



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：楊淑瑜

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智、吳宗修

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

110 年 09 月第 198 期

本期專題

1. 口服抗 COVID-19 病毒藥物 molnupiravir 介紹
2. 乳癌荷爾蒙療法：CDK 4/6 抑制劑 palbociclib (Ibrance®)

口服抗 COVID-19 病毒藥物 molnupiravir 介紹

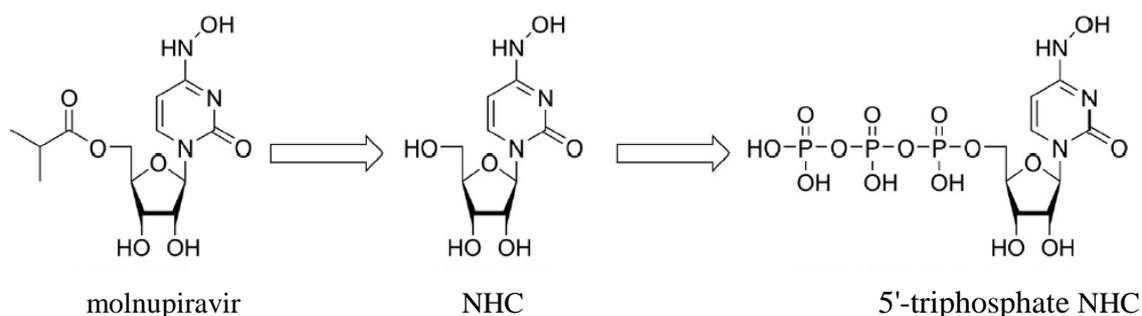
撰稿：蘇柏名藥師；校稿：林佳慧藥師

壹、前言

Molnupiravir 是一個用來治療 COVID-19 輕症的口服藥物¹，它是由一家非營利生物技術公司 DRIVE (Drug Innovation Ventures at Emory) 公司與默沙東 (Merck Sharp & Dohme, MSD) 公司共同開發。Molnupiravir 有望成為第一個專門治療新冠肺炎的口服特效藥品²，目前已經進入第三期臨床試驗，臺灣有參與本項臨床研究，對象為集中檢疫所之確診個案。

貳、Molnupiravir 的機轉與適應症

Molnupiravir 為一抗病毒的藥物，本身是一個前驅藥，進入人體後會代謝成 β -D-N⁴-hydroxycytidine (簡稱 NHC)，再經過磷酸化的過程，使結構式上的 5 位帶有一三磷酸基成為其活性態的 5'-triphosphate NHC^{3,4,5}。在 SARS-CoV-2 病毒複製過程中，此藥品可嵌入新生病毒的 RNA 序列裡面，干擾原本病毒複製時胺基酸 C-G、A-U 配對，取代胺基酸 C、G 形成錯誤的複合體，誘導病毒發生突變，讓病毒無法適應環境進而被消滅⁶。目前在體外試驗中，molnupiravir 已經顯示出其於對抗 SARS-CoV-2 病毒有很好的效果⁷。



圖一、molnupiravir 於宿主體內被激酶轉為活性抗病毒劑⁸

參、藥物動力學

Molnupiravir 使用的劑量必須提升至 600 毫克以上才有辦法被測量。口服 600 毫克至 1600 毫克的 molnupiravir 之後，最高血中藥物濃度可以達到 13.2 ng/ml，其中 Tmax（到達血漿最高濃度的時間）值介於 0.25 到 0.75 小時，如果給予的劑量更高，像是給予 1200 ~ 1600 毫克的劑量下，Tmax 會往後延，會變成介於 1.75 ~ 1.50 小時；同時在這樣的劑量下，半衰期分別為 1.81 和 4.59 小時，可以推測給予的劑量越高，其半衰期越長，根據血漿濃度-時間曲線下面積（area under curve, AUC）判斷，其 AUC 和劑量為隨比例增加⁸。

有關藥物的排除，在給藥後的 0 ~ 24 小時內，從尿液中排除的量隨著劑量成比例地增加。給予 50 毫克時約有 0.820% 從尿液排除，若給予 1600 毫克劑量時則約有 6.7%，並且大部分的藥物會在給藥後四小時內排出體外。

