



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：璩大成

主編：吳淑娟

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

111 年 04 月第 205 期

## 本期專題

1. **Epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) 於晚期肺腺癌治療介紹**
2. **新藥介紹：Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)**

## Epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) 於晚期肺腺癌治療介紹

撰稿：林煜程藥師；校稿：許舒涵主任

### 壹、前言

根據衛生福利部國民健康署 108 年的癌症登記報告，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤仍然穩居我國十大癌症死亡率之首，發生率不論於男性與女性皆為第二位<sup>1</sup>。依照組織類型分類，肺癌可粗分為小細胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 與非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)，非小細胞肺癌一般可再細分為肺腺癌、鱗狀細胞癌、大細胞癌。非小細胞肺癌在臺灣佔所有肺癌的 85-88%<sup>2</sup>，其中又以肺腺癌佔大多數。

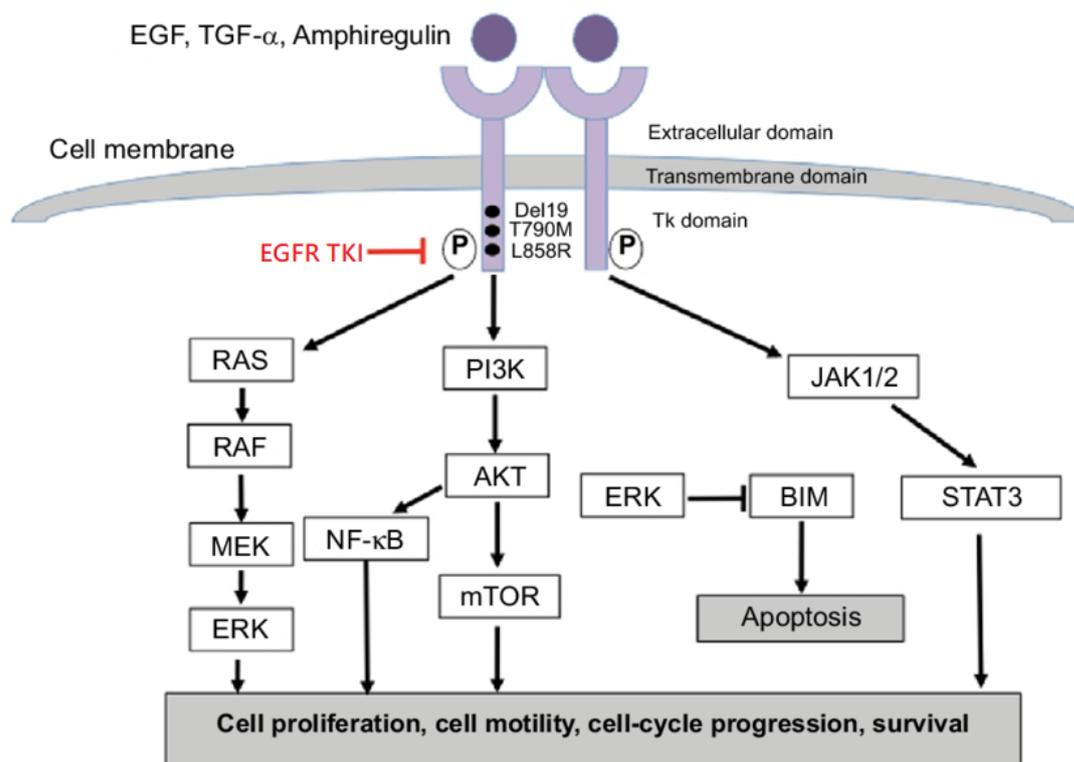
早期發現的肺腺癌 (I-III A 期)，會以治癒為目標。一般會以手術切除，輔助化學治療將癌細胞根除。另依腫瘤位置決定是否搭配放射線治療。然而早期疾病症狀不明顯，使得許多病患在確診時，其腫瘤分期已經屬於晚期 (IIIB-IV 期)。隨著化學治療、標靶治療與免疫治療的發展，對於罹患晚期肺腺癌的病患來說，比起以前多了許多治療的選擇。目前肺腺癌的標靶治療藥物，主要是阻斷細胞致癌驅動基因突變 (oncogenic driver mutation) 後引起的一系列生長訊號路徑。常見的驅動基因突變包含 EGFR、ALK、ROS-1、MET、RET、BRAF 等。在歐美地區，肺腺癌的病患只有 15% 具 EGFR 突變，然而在臺灣的肺腺癌患者中，屬

於 EGFR 突變者佔 50-60%<sup>3</sup>。其中包含許多為抽菸者與女性。本篇主要目的是介紹用於治療 EGFR 突變之肺腺癌的藥品 EGFR-TKI，以及在使用 EGFR-TKI 治療時常見的副作用以及處理方式。

## 貳、EGFR-TKI 介紹

上皮細胞的生長有賴於細胞表面的上皮生長因子受體（epidermal growth factor receptor, EGFR）的活化。EGFR 活化後所引發一系列的胞內訊息傳遞途徑，可以調節細胞的增長、凋亡、附著、移動等。當 EGFR 發生突變，在沒有表皮細胞生長因子的活化下，也能夠活化酪胺酸激酶（tyrosine kinase, TK），引發下游的訊息傳遞途徑；或當 EGFR 過度活化，就會導致細胞異常增生、分化及轉移。因此 EGFR 的突變與上皮細胞癌的生長及惡化有極大的關連性。而根據此突變路徑所研發出來的上皮細胞生長因素接收器-酪胺酸酶抑制劑 EGFR-TKI（epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitor），透過抑制 EGFR-TK 之活性，可以抑制了腫瘤的生長、轉移及血管增生，促進癌細胞之凋亡如圖一所示。

