

新型冠狀病毒疾病治療藥物新發展

臺北市立聯合醫院教學研究部師一級藥師 陳立奇

摘要

2020 年全球爆發新型冠狀病毒疾病 (Coronavirus disease 2019, COVID-19；又稱武漢肺炎或新型冠狀病毒肺炎) 之疫情，各界積極對於此一新型傳染疾病有效預防治療藥物之開發。目前雖有部分藥物被嘗試用於 COVID-19 之治療，各國亦有多項藥物臨床試驗正積極進行中，然目前尚無足夠之隨機臨床試驗證據可支持任一藥物之療效及安全性。隨著 COVID-19 或新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2；嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒) 感染治療之臨床實證資料不斷更新，本文概述國內有關新型冠狀病毒感染治療藥物最新的暫行指引，及綜參當前有關 COVID-19 治療藥物之相關臨床研究文獻 (截至 2020 年 4 月)，針對目前臨床有嘗試使用或研究當中之藥物概要說明，提供臨床用藥治療之參考。臨床專業人員亦須即時掌握最新之治療藥物發展資訊，以利 COVID-19 疾病之防治及提供病人妥適之治療處置。

關鍵字：新型冠狀病毒疾病 (COVID-19)、藥物治療、coronavirus disease 2019 (Covid-19)、drug therapy

壹、前言

冠狀病毒 (CoV) 為一群有外套膜之 RNA 病毒，為可見於人類和動物之重要病原體 (可導致人畜共通傳染病)。2019 年底在中國湖北武漢市爆發了一種不明原因肺炎，經確認為一新型冠狀病毒感染所引致，此感染性疾病蔓延迅速，導致全球大流行，世界衛生組織 (WHO) 2020 年 2 月為之命名為 2019 新型冠狀病毒疾病 (簡稱 COVID-19)，導致 COVID-19 的病毒稱為嚴重急性呼吸道症候

群冠狀病毒 2 (SARS-CoV-2)。COVID-19 臨床表徵多變，傳染性強，至 2020 年 4 月全球疫情尚未有效掌控，已嚴重危害人類健康及影響常規生活。面對 COVID-19 的嚴峻疫情，各界引領期盼對於 COVID-19 有效預防治療藥物之開發，雖有部分藥物被嘗試用於 COVID-19 之治療，各國亦有多項藥物臨床試驗正積極進行中，然目前尚無足夠之隨機臨床試驗 (randomized controlled trial; RCT) 證據可支持任一藥物可明確有效預防或治

通訊作者：陳立奇／通訊地址：台北市大安區仁愛路 4 段 10 號 8 樓 (仁愛院區 8 樓／教研部)

服務單位：臺北市立聯合醫院教學研究部／聯絡電話：(0) 02-27093600 ext 3824

療COVID-19，WHO於2020年3月所發布最新臨床處置指引對COVID-19亦尚無認證標準療法。由於COVID-19及SARS-CoV-2感染治療之臨床實證資料不斷更新，本文概述國內有關新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)感染治療藥物最新的暫行指引，及綜參當前有關COVID-19治療藥物之相關臨床研究文獻¹⁻¹⁵，針對目前臨床有嘗試使用或研究當中之藥物概要說明，提供臨床用藥治療之參考。

貳、新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)感染治療藥物之暫行指引

國內針對新型冠狀病毒感染，依衛福部疾管署最新修訂「新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)感染臨床處置暫行指引」(第六版)，有關SARS-CoV-2之抗病毒與其他治療，目前相關證據主要來自同為冠狀病毒的SARS與MERS-CoV之治療經驗及臨床或體外試驗結果，尚無足夠RCT研究證據支持任何抗病毒藥物治療疑似或確診SARS-CoV-2感染病例。目前曾被用於治療的藥物包括多種抗病毒藥物(ribavirin, lopinavir/ritonavir, remdesivir)、干擾素(interferon- α , interferon- β)、病患恢復期血清與單株/多株抗體等。

