



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：王智弘

主編：黎孝韻

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2780

創刊：94 年 03 月 15 日

114 年 10 月第 229 期

本期專題

1. 新藥介紹：brivaracetam (Briviact[®])
2. 新藥介紹：ensitrelvir (Xocova[®])

新藥介紹：brivaracetam (Briviact[®])

撰稿：黃思瑩總藥師；校稿：許馨丰總藥師

壹、前言

癲癇 (epilepsy) 是一種由腦部神經元異常放電所引起的慢性腦部疾病，臨床表現包含動作、感覺、行為或意識的改變。根據世界衛生組織 (WHO) 統計，全球約有五千萬人罹患癲癇，是最常見的神經疾病之一¹。癲癇不僅影響患者的生活品質，也造成相當的社會與醫療負擔，包括意外傷害、失能與精神共病 (如憂鬱與焦慮)。依據國際抗癲癇聯盟

(International League Against Epilepsy, ILAE) 於 2017 年公布的最新分類，癲癇發作可分為局部型 (focal)、全身型 (generalized) 及未知型 (unknown)，其中臨床上以局部型癲癇最為常見¹。癲癇治療的主要目標在於控制發作、避免藥物副作用，並維持或改善患者的生活品質¹。抗癲癇藥物 (antiseizure medications, ASMs) 仍是治療的主流方式。

Levetiracetam (LEV, Keppra[®]) 因具獨特作用機轉、良好的藥動學特性及相對低的藥物交互作用風險，為臨床上常用的抗癲癇藥物。然而，LEV 在部分病人中會引起精神與行為相關不良反應 (behavioral adverse events, BAEs)，如焦慮、易怒及攻擊行為，對患者生活品質造成影響，也限制了其臨床使用²。這些限制使得臨床上對新一代抗癲癇藥物的需求日益增加。

貳、作用機轉及適應症

Brivaracetam (BRV, Briviact[®]) 屬於新一代 acetam 類抗癲癇藥物，其抗痙攣作用的精確機制尚未完全釐清，但研究顯示其主要藉由與突觸囊泡蛋白 2A (synaptic vesicle protein 2A, SV2A) 高專一性且高親和力的結合而發揮作用，從而調控突觸小泡的胞吐作用及神經傳導物質釋放，進而降低神經元過度放電³。與 LEV 相比，BRV 對 SV2A 的親和力約高出 15-30 倍，能更具選擇性作用在受體⁴。由於具有較高的親脂性與腦滲透性及影像學實驗證實，BRV 比 LEV 更快速地進入腦部⁵。

臺灣於 2019 年核准 BRV 用於治療 4 歲以上之局部癲癇發作病人，美國 FDA 亦於 2021 年將適應症延伸至 1 個月以上患者，顯示其在兒童及成人癲癇治療上均具臨床價值。BRV 可作為單一治療或輔助治療，劑型包括膜衣錠、口服溶液與注射劑，三者可等劑量轉換，方便臨床應用⁶。

參、藥物動力學

Brivaracetam 藥物動力學相關的吸收、分布、代謝和排泄如下：

- 一、吸收：BRV 口服後吸收迅速且幾乎完全，絕對生體可用率接近 100%，於劑量範圍 10-600 mg 間呈劑量比例關係⁷。空腹口服膜衣錠時，達最高濃度的時間 (time to reach maximum plasma concentration, Tmax) 約為 1 小時；與高脂餐併用會延遲吸收，但整體吸收程度影響不大，AUC (area under curve) 降低約 5%⁶。
- 二、分布：BRV 的血漿蛋白結合率低 ($\leq 20\%$)，均勻分布於組織中，分布體積 (volume of distribution, Vd) 約為 0.5 L/kg⁶。
- 三、代謝：主要代謝途徑 60% 為水解醯胺生成無活性的羧酸代謝物 (via hydrolysis of the amide moiety)，次要途徑為經由 CYP2C19 代謝⁶。CYP2C19 代謝較差的患者或併用 CYP2C19 抑制劑時，藥物濃度可能升高，需要調降劑量。
- 四、排泄：BRV 的代謝物主要經腎臟排除，血中未改變型藥物排泄量低於 10%。超過 95% (包含代謝物) 於服用後 72 小時內自尿液排出，糞便排泄小於 1%。BRV 半衰期約 9 小時⁶。
- 五、特殊族群：腎功能不全 (輕度至重度) 病人通常不需調整劑量；惟末期腎病且接受透析患者因缺乏臨床資料，不建議使用^{5,6}。肝功能不全患者因藥物曝露量顯著增加 (Child-Pugh A、B、C 分別增加約 50%、57%、59%)，建議降低起始與最大劑量⁶。

