

# C型肝炎治療新藥—直接作用型抗病毒藥物

劉人璋

## 一、前言

C型肝炎 (hepatitis C) 是臺灣地區盛行率第二高的病毒性肝炎，僅次於B型肝炎。C型肝炎透過血液、體液傳播。過去，除傳統抗病毒藥物ribavirin與干擾素 (interferon) 以外，並沒有其他藥物治療選

擇。隨著醫學進步，直接作用於C型肝炎病毒的藥物已經上市，並在臨床試驗中取得不錯的治療成果，本文介紹C型肝炎治療新藥NS3/4A蛋白酶抑制劑與NS5B聚合酶抑制劑。

## 二、C型肝炎治療

過去25年，C型肝炎治療是以干擾素為基礎，但卻有很多副作用，因此降低了病患服藥順從性，而使得病患的病毒持續性反應 (sustained virological response; SVR) 僅達30~80%，近年研發出直接抗病毒藥物 (direct antiviral agents; DAAs)，包括NS3/4A絲胺酸蛋白酶抑制劑 (NS3-4A serine protease inhibitor) 及NS5B RNA 依賴性RNA聚合酶抑制劑 (NS5B RNA dependent RNA polymerase inhibitor)。其他研發中的治療標的包括NS5A病毒蛋白、核心蛋白 (core protein)、p7與NS4B蛋白。

### 一、NS3/4A蛋白酶抑制劑

NS3/4A蛋白酶抑制劑boceprevir與telaprevir是第一個被研發治療C肝的直接抗病毒藥物，在國內boceprevir適用於與peginterferon alfa及ribavirin併用，治療先

前未曾接受治療或先前曾以干擾素及ribavirin治療失敗 (包括對先前治療無反應、部分反應及復發) 之代償性肝病 (包含肝硬化) 成人患者 (18歲及以上) 的慢性C型肝炎基因型第1型感染症。目前有7篇證據等級1B的隨機分派控制研究顯示，對於未接受過治療的第一型 C 型肝炎患者，boceprevir 或 telaprevir 在與 pegylated interferon及ribavirin (依體重計算劑量：病患小於等於75公斤每日1 g或超過75公斤則每日1.2 g) 併用，相較於僅用pegylated interferon(peg-IFN) 與 ribavirin(RBV)，其SVR分別為61~75%與38~49%；另外也有研究顯示，曾接受過治療但部分反應或復發的第一型 C 肝患者，在接受boceprevir或telaprevir以及peg-IFN與RBV治療，其SVR也顯著上升。

不良反應方面，因為需與干擾素及 ribavirin 併用，因此會增加血液不良反應風險，包括貧血、中性球低下等。在臨床研究中，合併 boceprevir 相較於未合併，發生虛弱、噁心、貧血、頭痛及味覺障礙的比例顯著較高；合併 telaprevir 則是引起發疹、貧血、噁心、疲倦、發熱、頭痛、腹瀉、搔癢、掉髮與失眠。

Boceprevir 與 telaprevir 藥物交互作用繁多(詳見表一)，不建議與 CYP3A4/5 受質併用，包括 alfuzosin、cisapride、doxazosin、drospirenone、ergot 類 (dihydroergotamine、ergonovine、ergotamine、methylegonovine)、lovastatin、pimozide、sildenafil/tadalafil (用於治療肺動脈高壓時)、silodosin、simvastatin、tamsulosin、triazolam，也不建議與強效 CYP3A4/5 誘導劑併用，如 carbamazepine、phenobarbital、phenytoin、rifampin、St John's wort，因為 boceprevir 與 telaprevir 本身就是 CYP3A4 的受質與強效抑制劑，併用將造成顯著之不良反應，或是加強併用藥物之療效或副作用，需特別注意。

Boceprevir 的建議劑量為 800 mg (4 顆 200 mg 膠囊) 每天三次，而 telaprevir 則是 750 mg (2 顆 375 mg 錠劑) 每天三次或 1125 mg 每天兩次，建議與食物併服，且必須同時接受干擾素及 ribavirin 治療。治療療程是採取反應引導式治療 (response-

guided therapy)，總療程為 28~48 週不等；但當治療 12 週血漿中 HCV RNA 超過 1000 IU/mL，或是治療 24 週仍能測到 HCV RNA 就應停止此三合一療法。

特殊族群方面，因為 boceprevir 或 telaprevir 必須與 ribavirin 併用 (ribavirin 懷孕分級為 X)，可能造成畸胎或胚胎異常，因此孕婦不得使用。肝臟或腎臟功能不全病人，並不需要調整 boceprevir 劑量，telaprevir 則不建議用於中至重度肝功能不良患者。過量時，目前並沒有專一性解毒劑，原則上以支持性療法處理。