該指引自第五版新增hydroxychloroquine (HCQ)相關用藥說明，經主治醫師完整評估SARS-CoV-2感染臨床嚴重程度、傳播力、治療可能效益與風險、藥物適應症外使用之倫理議題與其藥物動力學參數，及詳實告知後，可考慮對確診個案給予治療。但對於懷孕或已知過敏患者則不建議給予治療。曾被報告有視網膜病變、心臟毒性(QTc延長)等不良反應，使用時應多加注意。且若因病人病狀需增加劑量或延長治療時間，須審慎評估。

參、臨床研究中之COVID-19治療藥物

國際間針對COVID-19之臨床研究正廣泛及踴躍地進行著，於ClinicalTrials.gov網站所納全球臨床試驗中，2020年4月23日以疾病名COVID-19搜尋所得之臨床研究計795件，其中與藥物有關之臨床研究計488件，包含老藥新用之抗瘧疾藥物、研究中的抗病毒藥物、干擾素、單株/多株抗體、一些傳統中藥及輔助治療藥物等，歸納其中主要試驗藥物摘要說明：

一、老藥新用 (drug repurposing)

(一) 抗瘧疾藥物chloroquine (CQ)及hydroxychloroquine (HCQ)

CQ(氯奎寧)及HCQ(氫氯奎寧)為傳統抗瘧疾藥物，臨床用於治療紅斑性狼瘡及類風溼性關節炎等免疫性疾病。奎寧類藥物抑制宿主受體的糖基化(glycosylation)，蛋白水解過程(proteolytic processing)和內質體酸化(endosomal acidification)阻止病毒進入細胞，並具減弱細胞激素(cytokine)產生以及抑制宿主細胞的自噬(autophagy)和溶酶體活性(lysosomal activity)等免疫調節作用。在一些體外試驗顯示此類藥物具有抑制SARS-CoV-2活性之作用²，故老藥新用於COVID-19之治療。但至目前為止，有關奎寧類藥物用於COVID-19治療之臨床實證資料尚不多，各界對相關研究結果有不同的看法³⁻⁶。雖有研究報告顯示HCQ治療可改善病毒清除率，並推論HCQ可能與azithromycin具有協同作用³，但受限於研究樣本量小及一些研究方法問題，尚不足以支持其治療角色。且此類藥物可能引起QTc延長心臟毒性及視網膜病變等罕見但嚴重的不良反應，有關其安全和有效治療的理想使用

劑量，相關資料仍有限。如最新一篇比較高劑量(600mg BID，10天)和低劑量(第一天450mg BID，第二至五天450mg QD)CQ於COVID-19之臨床試驗結果⁶顯示，高劑量使用CQ 10天之風險(QTc延長毒性、致死率等)明顯大於益處，基於安全性考量，不建議高劑量CQ使用於急重症之COVID-19病人⁶。整體而言，此類藥物用於COVID-19治療之效益及安全性，仍有待嚴謹的大型及長期隨機對照試驗結果驗證之。

(二) Lopinavir/Ritonavir

Kaletra (lopinavir/ritonavir)是臨床用於HIV治療的口服抗病毒複合劑，經由抑制3-胰凝乳蛋白酶樣蛋白酶(3-chymotrypsin-like protease)表現出對抗其他新型冠狀病毒的體外活性⁷，尚無對於SARS-CoV-2體外活性資料。目前有關本藥用於治療COVID-19的經驗多是個案報告或小型的回顧性非隨機研究，尚難論斷其治療效果。近期一個開放性RCT研究結果則顯示本藥對於COVID-19之臨床改善時間、病毒清除率或28天死亡率，與標準治療無顯著差異⁸。另使用安全性上，本藥潛在藥物相互作用問題及可能的不良反應，如胃腸不適，例如噁心、腹瀉和肝毒性等。尤其在COVID-19病人易見肝指數升高，或因藥物合併治療或病毒感染等，均可能使這些不良反應更為嚴重，須特別注意。