圖一、EGFR-TKI 之作用機轉<sup>4</sup>



在接受第一、二代 EGFR-TKI 治療的病人，約在 8-16 個月以後，可能會因為腫瘤產生抗藥性導致治療失效。而造成抗藥性最常見的原因為外顯子 20 在 790 位置上的蘇胺酸（threonine）遭甲硫胺酸（methionine）取代所發生繼發性的點突變（T790M），此突變約佔產生治療失敗的 50-60%。當被檢測出產生 T790M 的突變時，健保可以給付病患使用第三代 EGFR-TKI osimertinib 做為第二線的治疗。其他造成腫瘤產生抗藥性的原因包含 MET 致癌基因過度表現（約佔 20%）、腫瘤組織轉型為小細胞肺癌等則需要選擇其他方式接續治療，不在此次討論範圍。

EGFR 的突變可再細分為不同外顯子位點的突變。其中最常見的是外顯子 19 之氨基酸缺失 (約佔 45%)、以及外顯子 21 的點突變 L858R (約佔 40%)<sup>5</sup>。此兩種突變對 EGFR-TKI 之敏感性也最高。另外較少見的突變包含外顯子 19 插入的 G719X、L861Q、S768I (約佔 10%)<sup>6</sup>，對 EGFR-TKI 也具感受性。而罕見的外顯子 20 突變，一般來說對 EGFR-TKI 不具感受性。

若病人的 EGFR-TK 基因突變檢測為陽性，可以依照治療指引開始使用 EGFR-TKI 治療。目前在臺灣有取得治療肺腺癌之適應症並納入健保規範的 EGFR-TKI 共有五種藥品 (給付規定見下表一<sup>7</sup>)，分別為第一代的 gefitinib、erlotinib，第二代的 afatinib、dacomitinib 與第三代的 osimertinib。根據數篇 RCT 結果<sup>8</sup>，第一代的 gefitinib 與 erlotinib 有相近的療效與副作用。第二代的 EGFR-TKI 屬於選擇性且不可逆的受體阻斷劑。與第一代相比，第二代的 EGFR-TKI 有比較好的療效，但也會出現較嚴重等級的副作用 (第 3-4 級，根據 common terminology criteria for adverse events, CTCAE 之分類，如表二<sup>9</sup>)，因而導致需要降低治療劑量。臨床上，需權衡病患的年齡、身體狀況、對於治療的耐受度、是否有其他共病等來做選擇，5 種 EGFR-TKI 的使用劑量見下表三。

表一、EGFR-TKI 之健保給付規定<sup>7</sup>

第一代	
藥品名稱	健保給付規定
Gefitinib (Iressa <sup>®</sup> 250mg/tab)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性 (即第 III B、III C 或第 IV 期) 之肺腺癌病患之第一線治療。</li> <li>2. 先前已使用過第一線含鉑化學治療，或 70 歲以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌。</li> </ol>
Erlotinib (Tarceva <sup>®</sup> 25, 100, 150 mg/tab)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性 (即第 III B、III C 或第 IV 期) 之肺腺癌病患之第一線治療。</li> <li>2. 已接受 4 個週期 platinum 類第一線化學療法後，腫瘤範圍穩定 (stable disease 不含 partial response 或 complete response) 之局部晚期或轉移性肺腺癌的維持療法。</li> <li>3. 先前已使用過第一線含鉑化學治療，或 70 歲以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之腺性非小細胞肺癌之第二線用藥。</li> </ol>
第二代	
Afatinib (Giotrif <sup>®</sup> 20, 30, 40, 50 mg/tab)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 具有 EGFR-TK 基因突變之局部晚期或轉移性 (即第 III B、III C 期或第 IV 期) 之肺腺癌病患之第一線治療。</li> <li>2. 先前已使用過第一線含鉑化學治療，但仍惡化的局部晚期或轉移性之鱗狀組織非小細胞肺癌之第二線治療。</li> </ol>

Dacomitinib (Vizimpro® 15, 30, 45 mg/tab)	1.限單獨使用具有 EGFR TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移 (non CNS)之局部侵犯性或轉移性(即第IIIB、IIIC 或第 IV 期)之肺腺癌病患之第一線治療。
第三代	
Osimertinib (Tagrisso® 40, 80 mg/tab)	1.具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且無腦轉移 (non CNS)之轉移性(第 IV 期)肺腺癌病患之第一線治療。 2.先前已使用過 EGFR 標靶藥物 gefitinib、erlotinib、afatinib 或 dacomitinib 治療失敗，且具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌之第二線治療。

表二、CTCAE 為美國癌症研究院所制定，用於描述病人接受癌症藥物治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級，目前更新到第 5 版。毒性分級由器官系統分類，由輕度至重度依序分為輕微（第 1 級）、中級（第 2 級）、嚴重（第 3 級）、致命（第 4 級）與死亡（第 5 級），CTCAE 嚴重程度分級，以腹瀉、紅疹（青春痘/瘡瘡）為例<sup>9</sup>。