肆、給藥方式及用法用量

Brivaracetam 給藥方式，可在空腹或餐後服用。膜衣錠須整粒吞服，不可咀嚼或剝半。口服溶液與注射劑型可與錠劑等劑量轉換，注射劑型可於 2-15 分鐘內靜脈輸注完成⁶。依不同族群用，其用法用量有所不同。

- 一、成人 (16 歲以上)：建議初始劑量為 50 mg，每日 2 次 (每日 100 mg)。維持劑

量可依臨床反應與耐受性調整為 25-100 mg，每日 2 次，最大劑量為 200 mg/日⁶。

二、兒童：4 歲以上兒童患者建議依體重給藥。若 ≥ 50 kg，則劑量同成人；20-50 kg 則以 0.5-1 mg/kg，每日 2 次給藥；11-20 kg 則以 0.5-1.25 mg/kg，每日 2 次給藥⁶。

三、特殊族群：腎功能不全一般不需調整劑量，但末期腎病接受透析患者缺乏臨床資料，不建議使用⁶。所有階段的肝功能不全患者建議起始劑量減半為 25 mg 每日 2 次（每日 50 mg），最大維持劑量為 75 mg，每日 2 次（每日 150 mg）⁶。與 rifampin 併用的病人，需增加 BRV 劑量到最多 100% 為止（亦即劑量加倍）。

四、老年人：建議從低劑量開始。

對於懷孕婦女，BRV 可能造成胎兒傷害⁷。關於懷孕女性使用 BRV 之相關發育風險，目前並無充足的資料。在動物試驗中，母體血漿曝藥量高於臨床曝藥量下，BRV 有發育毒性的佐證（兔子中胚胎胎兒死亡率增加及胎兒體重下降；大鼠子代生長緩慢、性成熟延遲及長期神經行為變化）⁶。而 BRV 是否穿透胎盤則未知⁷。

在哺乳方面，BRV 並無出現於人類乳汁中之相關資料，但在哺乳大鼠中的試驗已證實 BRV 或代謝產物會分泌到乳汁中⁶；亦無 BRV 對哺乳嬰兒或對乳汁生成作用的影響，無法排除對嬰兒的風險⁷。

伍、藥物交互作用

Brivaracetam 經由 CYP2C19 代謝，rifampin 可顯著降低 BRV 血中濃度，合併使用時建議劑量加倍；其他酵素誘導劑如 carbamazepine、phenytoin 與 phenobarbital 亦可能增加清除率，需監測療效；CYP2C19 抑制劑如 fluconazole、fluvoxamine 則可能提升 BRV 濃度，增加不良反應風險⁶。

合併其他抗癲癇藥物時，carbamazepine-epoxide 濃度可能升高，phenytoin 濃度亦會因 BRV 上升而增加中毒風險⁶；與 levetiracetam 併用並無額外療效，因此不建議同時使用³。至於口服避孕藥、digoxin 與 midazolam 等，未觀察到顯著交互作用⁶。

陸、不良反應

Brivaracetam 整體耐受性良好，最常見不良反應為中樞神經相關症狀，如嗜睡、暈眩與疲倦，通常為輕至中度，治療初期較為明顯，後續可減輕。在合併安慰劑對照輔助療法試驗中局部發作性癲癇病人的臨床試驗中，嗜睡的不良反應發生率約 16%，暈眩約 12%，疲倦約 9%，噁心與嘔吐約 5%，易怒約 3%，小腦協調和平衡障礙約 3%（包括共濟失調、平衡異常、協調異常及眼球震顫），食慾減退低於 2%⁶。

