75%。在人體中，

boceprevir的兩個光學異構物會快速轉換，SCH534128是主要具有活性的物質，而另一個光學異構物本身並不具活性。

在離體研究中，boceprevir主要經過醛酮還原酶 (aldo-ketoreductase)途徑代謝為不具活性的代謝物，少部分的boceprevir經由CYP3A4/5氧化作用代謝。Boceprevir的排除半衰期約3.4個小時，平均整體清除率為161 L/hr，單次劑量的boceprevir，79%由糞便排除，僅有9%自尿液排除，代表這個藥物主要自肝臟排除。

## Boceprevir 的臨床療效

在一項隨機分派、雙盲、安慰劑控制的臨床研究中 (SPRINT-2)，比較boceprevir 800 mg一天口服三次，合併干擾素 (PegIntron每週1.5 µg/kg皮下注射)與ribavirin (每天600-1400 mg分為兩次投與)治療，與僅有干擾素合併ribavirin治療比較，針對罹患第一基因型的慢性C型肝炎，且過去未接受過干擾素治療的病人，試驗終點包括持續性病毒學反應 (Sustained Virologic Response；SVR)，定義為後續追蹤第24週時，監測不到血漿HCV-RNA。研究中，受試者平均年齡為49歲，人種分布，82%為白人、14%為黑人、剩餘4%為其他人種，男性佔60%、女性佔40%。研究結果發現，合併boceprevir、干擾素與ribavirin治療，相較於僅接受干擾素與ribavirin，可以顯著增加SVR機率

(63%~66%相較於38%)，次組分析中，黑人的SVR機率稍低於整體 (42%~53%)。納入研究時就已經肝硬化的受試者，SVR機率也顯著高於對照組。再針對過去接受干擾素合併ribavirin治療失敗的慢性C型肝炎病人，RESPOND-2這項隨機分派、平行、雙盲研究比較加上boceprevir，與繼續接受干擾素及ribavirin治療比較，同樣針對第一基因型慢性C型肝炎病人進行研究，這些受試者必須對干擾素有反應 (定義為接受干擾素治療12週後，C型肝炎病毒RNA量下降2個log，但未達到SVR)，主要試驗終點為SVR。這項研究中，受試者平均年齡為53歲，人種分布，85%為白人、12%為黑人、剩餘3%為其他人種，男性佔67%、女性佔33%。研究結果發現，

加上boceprevir，相較於僅繼續接受干擾素與ribavirin治療，可以顯著提升SVR機率(59%~66%相較於23%)。納入研究時

就已經肝硬化的受試者，SVR機率同樣顯著高於對照組。

## Boceprevir 的臨床使用

美國食品藥物管理局 (FDA)核准的適應症為治療第一型基因型慢性C型肝炎成人患者，與干擾素 (peginterferon alfa) 及ribavirin併用，罹患的是代償性肝臟疾病，包括肝硬化，過去可以是未經治療或曾經接受干擾素合併ribavirin治療但失敗者。使用boceprevir治療時應該考慮以下重點：

- (1) 不應單獨使用boceprevir，應與干擾素及ribavirin併用。
- (2) Boceprevir使用於過去已經接受過boceprevir或其他C型肝炎NS3/4A蛋白酶抑制劑治療失敗病人的效果未知。
- (3) Boceprevir合併干擾素與ribavirin用於過去曾接受治療但沒有病理反應病人的效果未知。
- (4) 過去對干擾素反應差的病人，接受boceprevir合併干擾素與ribavirin治療的成功率較低。

Boceprevir的建議劑量為800 mg (四顆200 mg的膠囊)每天三次與食物併服，針對過去從未接受治療或已接受治療且對干擾素有部分反應的病人，治療療程為先使用干擾素及ribavirin治療四周，第五周起，除原本治療外，加上boceprevir，並根據病人在治療第八周、十二週與二十四週時的反應決定治療時程 (見表一)。

針對代償性肝硬化的C型肝炎病人，療程為干擾素合併ribavirin治療四周後，除原有治療外加上boceprevir (800 mg每天三次)，繼續治療44周(總療程為48周)。

治療療程中，如果病人發生與干擾素以及/或是ribavirin相關的嚴重不良反應，應該調整干擾素以及/或是ribavirin劑量，甚至必須停用，一旦干擾素與ribavirin被停用，則不得再繼續使用boceprevir。治療期間，於第12周後續追蹤C型肝炎病毒量高於100 IU/ml或在第24周時確認仍然偵測的到C型肝炎病毒RNA，則應該停止治療。