CTCAE 分類	第 1 級	第 2 級	第 3 級	第 4 級	第 5 級
腹瀉	每日排便次數 比起自身過往 每日平均排便 次數增加小於 4 次。腸造口排出 量比起基本量 輕度增加。	每日排便次數比 起自身過往每日 平均排便次數增 加 4-6 次。腸造 口排出量比起基 本量中度增加。 工具性日常生活 功能受限	每日排便次數比 起自身過往每日 平均排便次數增 加超過 6 次。須 住院治療。腸造 口排出量比起基 本量大量增加。 基礎日常生活功 能受限	危及生命；需要 緊急醫療處置	死亡
紅疹（青春 痘/瘡瘡）	丘疹和/或膿皰 <10% 身體表面 積	丘疹和/或膿皰 10%-30% 身體 表面積；日常活 動受限。	丘疹和/或膿皰> >30% 體表面 積；日常生活活 動受限；雙重感 染，需要口服抗 生素。	丘疹和/或膿 皰，有擴大雙重 感染，需要針劑 的抗生素；危及 生命，需緊急處 理。	死亡

在接受第一、二代 EGFR-TKI 治療的患者，約在 8-16 個月以後，可能會因為腫瘤產生抗藥性導致治療失效。而造成抗藥性最常見的原因為外顯子 20 在 790 位置上的蘇胺酸（threonine）遭甲硫胺酸（methionine）取代所發生繼發性的點突變（T790M），此突變約佔產生治療失敗的 50-60%。當被檢測出產生 T790M 的突變時，健保可以給付病患使用第三代 EGFR-TKI 藥物（如：osimertinib）做為第二線的治療。其他造成腫瘤產生抗藥性的原因包含 MET 致癌基因過度表現（約佔 20%）、腫瘤組織轉型為小細胞肺癌等則需要選擇其他方式

接續治療，不在此次討論範圍。

表三、EGFR-TKI 之起始劑量與劑量調整<sup>10,11,12,13,14</sup>

第一代		
藥品名稱	起始劑量	劑量調整
Gefitinib (Iressa <sup>®</sup> 250mg/tab)	250mg QD	肝腎不用調 若因副作用停藥，重新開始治療時由 250mg 開始。
Erlotinib (Tarceva <sup>®</sup> 25, 100, 150 mg/tab)	150mg QD	肝腎不用調 若因副作用停藥，從起始劑量降低 50mg 開始
第二代		
Afatinib (Giotrif <sup>®</sup> 20, 30, 40, 50 mg/tab)	40mg QD	腎功能調整： eGFR 15 to 29 mL/minute/1.73 m2 從 30mg QD 使用 肝功能不用調 若因副作用停藥，重新開始治療時每次降低 10mg。若病患無法耐受 20 mg/天的劑量，即應考慮永久停止
Dacomitinib (Vizimpro <sup>®</sup> 15, 30, 45 mg/tab)	45mg QD	肝腎不用調 因副作用停藥，重新開始治療時由 30mg 開始
第三代		
Osimertinib (Tagrisso <sup>®</sup> 40, 80 mg/tab)	80mg QD	肝腎不用調 若因副作用停藥，考慮從 40 或 80mg 開始重新治療

### 參、常見副作用與副作用處理方式<sup>15,16,17</sup>

由於作用機轉是較專一的抑制腫瘤細胞生長，使用 EGFR-TKI 的副作用與傳統化療可能引發的骨髓抑制、噁心、嘔吐等副作用相比起來通常較輕微。常見的副作用包含腹瀉、皮膚不良反應、結膜炎、口腔炎、甲溝炎等。少見但具致命危險的則有間質性肺病、胃腸穿孔、肝毒性等。以下會介紹 EGFR-TKI 較特有的腹瀉、皮膚不良反應與甲溝炎等副作用的處理方式。

#### (一)腹瀉

當病患服用 EGFR-TKI 後，約四週內可能會發生腹瀉情形。當發生 CTCAE 第 1-第 2 級的腹瀉時（比平常的排便次數多 4 次以上），可以使用 loperamide 作為止瀉治療。時機為在腹瀉發生後使用 2 mg 或是每 4~6 小時一次，每日最大劑量不建議超過 16 mg。若副作用持續惡化至 CTCAE 第 3 級以上（比平常的排便次數多 7 次以上），則必須要考慮停用 EGFR-TKI 之治療，直到腹瀉情形降低至第 1 級。若重新開始接受治療，則須依病患狀況降低治療劑量或延長治療區間。

除了藥物治療之外，當發生腹瀉情形，飲食上需注意減少高纖、高油、生食、牛奶、酒精、辛辣的食物，以減少對於腸胃的刺激。

#### (二)皮膚不良反應

皮膚不良反應約在使用 EGFR-TKI 後 3~14 天後可能會發生。包含：痤瘡樣皮疹、丘疹膿皰疹、皮膚乾燥。以最常見的痤瘡樣皮疹為例，當發生 CTCAE 第 1 級的不良反應（皮疹面積覆蓋 <10% 的體表面積），可以考慮使用外用類固醇或外用抗生素（例如：clindamycin）。當發生 CTCAE 第 2 級的不良反應（皮疹面積覆蓋 10~30% 的體表面積），除上述藥膏之外，可以另外加上口服抗生素（例如：doxycycline or minocycline 100mg BID）兩周。若副作用持續惡化至 CTCAE 第 3 級（皮疹面積覆蓋 >30% 的體表面積），則必須要考慮停用 EGFR-TKI 直到副作用降低至第 2 級。並在上述治療之外，考慮另外加上口服類固醇一周（例如：口服 prednisone 0.5 mg/kg，一日最大劑量 40 mg）。若重新開始接受治療，則須依病患狀況降低治療劑量或延長治療區間。