在精神副作用方面，BRV 發生率較 LEV 低，但仍可能出現焦慮、憂鬱與攻擊性行為。兒童的精神與行為副作用高於成人（24.8% vs 15.1%）。少數病例出現血管性水腫或支氣管痙攣，應立即停藥⁶。與其他抗癲癇藥物一樣，BRV 需注意自殺意念或相關行為風險^{6,8}。

柒、臨床試驗與真實世界的研究

Klein 等人於第三期雙盲安慰劑對照試驗（n=768）顯示，BRV 100 與 200 mg/day 均能

顯著降低局部癲癇 (partial-onset/ focal seizures, POS) 發作頻率，中位數下降 22.8% 與 23.2%，而安慰劑僅 20.3%； $\geq 50\%$ 反應率分別為 38.9%、37.8%，顯著高於安慰劑組的 21.6% ($p < 0.001$)⁸；因緊急不良反應 (treatment-emergent adverse events, TEAEs) 而停用藥物比率分別為 8.3%、6.8%，安慰劑組為 3.8%；常見不良反應安慰劑組 (BRV 組) 為嗜睡 (7.7% vs. 18.1%)、頭暈 (5.0% vs. 12.3%) 以及疲倦 (3.8% vs. 9.5%)⁷。Tian 等人在 2015 年系統性統合分析五篇隨機對照試驗，評估 BRV 作為部分癲癇成人患者之輔助治療療效與安全性。結果顯示，相較於安慰劑，BRV 在 20、50、100 與 150 mg/day 劑量下均可顯著提高 $\geq 50\%$ 反應率，其中 50 mg/day 更在無發作率上展現優勢。常見不良反應與劑量相關，包括疲倦、鼻咽炎、易怒與嗜睡，但整體耐受性良好⁹。

真實世界資料亦支持 BRV 的有效性與持續性。西班牙 BRIVA-LIFE 研究 ($n=575$) 顯示，12 個月時 $\geq 50\%$ 反應率為 39.7%，完全無發作率達 17.5%；老年患者 (≥ 65 歲) 的無發作率達 37.5%，且自 levetiracetam 轉換至 BRV 者，精神副作用明顯改善且療效不受影響¹⁰。歐洲 EP0077 前瞻性觀察研究顯示，12 個月留藥率為 57.7%，主要停藥原因為療效不足或藥物相關不良事件¹¹。亞洲 EP0085 長期研究則發現，68% 的患者在三年內持續接受 BRV，整體耐受性良好，不良反應多為輕微且可控制¹¹。2025 年兒科統合分析 ($n=805$) 則指出，BRV 在兒童的 $\geq 50\%$ 反應率為 51.5%，完全無發作率 20.7%，留藥率達 66%¹³。

BRV 在成人與兒童局部癲癇治療中均展現良好療效與耐受性，且真實世界資料亦支持其長期持續性與臨床價值。

BRV 在精神與行為相關不良反應 (behavioral adverse events, BAEs) 具較佳耐受性。一篇涵蓋 42 篇的系統性回顧研究顯示，BRV 的易怒發生率為 5.6% (LEV 9.9%)、攻擊性 2.5% (LEV 2.6%)；因服用 BAEs 停藥的比例僅 0.8%，低於 LEV 的 3-4%¹⁴。在自 LEV 轉換至 BRV 的患者中，66.6% 的人其精神副作用顯著改善。另一篇「睡前轉換」(overnight switch) 的研究發現，76% 患者的精神行為不良反應獲得改善¹⁵。去年的專家會議共識亦指出，BRV 在易怒、憤怒與攻擊性等副作用的發生率與停藥率均低於 LEV，對 LEV 耐受不佳患者，建議轉換至 BRV¹⁶。

綜合而言，BRV 不僅在臨床試驗中證實療效，在真實世界的持續性與耐受性亦獲支持。與 LEV 相比，BRV 的精神副作用風險更低，對於因 LEV 耐受不佳而受限的患者，提供了一項具臨床價值的治療選擇。