根據研究，在進食狀況下給予 200 毫克 molnupiravir，其 Tmax 會往後延，可能會相差至兩個小時以上。與空腹狀態相比，進食狀態下的平均血液最高濃度約降低 36%，為統計學上顯著之差異，不過由 AUC 評估，其實進食雖然持續吸收持續較長，但因為食物跟藥物的主成分不會有交互作用，以藥動學的角度來看，目前不認為進食狀況下服用此藥品會影響療效⁸。

肆、臨床療效

Molnupiravir 活性成分的半衰期呈現劑量依賴性，在 50 ~ 800 毫克的給藥劑量下具有良好的耐受性。在第二期隨機分派臨床試驗中，納入症狀發生在 7 天內之確診新冠肺炎門診個案，隨機分派給予 200 毫克、400 毫克、800 毫克與安慰劑，一天兩次共 5 天療程。800 毫克組別與安慰劑組相比，在給藥後第 3 天（1.9% vs. 16.7%, P=0.016）及第 5 天（0% vs. 11.1%, P=0.03）之新冠肺炎病毒陽性率皆呈現顯著下降；400 毫克組別與安慰劑組相比，只有在第 5 天（0% vs. 11.1%, P=0.03）呈現顯著下降；而 200 毫克組別則在新冠肺炎病毒陽性率與安慰劑組別無太大差異²。

另外，由新冠肺炎確診者服用 molnupiravir 之後再經 PCR（polymerase chain reaction）檢驗為陰性的比例，服用 800 毫克組別可以達到 92.5%；相較於服用 400 毫克及安慰劑的病人分別為 78.7% 以及 80.3% 來看，無論基於病毒清除率或是身體耐受性及藥物安全性考量，目前已公開發表的資料，都支持以 molnupiravir 一天兩次 800 毫克共 5 天療程可獲得最佳療效^{2,12}。

伍、藥物不良反應

根據目前的研究，尚未有受試者出現嚴重不良反應。在 5.5 天內一天兩次給予 50 至 800 毫克的劑量下，或是單一劑量給予 1600 毫克，此藥都具有良好的耐受性。但如果給予超過此劑量，隨著劑量遞增，部分患者曾出現頭痛或腹瀉的狀況也隨之增加；跟安慰劑相比，腹瀉的比例高出 7.1%。此外，有零星個案皮膚起疹子，不過因為數量過少，並無臨床上的統計意義。目前尚未有與此藥相關的藥物交互作用研究，亦無針對懷孕及授乳婦女相關之研究⁵。

陸、結論

由於新冠肺炎的疫情並未趨緩，疫苗雖然施打率不斷上升，但是同時世界各地新的變異病毒株仍不斷出現⁹，研發出口服抗新冠肺炎病毒的藥品迫在眉梢，目前於門診醫師尚無口服特效藥可以開立¹⁰，Molnupiravir 目前已經進入第三期臨床試驗，高度的安全性以及良好的耐受性¹¹，使得許多人都期待此第一個抗新冠肺炎病毒口服藥品的上市。

柒、參考文獻

1. EUnetHTA. COVID-19 Response/Treatments/RCR19: Molnupiravir. Available at <https://www.eunetha.eu/rcr19/> Assessed 08/2021.
2. Fischer W, Eron JJ, Holman W, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. medRxiv. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.17.21258639>.
3. Menéndez-Arias L. Decoding molnupiravir-induced mutagenesis in SARS-CoV-2. *Journal of Biological Chemistry*. 2021;297(1):100867.
4. World Health Organisation. Publications: Weekly epidemiological update on COVID-19 - 25 May 2021. Available at <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---25-may-2021> Assessed 08/2021.
5. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature*. 2021; 591(7850): 451–457.
6. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nature Structural & Molecular Biology*. 2021; 1-7.
7. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384(3): 229–237.
8. Painter WP, Holman W, Bush JA, et al. Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2021; 65(5): e02428-20.
9. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet infectious diseases*. 2020; 20(6): 656–657.
10. Painter GR, Bowen RA, Bluemling GR, et al. The prophylactic and therapeutic activity of a

broadly active ribonucleoside analog in a murine model of intranasal venezuelan equine encephalitis virus infection. *Antiviral research*. 2019; 171: 104597.