(三) Ribavirin

Ribavirin是一鳥嘌呤類似物(guanine analogue)，可抑制病毒RNA聚合酶(RNA polymerase)，對於其他新型冠狀病毒(nCoV)的活性使其成為COVID-19治療的候選藥物。然目前其針對SARS CoV的體外

活性有限，並且需要高濃度方可抑制病毒複製。在之前系統性回顧其用於SARS臨床經驗的30篇研究中，26篇無結論性之結果，而有4篇研究顯示該藥不良反應(包括血液毒性和肝毒性)可能造成的危害⁹。對於MERS的治療，通常與干擾素合併使用，但目前看起來對臨床結果(如致死率)或病毒清除率(viral clearance)並無明顯的影響¹。本藥目前用於SARS CoV-2治療的臨床數據不充分，且由於其可能引起嚴重的劑量依賴性血液學毒性及肝臟不良反應，其治療應用仍待相關研究確認。

(四) 干擾素 (interferon)

干擾素 β 在體外有效降低MERS-CoV活性，並在MERS-CoV感染的動物實驗模式中有良好的預後¹⁰。但目前研究報告多為與ribavirin及/或lopinavir /ritonavir合併使用。至於干擾素 β 對SARS-CoV-2的影響，體外試驗和動物試驗的結果存在矛盾，且尚缺乏臨床試驗，目前尚無實證資料支持其用於SARS CoV-2之治療。

(五) 免疫調節劑 (immunomodulatory agent)

部分傳統用於非感染性適應症的幾種免疫調節劑具有抑制SARS-CoV-2的體外活性，包括baricitinib，imatinib，dasatinib和cyclosporine等。但至目前尚缺乏用於COVID-19治療之動物試驗或人體臨床研究資料，故相關適應症外之臨床應用還有待評估觀察。

二、研發中新藥

(一) Remdesivir

Remdesivir為一新型核苷酸類似物(a

nucleotide analogue prodrug)，具抑制病毒 RNA 聚合酶(RNA polymerase)之作用，針對 SARS-CoV-2 具有體外活性，於其他冠狀病毒（包括 SARS 和 MERS-CoV）在體外和動物實驗中亦具活性。原本用以治療伊波拉病毒，但三期臨床試驗結果不盡理想。反而是近期一些案例研究顯示本藥對於 COVID-19 治療反應不錯¹¹⁻¹³，引起各界之關注及興趣。如其中一個多國多中心的研究中¹³，53 位低氧的嚴重 COVID-19 患者接受了 remdesivir 治療 10 天（恩慈療法），68% 的患者有臨床改善（對氧氣支持或出院的需求減少），原本有使用呼吸器的 30 例患者中有 17 例（57%）脫離呼吸器，四名接受葉克膜（ECMO）的患者中有三名移除了 ECMO。但有 13% 的患者死亡（其中接受呼吸器治療病人的死亡率有 18%），4 例患者因不良反應（惡化的腎臟損傷、多器官功能衰竭、肝酶升高）而提前終止治療¹³。本藥是屬於腸胃外藥劑（parenterals），常被報告的副作用包括噁心、嘔吐和肝轉氨酶升高等，於臨床研發及使用時，安全性亦值得注意及觀察。

Remdesivir 目前尚在臨床研發階段，各國亦尚未核可上市，所以必須經由恩慈療法（compassionate use；目前限於未滿 18 歲孩童及孕婦）、參加臨床試驗（clinical trial）或經申請特准，才能接受此藥物的治療。目前國際間有多項 remdesivir 用於治療 COVID-19 之隨機對照臨床試驗正在進行中（包含美國國家衛生研究院正在執行的隨機雙盲安慰劑對照試驗），有待相關研究結果正式發布陸續實證其治療效益及安全性，方能確認本藥用於 COVID-19 治療之角色。