捌、結語

新一代 acetam 類抗癲癇藥物 brivaracetam 具高選擇性結合 SV2A 的藥理特性，在多項隨機對照試驗、統合分析及真實世界研究均證實 BRV 可有效降低局部癲癇發作頻率，並在兒童及成人患者中展現出良好的臨床療效與耐受性。目前口服劑型之 BRV 經健保給付核准，限用於年齡四歲以上、經其他抗癲癇藥物治療後仍無法有效控制之局部發作患者，可作為單一治療或輔助性治療 (add-on therapy)；其中錠劑與膠囊劑型每日使用量上限為兩粒。

BRV 之精神與行為相關不良反應發生率相對較低，針對 levetiracetam 耐受不佳而需更換治療的患者，提供臨床決策者替代的選項，因此 BRV 特別適用於精神疾病合併癲癇患者。然而，治療過程中仍應密切監測焦慮、憂鬱或攻擊性行為等潛在精神行為症狀之出現，以確保治療安全與療效。

玖、參考資料

- 1.UpToDate : Evaluation and management of the first seizure in adults. Available at: https://www-uptodate-com.utorpa.tpech.gov.tw:8443/contents/evaluation-and-management-of-the-first-seizure-in-adults?search=Evaluation%20and%20management%20of%20the%20first%20seizure%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Accessed 09/2025.
2. Chen B, Choi H, Hirsch LJ, et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017;76:24-31.
3. Gillard M, Fuks B, Leclercq K, et al. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: relationship to anti-convulsant properties. *Eur J Pharmacol.* 2011;664(1-3):36-44.
4. Matagne A, Margineanu DG, Kenda B, et al. Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. *Br J Pharmacol.* 2008;154(8):1662-1671.
5. Nicolas JM, Hannestad J, Holden D, et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia.* 2016;57(2):201-209.
- 6.藥品仿單：Briviact 100mg。 Available at https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC027717%E8%99%9F Accessed 09/2025.
- 7.Micromedex : Brivaracetam. Available at https://www-micromedexsolutions-com.utorpa.tpech.gov.tw:8443/micromedex2/librarian/CS/7D1E1C/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C7E050/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=brivaracetam&UserSearchTerm=brivaracetam&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL# Accessed 09/2025.
8. Klein P, Schiemann J, Sperling MR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia.* 2015;56(12):1890-1898.
9. Tian X, Yuan M, Zhou Q, et al. The efficacy and safety of brivaracetam at different doses for partial-onset epilepsy: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(12):1755-1767.
10. Villanueva V, López-González FJ, Mauri JA, et al. BRIVA-LIFE-A multicenter retrospective study of the long-term use of brivaracetam in clinical practice. *Acta Neurol Scand.* 2019;139(4):360-368.
11. Steinhoff BJ, Christensen J, Doherty CP, et al. Effectiveness During 12-Month Adjunctive Brivaracetam Treatment in Patients with Focal-Onset Seizures in a Real-Life Setting: A

- Prospective, Observational Study in Europe. *Neurol Ther.* 2025;14(2):627-642.
12. Fujimoto A, Qin B, Bourikas D, et al. Safety, Tolerability, and Efficacy of Adjunctive Brivaracetam in Japanese and Chinese Patients with Focal-Onset Seizures: Interim Analysis of a Phase 3 Open-Label Extension Trial. *Adv Ther.* 2025;42(9):4335-4349.
 13. Hassan MA, Awad AA, Marey A, et al. Efficacy and safety of Brivaracetam as adjunctive therapy in pediatric epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2025;46(8):3525-3536.
 14. Steinhoff BJ, Klein P, Klitgaard H, et al. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: A systematic review. *Epilepsy Behav.* 2021;118:107939.
 15. Abaira L, Salas-Puig J, Quintana M, et al. Overnight switch from levetiracetam to brivaracetam. Safety and tolerability. *Epilepsy Behav Rep.* 2021;16:100504.
 16. Lattanzi S, Chiesa V, Di Gennaro G, et al. Brivaracetam use in clinical practice: a Delphi consensus on its role as first add-on therapy in focal epilepsy and beyond. *Neurol Sci.* 2024;45(9):4519-4527.