除了藥物治療之外，病患可以透過做好防曬、減少陽光曝曬、使用不含酒精之皮膚用品、規律保濕、避免接觸長時間熱水等措施來減少皮膚不良反應發生的機會與嚴重程度。

### (三)甲溝炎

甲溝炎是屬於發生率較低，但一旦發生會相當影響病患日常生活的副作用。症狀包含手腳指甲周圍出現紅腫疼痛、化膿、指甲斷裂，以及斷裂處增生肉芽組織。可能在服藥後 1~2 個月發生。當發生 CTCAE 第 1 級的不良反應（指甲周圍出現水腫、紅腫），可以考慮使用強效外用類固醇或外用抗生素。當發生 CTCAE 第 2 級的不良反應（伴隨疼痛之紅腫、有滲出物、甲床分離）時，須開始使用口服抗生素（包含 doxycycline, minocycline 或 cephalexin）。若出現肉芽增生，則可考慮轉介皮膚科使用硝酸銀燒灼，讓腫脹組織萎縮。若副作用持續惡化至 CTCAE 第 3 級（需外科介入或針劑抗生素），必須要考慮停用 EGFR-TKI 直到副作用降低至第 2 級。若有需求，可能會將指甲移除。

除了抗生素與類固醇之外，也有研究指出外用的 non selective beta-adrenergic receptor blocker 對於 EGFR-TKI 引起的甲溝炎能有緩解效果。由於這類藥品少有外用劑型，因此會選擇用於治療青光眼的 timolol 眼藥水作為替代。但須注意此用法目前仍為 off-label use，病患須自費使用。

除了藥物治療之外，病患日常須注意讓手腳保持乾燥，避免長時間浸泡在水中。盡量選擇穿著具包覆性，但不會擠壓腳趾的鞋子。指甲須維持適當長度，過長可能斷裂，而太短則可能會在指甲生長時會刺到兩側，都容易引起甲溝炎。

## 肆、結語

在臺灣，罹患肺癌病人中屬於 EGFR 突變的肺腺癌病人佔的多數。許多病人在確診時，腫瘤分期已屬於晚期，在現有的健保給付下，仍然可以用方便的口服藥拉長存活時間。而在第三代 EGFR-TKI 納入給付後，接受第一線治療而發生繼發性突變的病人，也可以在比較低的負擔下接受後續的治療。

使用 EGFR-TKI 的副作用相較於傳統化療輕微。但是病人的生活品質仍有可能因為藥品副作用受到影響，嚴重者甚至可能因此導致治療中斷。藥師如果可以瞭解副作用以及其處理方式，協助病人瞭解服藥的注意事項並再三叮嚀，讓病人能夠安穩接受治療而免於副作用的困擾，是最理想的一件事。

## 伍、參考文獻

- 1.衛生福利部國民健康署。中華民國 108 年癌症登記報告。Available at <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=14913> Accessed 03/2022.
- 2.國家衛生研究院。肺癌臨床指引。2014。
- 3.Hsu KH, Ho CC, Hsia TC, et al. Identification of five driver gene mutations in patients with treatment-naïve lung adenocarcinoma in Taiwan. PLoS One. 2015;10(3) : e0120852. doi:10.1371/journal.pone.0120852.
4. Santarpia M, Liguori A, Karachaliou N, et al. Osimertinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: design, development and place in therapy. Lung Cancer (Auckl). 2017;8:109-125. Published 2017 Aug 18. doi:10.2147/LCTT.S119644
- 5.台大健康電子報。肺癌基因與標靶治療。Available at <http://epaper.ntuh.gov.tw/health/201009/PDF/%E8%82%BA%E7%99%8C%E5%9F%BA%E5%9B%A0%E8%88%87%E6%A8%99%E9%9D%B6%E6%B2%BB%E7%99%82.pdf> Accessed 03/2022.
- 6.National Comprehensive Cancer Network。Non-Small Cell Lung Cancer (Version 1.2022)。Available at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) Accessed 03/2022.
7. 衛生福利部中央健康保險署。第九節 抗腫瘤藥物(111.2.23 更新) Accessed 03/2022.
8. UpToDate。Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor。Available at [https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer-with-an-activating-mutation-in-the-epidermal-growth-factor-receptor?search=systemic%20therapy%20for%20advanced%20non-small%20cell%20lung%20cancer%20with%20an%20activating%20mutation%20in%20the%20epidermal%20growth%20factor%20receptor&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer-with-an-activating-mutation-in-the-epidermal-growth-factor-receptor?search=systemic%20therapy%20for%20advanced%20non-small%20cell%20lung%20cancer%20with%20an%20activating%20mutation%20in%20the%20epidermal%20growth%20factor%20receptor&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) Accessed 03/2022
9. UpToDate。Common terminology criteria for adverse events。Available at [https://www.uptodate.com/contents/common-terminology-criteria-for-adverse-events?search=CTCAE&source=search\\_result&selectedTitle=1~39&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/common-terminology-criteria-for-adverse-events?search=CTCAE&source=search_result&selectedTitle=1~39&usage_type=default&display_rank=1) Accessed 06/2022.
- 10.藥品仿單：Iressa。Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=02023808> Accessed 03/2022.
- 11.藥品仿單：Tarceva。Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=02025071> Accessed 03/2022.
- 12.藥品仿單：Giotrif。Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=02026033> Accessed 03/2022.
- 13.藥品仿單：Vizimpro。Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=52027769> Accessed 03/2022.
- 14.藥品仿單：Tagrisso。Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=52026968> Accessed 03/2022.
- 15.Hirsh V. Managing treatment-related adverse events associated with egfr tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. Curr Oncol. 2011;18(3):126-138. doi:10.3747/co.v18i3.877

16. Adam Płuźański, Aleksandra Piórek. Side effects of tyrosine kinase inhibitors — management guidelines. *Oncol Clin Pract* 2016;12(4):113-118. Doi:10.5603/OCP.2016.0004
17. Chu CY, Chen KY, Wen-Cheng Chang J, Wei YF, Lee CH, Wang WM. Taiwanese Dermatological Association consensus for the prevention and management of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-related skin toxicities. *J Formos Med Assoc.* 2017;116(6):413-423. doi:10.1016/j.jfma.2017.03.001.