11. Hillen HS. Structure and function of SARS-CoV-2 polymerase. *Current Opinion in Virology*. 2021; 48, 82–90.
12. Merck. Merck and Ridgeback Biotherapeutics Provide Update on Progress of Clinical Development Program for Molnupiravir, an Investigational Oral Therapeutic for the Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19. Available at <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-progress-of-clinical-development-program-for-molnupiravir-an-investigational-oral-therapeutic-for-the-treatment-of-mild-to-moderate-covid-19/> Assessed 08/2021.

乳癌荷爾蒙療法：CDK 4/6 抑制劑 palbociclib (Ibrance®)

撰稿：林勵之總藥師；校稿：方喬玲主任

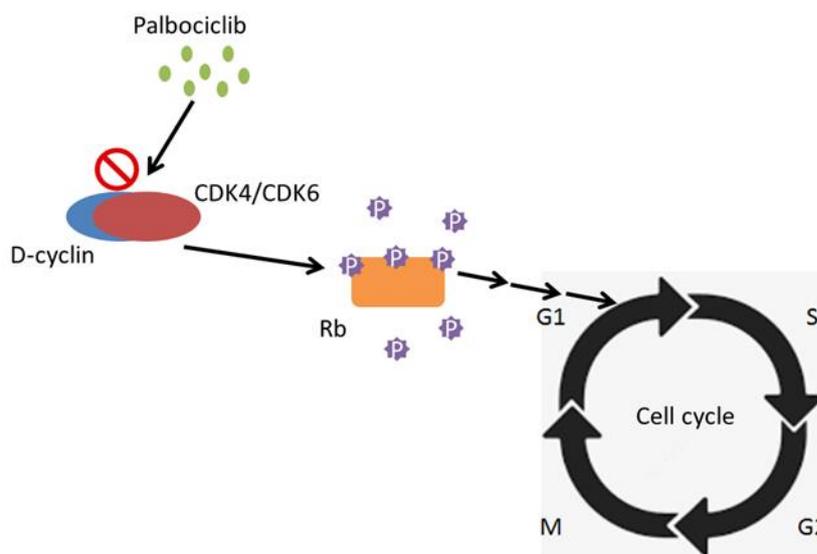
壹、前言

根據衛生福利部的統計，民國 109 年十大死因前三名分別為癌症、心臟疾病、肺炎，其中乳癌佔女性癌症死亡第三名¹。現行治療乳癌的方法包括手術治療、放射線治療、化學治療、標靶治療、荷爾蒙治療、免疫療法等。

臨床統計，約有 70% 乳癌患者的荷爾蒙受體 (hormone receptor, HR) 檢測結果呈現陽性²。研究指出，早期乳癌患者使用荷爾蒙療法大約可以減少 30% 的復發及死亡率³。過去乳癌的荷爾蒙療法藥物可分成兩種，一種是使用芳香酶抑制劑 (aromatase inhibitors, AIs)，降低雌激素生成；另一種則是使用選擇性雌激素受體調節劑 (selective estrogen receptor modifier, SERM)，阻斷雌激素與受體結合。目前最新的藥物則是本次討論的主角——細胞週期蛋白依賴性激酶 4/6 型 (cyclin-dependent-kinase 4/6, CDK 4/6) 抑制劑。

貳、機轉與適應症⁴

細胞週期 (cell cycle) 分為四期，分別是有絲分裂期 (M 期)、DNA 合成前期 (G1 期)、DNA 合成期 (S 期) 和 DNA 合成後期 (G2 期)。Palbociclib 是一種 CDK 4/6 抑制劑，而 CDK4/6 在細胞週期中扮演重要的角色，主要負責 G1 期到 S 期的過程，在結合 D 型細胞週期蛋白 (D-cyclin) 後會被活化，進而磷酸化視網膜母細胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, Rb) 以進行後續的細胞週期，而 palbociclib 則透過抑制 CDK4/6 的作用，阻斷細胞週期從 G1 期進入 S 期，讓癌細胞停留在 G1 期，減少腫瘤細胞的增生，並造成細胞的衰老和凋亡⁴ (圖一)。



圖一、Palbociclib 作用機轉⁴

目前台灣核可的 palbociclib 治療適應症，對於荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 呈陰性之局部晚期或轉移性乳