新藥介紹：ensitrelvir (Xocova®)

撰稿：歐品熏藥師；校稿：余芝瑤藥師

壹、前言

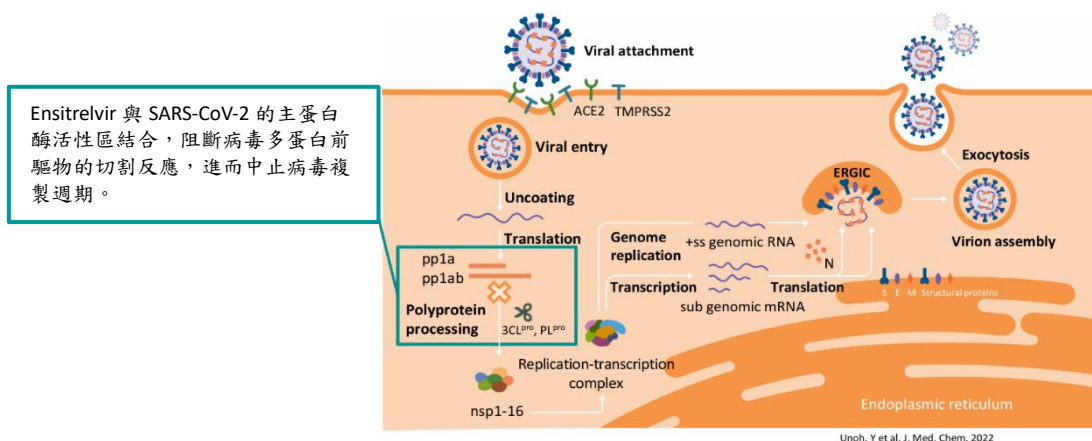
自 2019 年嚴重特殊傳染性肺炎 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 疫情爆發以來，COVID-19 (coronavirus disease 2019) 已成為全球重大公共衛生挑戰。儘管疫苗問世有效降低了重症與死亡風險，但病毒不斷變異導致疫情反覆，臨床對於治療輕中度患者的口服抗病毒藥品仍具高度需求¹。

Ensitrelvir (Xocova®) 為日本塩野義製藥公司所研發的創新抗病毒藥品，於 2022 年 11 月 22 日通過日本厚生勞動省「緊急監管批准制度」核准使用²，適用於無呼吸衰竭之成人及 12 歲以上兒童的 COVID-19 感染者，成為日本首款以該制度核准的口服抗病毒藥品²。此藥的作用機轉為抑制病毒複製過程所需的主蛋白酶 (main protease)³。相較於既有藥品 nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)⁴，ensitrelvir 為單一成分製劑，具服藥顆粒數少、使用便利性高、腎功能不全患者無需進行劑量調整等優勢³。隨著台灣地區 molnupiravir (Lagevrio®) 緊急使用授權期滿，且未再延長核准，ensitrelvir 現已成為臨床上替代用藥之選擇。

貳、作用機轉

Ensitrelvir 為一種非共價型 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶抑制劑 (non-covalent SARS-CoV-2 3CL protease inhibitor)，可選擇性地結合於病毒主蛋白酶的活性區域，阻斷病毒多蛋白 (polyproteins) 前驅物的切割反應，進而中斷病毒複製週期 (圖一)。該藥物在結構上具高度選擇性與穩定性，並能有效抑制多種 SARS-CoV-2 變異株的活性³。