Boceprevir禁止使用於 (1) 懷孕女性或女性伴侶正在懷孕的男性，因為ribavirin可能造成胎兒發育缺損甚至死胎；(2) 正在使用顯著影響代謝酵素CYP3A4/5功能的藥物 (見表二)，這些藥物可能顯著增加或降低boceprevir的血漿濃度，造成不良反應或降低效果。Boceprevir的懷孕分級為B，在鼠類與兔子的動物實驗中，即使暴露在高出人類AUC 11.8倍與2.0倍的高劑量下，未發現致畸胎效應，但因為必須與干擾素及ribavirin併用，不建議使用於懷孕女性，接受ribavirin治療期間以及停藥後六個月內，有懷孕可能及其男性伴侶都應該採取有效避孕方法，但使用

boceprevir女性不建議服用口服避孕藥物，因此，應該利用其他避孕措施，例如子宮內避孕器。目前並不知道boceprevir是否會分泌到人類乳汁中，鼠類實驗中，boceprevir與代謝物在乳汁的濃度些微高於母體血漿濃度，因為治療期間對嬰兒

可能的影響，應該考慮是否中斷哺乳或中斷boceprevir治療。肝臟或腎臟功能不全病人，接受boceprevir治療並不需要調整劑量，因為安全性、療效與藥物動力學參數未知，不建議兒童病人使用boceprevir。

### Boceprevir 的不良反應

在臨床研究中，接受boceprevir合併干擾素與ribavirin治療的受試者，最常發生的不良反應包括疲倦、貧血、噁心、頭痛與味覺障礙 (dysgeusia)，其他不良反應請見表三。研究中，接受合併治療後因為不良反應導致停止治療的比例約為2.0%，這個比例在實驗組與對照組之間並無顯著差異，而因為不良反應需要調整劑量

的比例，接受boceprevir合併干擾素與ribavirin治療的受試者顯著較高 (39%相較於24%)，嚴重不良反應比例為11%比上8%。目前並沒有使用boceprevir過量的病例報告，早期毒性研究中，健康志願者每天使用高達3600 mg的boceprevir五天，並沒有造成嚴重過量症狀。Boceprevir並沒有專一性解毒劑，過量仍然以症狀支持性療法為主。

### 使用boceprevir 的注意事項

Boceprevir (Victrelis®)膠囊必須冷藏儲存 (2~8°C)，避免暴露在熱與濕氣高的環境

中。病人領取藥物後，boceprevir膠囊在室溫下可以保存長達三個月。

### 結語

Boceprevir是第一個核准上市用於慢性C型肝炎的蛋白酶抑制劑，合併干擾素與

ribavirin治療可以顯著增加這類病患的持續病毒反應率，為慢性C型肝炎的治療加入了生力軍。

表一、根據病人治療後反應 (Response-Guided Therapy ; RGT)決定後續治療時程

時程	評估C型肝炎病毒RNA量		建議
	開始治療後第八周	開始治療後第二十四周	
過去未接受治療病人	未檢出	未檢出	繼續完成28周療程
	檢出	未檢出	延長療程至36周且自第37周至48周繼續接受干擾素及ribavirin治療
過去曾接受治療且有部分反應者	未檢出	未檢出	繼續完成36周療程
	檢出	未檢出	延長療程至36周且自第37周至48周繼續接受干擾素及ribavirin治療

表二、不建議與boceprevir併用的藥物

藥物分類	藥物	內容
降血壓藥物、治療良性攝護腺肥大藥物	Alfuzosin	增加alfuzosin血漿濃度，造成低血壓
抗癲癇藥物	Carbamazepine、phenobarbital、phenytoin	降低boceprevir血漿濃度，降低抗病毒效果
治療肺結核藥物	Rifampin	降低boceprevir血漿濃度，降低抗病毒效果
麥角類藥物	Dihydroergotamine、ergonovine、ergotamine、methylegonovine	增加麥角類藥物毒性，可能引發周邊血管收縮、肢體缺血
降血脂藥物	Lovastatin、simvastatin	可能增加肌肉病變風險
口服避孕藥物	Drospirenone	可能增加高血鉀風險
PDE5抑制劑 (用於治療肺動脈高壓時)	Sildenafil、tadalafil	可能增加PDE5抑制劑的不良反應，包括低血壓、視覺障礙、甚至昏厥
鎮靜/安眠藥物	Triazolam、midazolam	可能延長鎮靜或呼吸抑制作用時間

表三、臨床研究中，合併boceprevir與干擾素、ribavirin常見的不良反應

不良反應	過去未接受治療 (SPRINT-1 & SPRINT-2)		過去接受治療但失敗 (RESPOND-2)	
	Boceprevir + 干 擾素 + ribavirin	干擾素 + ribavirin	Boceprevir + 干 擾素 + ribavirin	干擾素 + ribavirin
貧血	50%	30%	45%	20%
白血球過低	25%	19%	14%	10%
噁心	46%	42%	43%	38%
味覺障礙	35%	16%	44%	11%
腹瀉	25%	22%	24%	16%
口乾	11%	10%	15%	9%
疲倦	58%	59%	55%	50%
感覺異常	15%	18%	21%	16%
味覺降低	25%	24%	26%	16%
頭暈	19%	16%	16%	10%
掉髮	27%	27%	22%	16%
皮疹	17%	19%	16%	6%

## 參考文獻：

1. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al: Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364(13):1195-206.
2. Asselah T: A sprint to increase response to HCV treatment: expectancies but caution. *J Hepatol* 2011;55(5):1154-8.