癌之停經後婦女，palbociclib 可與芳香環轉化酶抑制劑合併使用。荷爾蒙受體分為雌激素受體（estrogen hormone, ER）及黃體激素受體（progesterone receptors, PR）受體，palbociclib 可用於 ER 為陽性、HER2 呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之婦女，可合併 fulvestrant 用於先前曾接受過內分泌治療者。

參、藥物動力學^{5,6}

一、吸收

通常口服投予 palbociclib 後約 6 至 12 小時可以達到最高血中濃度，平均生體可用率為 46%。重複每日投藥一次之後，可於 8 天內達到穩定狀態。

二、食物的影響

實驗結果顯示，在空腹狀態下，大約有 13% 的人會出現藥物吸收率與暴露量過低的情形。與隔夜空腹的情況下投予相比，若是在給藥前 1 小時和給藥後 2 小時給予不同量的熱量食物時，palbociclib 的時間零至無限大血清濃度對時間曲線下面積（area under the curve from time 0 extrapolated to infinite time, AUCinf）與最高血中濃度（maximum plasma concentration, Cmax）會有所提升，而進食可使 palbociclib 之暴露量的差異性顯著降低，因此建議本藥與食物併服。

三、分佈

Palbociclib 主要是經由被動擴散進入肝細胞，體外試驗的結果顯示，與人類血漿蛋白的結合率約為 85%，且此結合作用不具濃度依賴性。

四、代謝

Palbociclib 是血漿中的主要化合物，經肝臟的代謝作用後，大部份會形成代謝物排出體外。其中主要代謝途徑包括氧化與硫酸化，次要途徑則是醯化與葡萄糖醛酸化。體外試驗的結果指出 CYP3A（cytochrome P450 3A）與 SULT2A1（sulfotransferase family 2A member 1）是主要參與代謝作用的酵素。

五、排除

Palbociclib 在晚期乳癌患者中，幾何平均廓清率（clearance per fraction absorbed, CL/F）為 63 升/小時，平均排除半衰期為 28.8 小時。糞便是主要的排泄途徑，佔 74%；尿液佔 17%。

肆、用法用量⁵⁻⁷

Palbociclib 建議劑量為每日一次 125mg，連續使用 21 天後暫停 7 天，以 28 天為一個療程，給藥至獲得臨床治療效益或出現無法忍受的藥物毒性反應。建議病人每天於固定時間服藥，若因嘔吐或漏服藥物，則應按照平常時間服用下一劑藥物，不可額外再服一劑，避免造成藥物劑量過量。

芳香環轉化酶抑制劑或 fulvestrant 與 palbociclib 並用時，芳香環轉化酶抑制劑應根據仿單的給藥時間給藥；fulvestrant 則建議於第 1、15、29 天肌肉注射 500mg，之後每月注射一次。

一、肝功能不全的劑量

對於輕、中度肝功能不全 (Child-pugh A & B) 的病人不需調整劑量。對於重度肝功能不全 (Child-pugh C) 的病人，建議劑量為每日一次 75 毫克。

二、腎功能不全的劑量

對於輕、中、重度腎功能不全 (肌酐廓清率 \geq 15 毫升/分鐘) 的病人不需調整劑量，至於對於透析病人的使用劑量尚無相關參考資料。

伍、交互作用⁶

Palbociclib 是一種弱效 CYP3A 抑制劑，在並用 CYP3A 的受質藥物時，應注意藥物使用劑量及是否出現藥物不良反應。我們根據 micromedex 藥物交互作用資料庫，列出以下嚴重程度 major 及證據等級 good 以上的交互作用 (表一)。

表一、Palbociclib 常見的藥物交互作用

| 藥物一 | 藥物二 | 嚴重程度 | 證據等級 | 交互作用描述 |
|-------------|--------------|-------|-----------|---|
| Palbociclib | Alprazolam | Major | Excellent | 同時併用 alprazolam，和弱或中度 CYP3A4 抑制劑可能會導致 alprazolam 暴露量增加。 |
| Palbociclib | Fentanyl | Major | Excellent | 同時併用 fentanyl 和 CYP3A4 抑制劑可能會導致 fentanyl 中毒風險增加。 |
| Palbociclib | Atorvastatin | Major | Good | 同時併用 atorvastatin 可能會導致 atorvastatin 暴露量增加。 |
| Palbociclib | Verapamil | Major | Good | 同時併用 verapamil 可能導致 palbociclib 血中濃度和毒性增加。 |