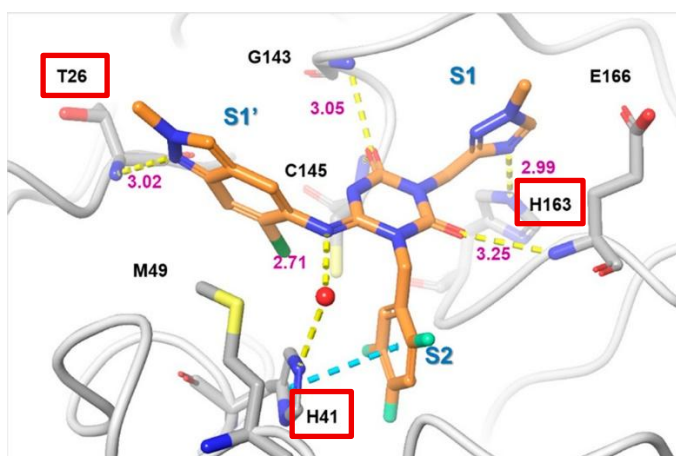
主蛋白酶為病毒複製過程中不可或缺之酵素。當 SARS-CoV-2 感染宿主細胞後，其正鏈單股 RNA (positive-sense single-stranded RNA) 會被宿主核糖體視為 mRNA 進行轉譯，產生兩條多蛋白前驅物：pp1a 與 pp1ab。此兩種多蛋白隨後需經主蛋白酶水解，形成多個非結構性蛋白 (non-structural proteins, NSPs)，以完成病毒複製與轉錄所需之複製複合體。主蛋白酶具有至少 11 個保守切割位點 (conserved cleavage sites)，使其成為新型抗病毒藥物理想的作用目標⁵。

圖一、ensitrelvir 的作用機轉⁶

在分子結構層面，ensitrelvir 主要與 SARS-CoV-2 主蛋白酶之 S1、S2 與 S1' 子結合區 (subsites) 形成穩定的鍵結。在 S1 區位，ensitrelvir 的 1-methyl-1H-1,2,4-triazole 基團可透過氫鍵與 H163 殘基結合，增強分子定位與穩定性；於 S2 區位，其 2,4,5-trifluoromethyl 苯環與 H41 間產生 π - π 堆疊作用，有助於提升親和力；至於 S1' 區位，6-chloro-2-methyl-2H-indazole 基團則能與 T26 形成氫鍵，進一步增強對主蛋白酶的抑制效果⁵ (圖二)。

根據世界衛生組織公告之五種關注變異株 (alpha、beta、gamma、delta 與 omicron)，其主蛋白酶上出現的 G15S、K90R 與 P132H 等位點突變，與 substrate-binding pocket 的距離皆超過 20 Å，對於 ensitrelvir 的結合能力並無實質影響，因此該藥物對多種 SARS-CoV-2 變異株仍具良好之抗病毒活性⁷。

綜上所述，ensitrelvir 可專一性地結合並抑制 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶的活性區，阻斷病毒蛋白質加工與 RNA 複製過程，展現出優異的抗病毒潛力，為治療 COVID-19 提供一項具發展前景之藥物選擇。

圖二、ensitrelvir 與 SARS-CoV-2 主蛋白酶的 S1、S2 與 S1' 子結合區形成穩定鍵結⁷

參、適應症

根據臺灣衛生福利部所公告之「公費 COVID-19 治療用口服抗病毒藥物領用方案」，ensitrelvir 之適用對象包括下列兩類情境：

- 一、一般社區個案：年滿 12 歲且具備任一項 COVID-19 重症風險因子 (懷孕除外)、未

使用氧氣治療，且自發病日起三日內之輕症確診個案，無法使用 Paxlovid[®] 或 Lagevrio[®] 者，可考慮使用 ensitrelvir⁸。

二、機構群聚事件：若為安養、養護、長照等機構之 COVID-19 確診個案，且具備任一項重症風險因子（懷孕除外），亦可列入 ensitrelvir 使用對象⁸。

依據我國「新型冠狀病毒 SARS-CoV-2 感染臨床處置指引」，上述之重症風險因子包含年齡 ≥ 65 歲、氣喘、癌症、糖尿病、慢性腎病、心血管疾病（不含高血壓）、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、吸菸（或已戒菸者）、BMI ≥ 30 （或 12-17 歲兒童青少年 BMI 超過同齡第 95 百分位）、懷孕（或產後 6 週內）、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）。而吸菸（或已戒菸者）需同時具有任一其他風險因子，方符合用藥條件⁸。