## 新藥介紹：nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)

撰稿：陳品君藥師；校稿：林勵之藥師、李美珊主任

### 壹、前言

2019 年底爆發的嚴重特殊傳染性肺炎疫情迅速擴展自全球，世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 在 2020 年 1 月 30 日宣布為國際關注之公共衛生緊急事件 (Public Health Emergency of International Concern, PHEIC)，並隨後將其命名為 2019 冠狀病毒病 (coronavirus disease, COVID-19)，並確認病原體為嚴重急性呼吸綜合症冠狀病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)<sup>1,2</sup>。截至 2022 年 3 月 1 日，全球已有超過 4 億 3 千萬人染疫，近 600 萬人死亡<sup>3</sup>。COVID-19 席捲了我們的生活，改變了日常周遭一切，影響層面之廣乃近代之最。

所幸 2020 年底疫苗的出現帶來轉機，疫苗也是目前被認為對抗 COVID-19 流行並阻止其傳播最有效的武器<sup>4</sup>。但某些特定條件下（如高齡、吸煙者、肥胖或有潛在性疾病如：心血管疾病、糖尿病或癌症等）的人感染 COVID-19 除轉重症機率高外，後續有不良預後的風險也高，在一項統合分析 (meta-analysis) 研究中指出，有特定風險因子的個案進展成 COVID-19 重症的機率約為一般患者的 2 倍，死亡率更可能高達 5 倍<sup>5</sup>。我們需要更多能對抗 COVID-19 的藥物，但目前只有瑞德西韋 (remdesivir, RDV; GS-5734) 是美國 FDA (Food and Drug Administration) 唯一拿到藥品許可證的適應症為治療 SARS-CoV-2 感染的藥物，然而 remdesivir 須經由靜脈給藥且臨床用途限縮在須住院的相對晚期患者<sup>6</sup>，因而我們迫切期待有安全有效的口服藥物，能縮短康復時間並降低病毒傳輸速率，以防止 COVID-19 感染進展為重症、進而導致患者住院或死亡；而且這將有助於減輕醫療保健系統的壓力，包括壓力沉重的負壓隔離病房或加護病房<sup>7</sup>。

在這樣的時空背景下，美國 FDA 在 2021 年 12 月 22 日通過 Paxlovid® (nirmatrelvir (PF-07321332) /ritonavir) 的緊急使用授權 (emergency use authorization, EUA)，本項藥物也是全球第一種以口服藥物治療 COVID-19 的藥物，具有劃時代的意義<sup>8</sup>。（註：隔日通過另一種口服藥物 molnupiravir 的 EUA）；而我國衛生福利部食品藥物管理署評估療效、安全性、風險效益與緊急公共衛生需求後，於 2022 年 1 月 12 日核准 nirmatrelvir/ritonavir 的專案輸入<sup>9</sup>。