陸、不良反應及副作用⁴⁻⁷

使用 palbociclib 最常見的嚴重不良反應為血液及淋巴系統異常，其中又以嗜中性白血球低下 (80.6%)、貧血 (27.6%)、血小板減少症 (19%) 最容易發生，另外感染 (54.7%) 也是很常發生的狀況。其他歸類為極常見的不良反應及副作用如表二。

經美國 FDA 回顧臨床試驗結果與上市後安全性資料庫，發現疑似因使用 CDK 4/6 抑制劑後發生特定型態的肺部發炎案例，有 1~3% 的病人發生間質性肺病或非感染性肺炎，其中小於 1% 病人的不良反應最終死亡。審慎評估後，已於 CDK 4/6 抑制劑類藥品的仿單中新增「間質性肺病」和「非感染性肺炎」之相關警語。不過美國 FDA 認為依處方使用此類藥品的整體效益仍大於其風險。

表二、Palbociclib 常見的藥物不良反應

| 系統器官類別 | 不良反應 | 發生率 (%) |
|---------|-------------|---------|
| 感染 | 感染 | 54.7 |
| 血液與淋巴系統 | 嗜中性白血球減少 | 80.6 |
| | 白血球減少 | 45.2 |
| | 貧血 | 27.6 |
| | 血小板減少 | 19.0 |
| | 發燒性嗜中性白血球減少 | 1.6 |
| 代謝與營養 | 食慾降低 | 15.8 |
| 胃腸道 | 口腔炎 | 28.9 |
| | 噁心 | 34.2 |
| | 腹瀉 | 24.5 |
| | 嘔吐 | 17.1 |
| 皮膚與皮下組織 | 皮疹 | 16.5 |
| | 禿髮 | 25.9 |
| 全身性疾患 | 疲倦 | 39.2 |
| | 無力 | 12.8 |
| | 發燒 | 12.4 |

柒、同類藥物比較⁸⁻¹¹

目前台灣已核准三種不同的 CDK 4/6 抑制劑，分別是 palbociclib (Ibrance[®])、ribociclib (Kisqali[®]) 及 abemaciclib (Verzenio[®])，其中 abemaciclib 尚未獲得健保給付資格。(表三)

表三、CDK 4/6 抑制劑比較表

| 學名 | Palbociclib | Ribociclib | Abemaciclib |
|------|--|---|---|
| 商品名 | Ibrance [®] | Kisqali [®] | Verzenio [®] |
| 藥物含量 | 75 mg/cap 100 mg/cap 125 mg/cap | 200 mg/tab | 50 mg/cap 100 mg/cap 150 mg/cap 200 mg/cap |
| 適應症 | <ol style="list-style-type: none"> 對於停經後之局部晚期或轉移性乳癌且第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性，適合以 letrozole 做為第一線治療之婦女，palbociclib 可與 letrozole 合併使用。 對於雌激素受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之婦女，palbociclib 可合併 fulvestrant 用於先前曾接受過內分泌治療者。 | 與芳香環轉化環抑制劑併用，可做為治療荷爾蒙受體陽性、第二型人類表皮生長因子受體陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌治療。 | <ol style="list-style-type: none"> 併用芳香環酶抑制劑，可做為治療停經後荷爾蒙受體陽性、第二型人類表皮生長因子受體陰性之晚期或轉移性乳癌婦女的第一線內分泌療法。 併用 fulvestrant，可治療荷爾蒙受體陽性、第二型人類表皮生長因子受體陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌婦女。 單獨用於治療荷爾蒙受體陽 |

| 學名 | Palbociclib | Ribociclib | Abemaciclib |
|-------|---|--|--|
| 商品名 | Ibrance® | Kisqali® | Verzenio® |
| | | | 性、第二型人類表皮生長因子受體陰性，曾經接受過內分泌治療及於轉移後接受化學治療後又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。 |
| 用法用量 | 每日一次，每次 125 mg，持續 21 天後停止治療 7 天，以 28 天為一完整週期。 | 每日一次，每次 600 mg，連續 21 天後停止治療 7 天，以 28 天為一完整週期。 | 每日兩次，每次 150 mg。 |
| 腎功能不良 | 不需調整 | eGFR 15-30 ml/min/1.73m ² 建議起始劑量 200 mg | 不需調整 |
| 肝功能不良 | Child-pugh C 建議劑量為每日一次 75mg。 | Child-pugh B/C 建議起始劑量 400 mg | Child-pugh C 建議調整頻次為 QD |
| 健保價 | 3,215 元/顆 | 1,129 元/顆 | 目前無健保價 |