（二）Favipiravir

Favipiravir 是嘌呤核苷酸（purine

nucleotide) 的前驅藥物，轉化活性藥抑制病毒 RNA 聚合酶（polymerase）作用，抑制病毒 RNA 複製，目前大部分之臨床前研究數據主要為流感及伊波拉病毒之資料，但有體外研究報告顯示其對於 SARS-Cov-2 具有活性（EC₅₀：61.88 μM/L）¹⁴，故亦有臨床試驗評估其用於 COVID-19 之治療。在一項多中心隨機分配的前瞻性研究中，favipiravir 於中度 COVID-19 病人的臨床復原比率較 Arbidol（umifenovir）為高（71.4% vs 55.9%，p=0.019），但在中重度病人則無顯著差異¹⁵。其治療效益仍需更多隨機對照臨床試驗結果實證之。

肆、結語

COVID-19 疫情自爆發以來，各界積極對於 COVID-19 有效預防治療藥物之開發，綜參目前許多已經發表有關 COVID-19 藥物治療的研究報告，多源於早期受疫情影響國家之臨床治療經驗或個案研究報告，受限於研究案例少及研究方法可能存在許多的差異或干擾因素，如療效指標、檢測方式與治療方式等，相關研究資料之解讀參考上須特別謹慎。此外目前有不少藥物被嘗試用於 COVID-19 之治療，各國亦有多項藥物臨床試驗正進行中，然包含 WHO 所提出之臨床處置指引均說明，至今尚無足夠之隨機臨床試驗證據可支持任一藥物可明確有效預防或治療 COVID-19，亦尚無認證標準療法，有待更多大型及長期之臨床研究實證結果以確認藥物療效及安全性。隨著於 COVID-19 及 SARS-CoV-2 感染治療之臨床實證資料不斷更新，臨床專業人員須即時掌握最新之治療藥物發展資訊，以利 COVID-19 疾病之防治及提供病人妥適之治療處置。

Development of Drug Therapies for Novel Coronavirus Disease 2019

Lih-Chi Chen

Department of Education and Research, Taipei City Hospital

Abstract

The global outbreak of a novel coronavirus disease (COVID-19) in 2020, the clinical development of effectively preventive and therapeutic drugs for this new infectious disease is actively conducting. At present, although some drugs have been tried for the treatment of COVID-19 and there are many clinical trials of drugs in various countries, there is not enough evidence of randomized clinical trials to support the efficacy and safety of any drug. With the continuous update of the clinical evidence data on the treatment of COVID-19 and SARS-CoV-2 infection, this article outlines the newest interim guidelines for clinical management of SARS-CoV-2 infection in Taiwan and the relevant clinical research literatures of therapeutic drugs to provide a reference for clinical medication treatments. Clinical professionals also have to keep update the newest information on the development of therapeutic drugs to facilitate the prevention and treatment of COVID-19 and provide patients with appropriate treatment.

參考資料：

1. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA 2020 Apr 13. doi: 10.1001/jama.2020.6019. [Epub ahead of print]
2. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discov 2020; 18(6): 16. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>.
3. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends 2020; 14(1): 72-. DOI: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.
4. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020; 105949: 105949. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
5. Gbinigie K, Frie K. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. BJGP Open. 2020 Apr 7. pii: bjgpopen20X101069. doi: 10.3399/bjgpopen20X101069. [Epub ahead of print]
6. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al (CloroCovid-19 Team). Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020 Apr 24; 3(4.23):

Special articles related to COVID-19

- e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.
7. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al; HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59(3): 252-256. doi:10.1136/thorax.2003.012658
8. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* Published online March 18, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282
9. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3(9):e343. doi:10.1371/journal.pmed.0030343.
10. Hart BJ, Dyall J, Postnikova E, et al. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol* 2014; 95:571.
11. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020; 382(10): 929-936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
12. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis* 2020. March 27, 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30200-0 [Epub ahead of print]
13. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. April 10, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
14. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017; 93(7): 449-463. doi:10.2183/pjab.93.027.
15. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv*. Preprint posted March 27, 2020. doi:10.1101/2020.03.17.20037432.