### 貳、機轉與適應症

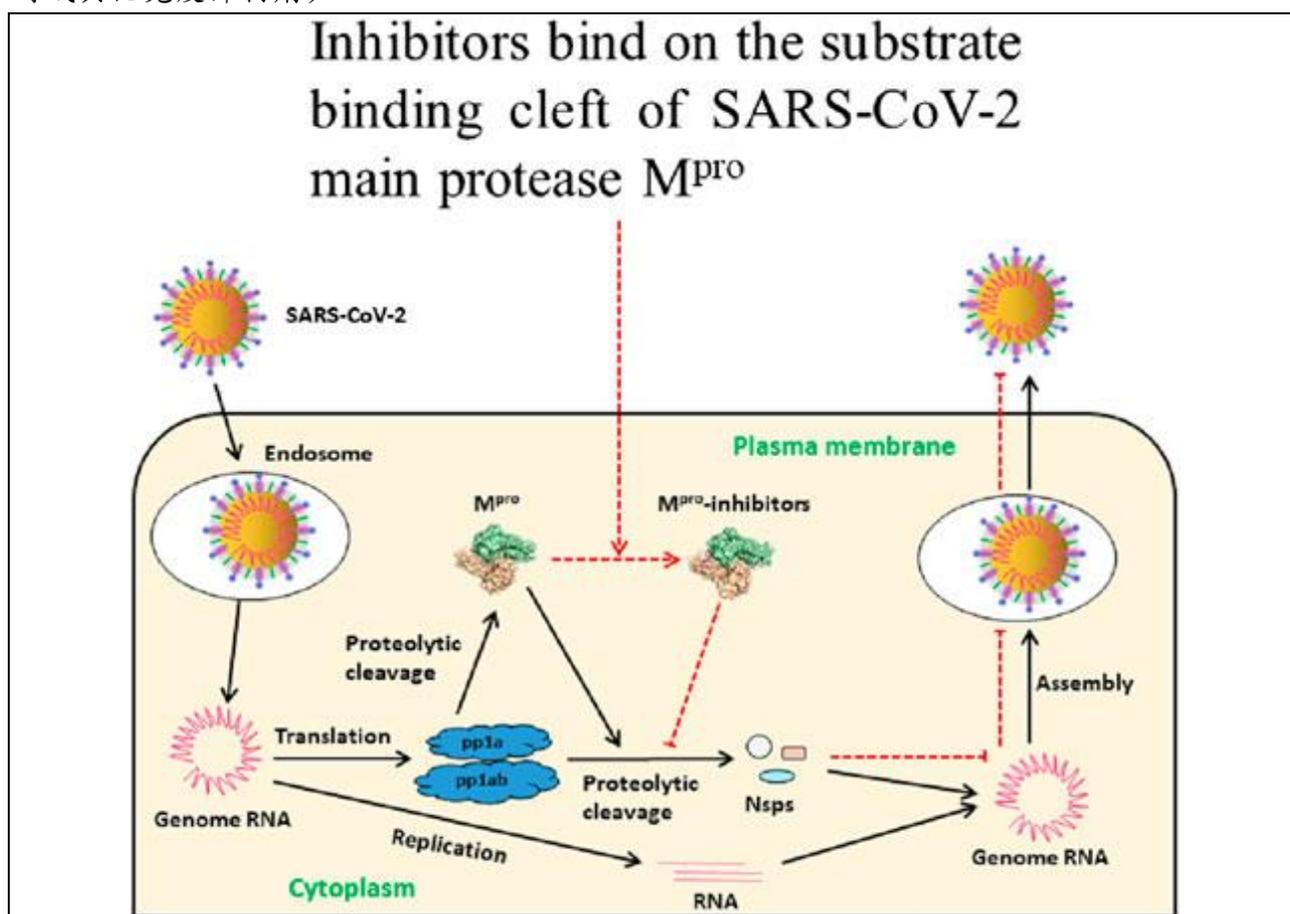
SARS-CoV-2 病毒的基因組包括兩種多蛋白：pp1a 和 pp1ab，以及四種結構蛋白 (glycoproteins [S], small envelope glycoproteins [E], glycoprotein membranes [M], nucleocapsids [N])<sup>10</sup>。多蛋白主要由一種重要的主要蛋白酶 M<sup>pro</sup> (main protease, 又被稱作 3C-like protease, 3CL<sup>pro</sup>) 進行切割變成較短的非結構蛋白 (nonstructural proteins, nsps)，M<sup>pro</sup> 的活性對病毒複製至關重要；因為 M<sup>pro</sup> 在病毒的 pp1a 和 pp1ab 多蛋白上有多個切割點，用以產生一系列對病毒複製和轉錄非常重要的蛋白質。由於目前尚無可辨識的人類相似物 (human analogues)<sup>11</sup> 且在 SARS-CoV-2 變種間的 M<sup>pro</sup> 檢測中發現其突變頻率低，又在病毒複製的基本功能中有其重要性，因而將 M<sup>pro</sup> 確定為抗病毒藥物靶點<sup>12</sup>。M<sup>pro</sup> 抑制劑阻止 SARS-CoV-2 在人體中複

製的機轉如圖一所示。

Nirmatrelvir 是一種擬肽抑制劑 (peptidomimetic inhibitor)，是  $M^{pro}$  的選擇性抑制劑，使  $M^{pro}$  失去活性可以阻止多蛋白的加工，進而抑制了病毒複製。

Ritonavir 是一種藥物動力學增強劑 (pharmacokinetic enhancer)，對  $M^{pro}$  沒有作用。因 nirmatrelvir 主要由 CYP3A4 代謝，本身為 CYP3A 抑制劑的 ritonavir 可減少 nirmatrelvir 代謝，進而增加 nirmatrelvir 的血漿濃度<sup>13,14</sup>。

Nirmatrelvir / Ritonavir 尚未取得中央衛生主管機關核准之藥品許可證，為依據藥事法第 48 條之 2，因應緊急公共衛生情事之需要，經專案核准輸入使用，非經一般核准 (regular approval) 程序。根據 111 年 5 月 27 日修訂公費 COVID-19 治療用口服抗病毒藥物領用方案適用具任一重症風險因子，未使用氧氣且於發病 5 天內之  $\geq 12$  歲且體重  $\geq 40$  公斤病人。風險因子包括：年齡  $\geq 65$  歲、癌症、糖尿病、慢性腎病、心血管疾病 (不含高血壓)、孕婦與產後 6 週內婦女、慢性肺疾 (間質性肺病、肺栓塞、肺高壓、氣管擴張、慢性阻塞性肺病)、結核病、慢性肝病 (肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝病與免疫性肝炎)、失能 (注意力不足及過動症、腦性麻痺、先天性缺陷、發展或學習障礙、脊髓損傷)、精神疾病 (情緒障礙、思覺失調症)、失智症、BMI  $\geq 30$  (或 12~17 歲兒童青少年 BMI 超過同齡第 95 百分位)、影響免疫功能之疾病 (HIV 感染、先天性免疫不全、實體器官或血液幹細胞移植、使用類固醇或其他免疫抑制劑)<sup>15</sup>。



圖一、 $M^{pro}$  抑制劑阻斷 SARS-CoV-2 複製示意圖<sup>16</sup>

SARS-CoV-2 進入宿主細胞後，會釋放基因組 RNA (genomic RNA)，轉譯出 pp1a 和 pp1ab 兩種多蛋白，這兩種多蛋白將被  $M^{pro}$  切割成非結構蛋白 (nsps)，與最終病毒粒子組裝與成熟有關； $M^{pro}$  抑制劑造成  $M^{pro}$  失去活性進而導致病毒組裝失敗，最終宿主細胞無法釋放完整病毒體。