捌、健保規範¹²

目前 CDK4/6 抑制劑健保給付品項有 ribociclib 和 palbociclib，並限與芳香環轉化酶抑制劑併用，做為停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之第一線內分泌治療時，須完全符合 (1) 荷爾蒙接受體為強陽性：ER 或 PR >30%；(2) HER-2 檢測為陰性；(3) 經完整疾病評估後未出現器官轉移危急症狀之三項條件。經事前審查核准後使用，核准後每 24 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病惡化即必須停止使用。使用 ribociclib 限制每日最多處方 3 粒，而 palbociclib 限制每日最多處方 1 粒，且 CDK4/6 抑制劑的兩個藥物僅得擇一使用，唯有在耐受不良時方可轉換使用。本類藥品使用總療程合併計算，以每人給付 24 個月為上限。

玖、總結

乳癌是女性癌症死因的第三名，目前已知乳癌的治療效果與多種受體表現的情況有關，而 CDK 4/6 抑制劑的發現，讓荷爾蒙受體為陽性的病人有了更多的治療選項。

從實驗結果來看，palbociclib 可以延長存活期、延緩開始化學治療的時間，對於發生抗藥性的轉移性乳癌，是另一種可以選用的藥物。在藥物使用上，本藥品建議與食物併服。藥物交互作用方面，palbociclib 是一種弱效 CYP3A 抑制劑，因此，若併用 CYP3A 的受質藥物，應注意藥物使用劑量及是否出現藥物不良反應。副作用方面，palbociclib 容易引起白血球下降，造成感染的機會增加。此外，衛生福利部食品藥物管理署亦針對 CDK 4/6 抑制劑發佈藥品安全資訊風險溝通表，提醒醫療人員可能發生間質性肺病或非感染性肺炎的風險，在使用上應特別注意。

目前台灣市面上的 CDK 4/6 抑制劑共有三種，藥物的選擇上，可依照病人的肝腎功能與各院所擁有的品項進行評估，唯 abemaciclib 目前尚未取得健保給付資格，僅能自費開立。

拾、參考資料

1. 衛生福利部統計處：109 年死因統計結果摘要表。Available at <https://dep.mohw.gov.tw/dos/mp-113.html> Assessed 08/2021。
2. Elgene L, Metzger-Filho O, Eric PW. The natural history of hormone receptor-positive breast cancer. *Oncology*. 2012; 26(8): 688-694, 696.
3. 朱翊婷。醫藥專欄：Palbociclib (Ibrance[®]) 醫藥新知。台中慈濟藥訊。2017;8(5):2-7。
4. 財團法人藥害救濟基金會：CDK 4/6 抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表。Available at <https://www.tdrf.org.tw/2019/10/17/safety02-31/> Assessed 08/2021.
5. 藥品仿單：愛乳適 膠囊 100 毫克。Available at <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=52027103> Assessed 08/2021.
6. Micromedex: palbociclib. Available at https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/E16B6D/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C16A64/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=palbociclib&UserSearchTerm=palbociclib&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL# Assessed 08/2021.
7. UpToDate: Palbociclib: Drug information. Available at https://www.uptodate.com/contents/palbociclib-drug-information?search=palbociclib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~25&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1 Assessed 08/2021.
8. 邱予芹。Abemaciclib 用於轉移性乳癌。台北榮總藥訊。2019; 30(9): 1-2。
9. 林玲玉。乳癌治療新星：CDK 4/6 抑制劑。彰基藥訊。2019; 27(2): 1-5。
10. 藥品仿單：擊癌利 200 毫克膜衣錠。Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=52027320> Assessed 08/2021.
11. 藥品仿單：捷癌寧膜衣錠 200 毫克。Available at <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=52027640> Assessed 08/2021.
12. 衛生福利部中央健康保險署。藥品給付規定。Available at https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46&upn=D65D00B5451EE54E Assessed 08/2021.