病人衛教部分，除務必確認懷孕或計畫懷孕等事項，因為 boceprevir 或 telaprevir 服藥頻率高，如果病人忘記服藥，且已經接近下次服藥時間 2 小時內 (telaprevir 則為 4 小時內)，則不應該補服，應跳過該次劑量，並按照下一次給藥時間服藥。

## 二、NS5B 聚合酶抑制劑

Sofosbuvir 是在 2013 年 12 月由 FDA 核准的另一個新藥，為 NS5B RNA 依賴性 RNA 聚合酶抑制劑，作用機轉在抑制病毒複製；相較於 NS3/4A 蛋白酶抑制劑，服用的藥物總量較少、耐受性良好與較少藥物交互作用是其特點；本藥為 P-glycoprotein (Pgp) 的受質，因此不被 CYP450 酵素影響，本身也不會被食物影響其吸收。

Sofosbuvir在FDA核准的適應症為慢性C型肝炎基因型第1~4型感染症，臨床上可用於所有基因型病患，對未曾接受過治療的基因型第1或4型病患，可接受interferon者，以400 mg sofosbuvir合併ribavirin與peginterferon alfa治療12週，對於無法接受interferon的病人，治療策略為400 mg sofosbuvir合併ribavirin治療24週，替代療法則是400 mg sofosbuvir合併simeprevir合併或不合併ribavirin治療12週；基因型第2型則是以400 mg sofosbuvir合併ribavirin治療12週；基因型第3型，可以接受interferon者，以400 mg sofosbuvir合併ribavirin與peginterferon alfa治療12週，不論是否能用peginterferon，建議每天sofosbuvir 400 mg合併ribavirin治療24週；基因型第5或6型，可以接受interferon者，同樣以400 mg sofosbuvir合併ribavirin與peginterferon alfa治療12週（非美國食品藥物管理局核准適應症）；在目前臨床試驗中，sofosbuvir在肝功能不全患者不用調整劑量，輕至中度腎功能不全也不須調整，

但對嚴重腎功能不全或末期腎病變患者，其安全性尚未被建立，因此不建議使用。

FDA核准sofosbuvir的建議劑量是每天400 mg（一顆錠劑），不能做為單獨治療（monotherapy），必須與ribavirin或與simeprevir為合併療法，因此雖然懷孕分級為B級，但因為與ribavirin併用，仍建議採取避孕措施。在交互作用部份，根據Lexicomp資料庫，交互作用列為X級的有modafinil、oxcarbazepine、rifabutin、rifampin與rifapentine，都可能顯著降低sofosbuvir血漿濃度，影響治療效果。

不良反應方面，sofosbuvir最常見的副作用為疲勞、頭痛、失眠、噁心、食慾減低、腹瀉、肌痛、發燒與類流感症狀，例如頭痛、喉嚨痛；臨床試驗中，合併干擾素相較於未合併，其血液方面毒性包括嗜中性粒細胞減少症、貧血、血小板減少症，僅在合併干擾素組被觀察到；而因副作用而停藥的比例，干擾素組為11%，不含干擾素則為1%，顯現sofosbuvir的安全性與耐受性良好。

### 三、治療地位與結語

隨著治療C型肝炎藥物的研發，使得病人的治療更簡單且耐受程度增加，除縮短治療療程，也增加治癒率，進而降低換肝的需求，甚至降低C型肝炎相關的死亡率；目前的證據顯示sofosbuvir合併ribavirin與pegylated interferon能治療基因

型第1型的C型肝炎，sofosbuvir合併ribavirin則建議用於基因型第2與第3型C型肝炎，惟目前新型的直接抗病毒藥物價格昂貴，替病人決定最佳之治療選擇才能達到最大效益。

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、doxazosin、silodosin、tamsulosin	增加alpha1受體拮抗劑血漿濃度，造成低血壓
抗癲癇藥物	Carbamazepine、phenobarbital、phenytoin	降低boceprevir/telaprevir血漿濃度，降低抗病毒效果
治療肺結核藥物	Rifampin	降低boceprevir/telaprevir血漿濃度，降低抗病毒效果
麥角類藥物	Dihydroergotamine、ergonovine、ergotamine、methylergonovine	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

表一、Boceprevir與telaprevir之交互作用

#### 四、參考資料

1. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2013; 368: 1907-17.
2. Chou R, Hartung D, Rahman B, et al: Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. Ann Intern Med. 2013; 158: 114-23.
3. Feeney ER, Chung RT. Antiviral treatment of hepatitis C. BMJ. 2014; 348: g3308.
4. Package insert of boceprevir. Available at:  
<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=ae879ebe-b620-4829-b6f8-74b58da1c771> Accessibility verified July 3, 2014.
5. Rose L, Bias TE, Mathias CB, Trooskin SB, et al. Sofosbuvir: A Nucleotide NS5B Inhibitor for the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. Ann Pharmacother. 2014; 48(8): 1019-29.