### 參、藥物動力學<sup>17,18</sup>

在健康受試者中合併使用 300 mg nirmatrelvir (2 片 150 mg 錠劑) 與 100 mg ritonavir 錠劑，給藥後最大藥物濃度 (T max) 的時間為分別為 3.00 小時和 3.98 小時，nirmatrelvir 在腎功能受損病人的 Tmax 約 2-3 小時，肝功能受損病人的 Tmax 為 1.5 小時。

考量食物可能影響藥物的吸收，實驗結果顯示：與空腹狀態相比，如與高脂食物併服給藥會適度增加 nirmatrelvir (平均 Cmax 和平均 AUClast 分別增加約 15% 和 1.6%)。

Nirmatrelvir 的平均半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 為 6.05 小時，在輕度腎功能受損病人為 6.6 小時，中度腎損傷病人為 9.95 小時，重度腎損傷病人為 13.37 小時，中度肝功能受損病人的  $t_{1/2}$  為 5.45 小時；ritonavir 的  $t_{1/2}$  為 6.15 小時。

Nirmatrelvir 經由腎臟及糞便排除，各佔 35.3 及 49.6%；而 ritonavir 主要通過肝臟代謝消除。

### 肆、用法用量<sup>15,18</sup>

在診斷為 COVID-19 後以及症狀發作後 5 天內儘快開始 nirmatrelvir/ritonavir 的 5 天療程。因重症或危急 COVID-19 而需要住院治療的病人，須由醫師評估是否進行療程。

5 天治療療程：單次劑量為組合包裝，有 300 mg nirmatrelvir (2 顆 150 mg 錠劑) 和 100 mg ritonavir (1 顆 100 mg 錠劑)，3 顆錠劑一同服用，每日兩次，持續 5 天，可與食物併服或不併服。

如果病人在預計服藥的 8 小時內漏服一劑，應儘快服藥並恢復正常的給藥時程。若漏服藥超過 8 小時，則不應服用漏服的劑量，直接按照常規用藥時間服用下一劑藥物。不可因為想要補足漏服的劑量而服用雙倍劑量的藥物。

腎功能劑量調整方面，輕度腎功能不全 (eGFR 60-90 mL/min) 病人無須調整劑量；中度腎功能不全 (eGFR 30-60 mL/min) 病人使用 nirmatrelvir 150 mg 及 ritonavir 100 mg 一日兩次，持續 5 天；重度腎功能不全 (eGFR < 30 mL/min) 病人因資料不全不建議使用。

輕度及中度肝功能病人 (Child-Pugh Class A or B) 無須調整劑量；而重度肝功能不全病人 (Child-Pugh Class C) 因資料不全不建議使用。

### 伍、副作用與交互作用<sup>15,18</sup>

臨床試驗中常見不良反應為味覺障礙 (6%)、腹瀉 (3%)、高血壓 (1%) 和肌肉痛 (1%)，嚴重不良反應為肝轉氨酶 (transaminase) 升高，可能會導致臨床肝炎或黃疸，對於肝功能異常患者在投藥前須審慎評估。

由於 ritonavir 是 CYP3A 及 CYP2D6 的抑制劑，可能會增加主要由 CYP3A 代謝的藥物的血漿濃度。nirmatrelvir/ritonavir 禁止與高度依賴 CYP3A 清除的藥物合併使用，這些藥物濃度升高可能會影響生命。這些藥物及說明如以表一所示：

表一、Paxlovid® 用藥說明書中禁忌使用之藥物交互作用

藥物類別	藥物	對濃度的影響	臨床反應說明
α1-腎上腺素能受體拮抗劑	alfuzosin	↑ alfuzosin	可能會導致嚴重的低血壓
鎮痛藥	pethidine、piroxicam、propoxyphene.	↑ pethidine ↑ piroxicam ↑ propoxyphene	存在嚴重呼吸抑制或血液學異常的可能性
抗心絞痛藥	ranolazine	↑ ranolazine	可能發生嚴重危及生命的反應
抗心律不整藥	amiodarone、dronedarone、flecainide、propafenone、quinidine	↑ antiarrhythmic	可能存在心律不整
抗痛風	colchicine	↑ colchicine	腎或肝不全病人可能發生嚴重危及生命的反應
抗精神病藥	lurasidone、pimozide、clozapine	↑ lurasidone ↑ pimozide ↑ clozapine	可能發生嚴重危及生命的反應
麥角衍生物	dihydroergotamine、ergotamine、methylergonovine	↑ dihydroergotamine ↑ ergotamine ↑ methylergonovine	存在急性麥角毒性的潛在可能性，例如四肢和其他組織（包括中樞神經系統）血管痙攣和缺血
HMG-CoA 還原酶抑制劑	lovastatin、simvastatin	↑ lovastatin ↑ simvastatin	存在發生肌肉病變（包括橫紋肌溶解）的可能性
PDE5 抑制劑	sildenafil	↑ sildenafil	可能有 sildenafil 相關不良事件包括視覺異常低血壓、勃起時間延長和暈厥
鎮定/安眠藥	triazolam、oral midazolam	↑ triazolam ↑ midazolam	存在極度鎮靜和呼吸抑制的可能性

除此之外也禁止 nirmatrelvir/ritonavir 與強效 CYP3A 誘導劑合併使用，因可能顯著降低的 nirmatrelvir 的血中濃度導致抗病毒活性喪失，並可能產生抗藥性。由於停用 CYP3A 誘導劑的延遲補償反應，停用以下藥物後無法立即開始 nirmatrelvir/ritonavir 治療：

- 抗癌藥物：apalutamide
- 抗痙攣藥：carbamazepine、phenobarbital、phenytoin
- 抗分枝桿菌藥物：rifampin
- 草藥：聖約翰草（St. John's Wort (hypericum perforatum)）

## 陸、結論

在 nirmatrelvir/ritonavir 的第三期研究中，使用 nirmatrelvir/ritonavir 治療有症狀的 COVID-19 患者（在 COVID-19 症狀出現後三天內使用），相比於安慰劑，可以減少 89% 進展成重症的風險，且不論年齡、性別、種族、BMI 或初始病毒量都有其療效，且沒有出現明顯的藥物不良反應；該項研究主要收集易進展成重症的高風險族群，而這些風險因子在全球流行率相當高（例如心血管疾病、肥胖症和糖尿病的全球患病率估計為 7% 至 14.9%），因而更需吾輩重視之<sup>7</sup>。值得注意的是 nirmatrelvir/ritonavir 因影響 CYP3A 而有複雜的藥物交互作用，在投藥前如能有臨床藥師事先確認病人的用藥較為妥善。另鑒於 M<sup>Pro</sup> 活性點的低突變性<sup>12</sup>，且 Nirmatrelvir 對所有已知的人類冠狀病毒都有顯示出抗病毒的效果，包括  $\beta$  冠狀病毒（SARS-CoV-2、SARS-CoV-1、MERS-CoV、HKU1 和 OC43）和  $\alpha$  冠狀病毒（229E 和 NL63）<sup>19</sup>，因此若 SARS-CoV-2 未來出現其他變異體（variants）本藥依然有效的機率不小，值得持續觀察。

## 柒、參考資料

1. 李政益、郭宏偉、許建邦。COVID-19 疫苗接種後對國際疫情趨勢影響之評析。疫情報導。2021；37(11)：153-174。
2. 世界衛生組織：2019 冠狀病毒病（COVID-19）及其病毒的命名。Available at [https://www.who.int/zh/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/zh/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) Assessed 03/2022.
3. WHO. Coronavirus disease (COVID-19)。Available at <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> Assessed 03/2022.
4. García-Lledó, A., et al. Pharmacological treatment of COVID-19: an opinion paper. Rev Esp Quimioter. 2022 ; 35(2) :115-130. doi: 10.37201/req/158.2021.
5. Thakur B, Dubey P, Benitez J, et al. A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. Sci Rep. 2021 ;11(1) :8562. doi: 10.1038/s41598-021-88130-w.
6. Hung YP, Lee JC, Chiu CW, et al. Oral Nirmatrelvir/Ritonavir Therapy for COVID-19: The Dawn in the Dark? Antibiotics (Basel). 2022 ;11(2):220. doi: 10.3390/antibiotics11020220.
7. Hammond, Jennifer, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022 ; 386(15):1397-1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542.
8. FDA NEWS RELEASE。Available at <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19> Assessed 03/2022.
9. 衛生福利部食品藥物管理署致醫界通函。Available at [https://www.cdc.gov.tw/Bulletin/Detail/7LF3\\_zX-27ttBkfVRsjlqA?typeid=48](https://www.cdc.gov.tw/Bulletin/Detail/7LF3_zX-27ttBkfVRsjlqA?typeid=48) Assessed 03/2022.
10. Suryana KD, Simadibrata M, Renaldi K. Impact of COVID-19 on the Gut: A review of the manifestations, pathology, management, and challenges. Acta Med Indones. 2021; 53(1):96-104. PMID: 33818412
11. Anand K, Ziebuhr J, Wadhvani P, et al. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis

- for design of anti-SARS drugs. *Science*. 2003 ; 300(5626):1763-7. doi: 10.1126/science.1085658.
12. Jin Z, Du X, Xu Y, et al. Structure of M(pro) from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020 ; 582(7811):289-293. doi: 10.1038/s41586-020-2223-y.
13. 歐洲藥品管理局(EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report of Invented name: Paxlovid. 2021. Available at [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/paxlovid-pf-07321332-ritonavir-covid-19-article-53-procedure-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/paxlovid-pf-07321332-ritonavir-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf) Assessed 03/2022.
14. UptoDate. Nirmatrelvir and ritonavir (United States and Canada: Authorized for use) : Drug information
15. 公費 COVID-19 治療用口服抗病毒藥物領用方案\_111 年 5 月 27 日第 5 次修訂。Available at <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/pR4m8qRVE7X93TiKFS0XyA> Assessed 05/2022.
16. Hylemariam Mihiretie Mengist, Daniel Mekonnen, Ahmed Mohammed, et al. Potency, safety, and pharmacokinetic profiles of potential inhibitors targeting SARS-CoV-2 main protease. *Front Pharmacol*. 2021; 11:630500. doi: 10.3389/fphar.2020.630500.
17. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Healthcare Providers: Emergency Use Authorization for Paxlovid. 2021. Available at <https://www.fda.gov/media/155050/download> Assessed 03/2022.
18. IBM Micromedex® Alternative Medicine (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at <https://www.micromedexsolutions.com/> Assessed 02/2022.
19. Owen, D.R.; Allerton, C.M.N.; Anderson, A.S.; et al. An oral SARS-CoV-2 M(pro) inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science*. 2021 ; 374(6575):1586-1593. doi: 10.1126/science.abl4784.