肆、用法與用量

12 歲以上兒童及成人，ensitrelvir 常用劑量為第一天口服 375 毫克 3 錠，第二至第五天每日一次口服 125 毫克 1 錠³。

伍、藥物動力學與代謝

Ensitrelvir 具備良好的口服生體可用率與延長的半衰期，適合每日一次口服給藥。其主要經由肝臟酵素 CYP3A（cytochrome P450 3A）代謝，並主要自糞便途徑排出體外³。其藥物動力學特性概述如下：

一、吸收（absorption）

根據臨床試驗資料顯示，口服給予 ensitrelvir 後，約在 2.5 小時內可達到最高血中濃度（maximum concentration, C_{max}），且血中藥物濃度可維持超過 24 小時。在高脂飲食狀況下服用雖會稍微延遲吸收速率，但整體暴露量（area under curve, AUC）增加，有助於提升吸收效率。於完整五日療程後，體內藥物濃度無明顯累積現象³。

二、分佈（distribution）

Ensitrelvir 於體內具有高度血清蛋白結合能力，結合率約為 97.7%-98.7%，顯示其在體內主要以結合型態存在，具良好分佈特性³。

三、代謝（metabolism）

Ensitrelvir 主要經由肝臟酵素 CYP3A 代謝。另根據體外研究資料顯示，ensitrelvir 亦可能抑制 P-gp（P-glycoprotein）、OATP（organic anion transporting polypeptide）1B1 與 1B3，為潛在藥物交互作用之來源³。而其對於 CYP2C9、CYP2D6 等其他酵素影響甚微³，代謝路徑穩定且可預期，有助於臨床應用時之評估。

四、排除（excretion）

Ensitrelvir 主要經由糞便（約 65%）與尿液（約 26%）排除體外，其中原型藥品約佔總排出量之 69.7%。其血漿清除半衰期約為 51.4 小時，支持每日一次之給藥頻率³，亦有助於提升病人用藥順從性。

陸、交互作用

Ensitrelvir 為一具時間依賴性抑制特性的 CYP3A 抑制劑，其抑制作用會隨著藥物與酵素接觸時間的延長而逐漸增強³。此外，ensitrelvir 亦具有誘導 CYP2B6 的能力，並被認為是 P-gp、OATP 1B1/1B3 及 BCRP（breast cancer resistance protein）之受質³。因此，在臨床使用上，可能會與其他經上述酵素或轉運蛋白代謝或運輸的藥物產生交互作用。

彙整目前文獻與資料（表一），可能與 ensitrelvir 發生藥物交互作用之常見藥品，供臨床用藥評估與監測時參考。

表一、可能與 ensitrelvir 發生藥物交互作用之常見藥品（標示粗體字為禁忌併用）

分類	避免併用藥品
抗心律不整藥	quinidine 、disopyramide、verapamil
抗血小板藥	ticagrelor 、cilostazol
降血壓藥	nifedipine、felodipine
降血脂藥	simvastatin 、atorvastatin、rosuvastatin
抗心衰竭藥	eplerenone 、 ivabradine 、digoxin
抗癲癇藥	carbamazepine 、 phenytoin 、phenobarbital、primidone
治療偏頭痛藥品	ergotamine 、 dihydroergotamine 、eletriptan
鎮靜安眠藥	triazolam 、midazolam、alprazolam、zopiclone
鴉片類藥品	fentanyl、oxycodone、methadone
治療慢性腎臟病藥品	finerenone
治療痛風藥品/類固醇	colchicine、budesonide、dexamethasone、methylprednisolone
抗精神病藥	blonanserin 、 lurasidone 、haloperidol、aripiprazole、quetiapine
免疫調節劑	cyclosporine、tacrolimus、everolimus、sirolimus
抗凝血劑	rivaroxaban 、dabigatran、apixaban、warfarin
治療肺高壓藥品	vardenafil、 sildenafil 、 riociguat 、bosentan
抗微生物製劑	rifampicin 、rifabutin、itraconazole、efavirenz、etravirine
抗腫瘤藥品	apalutamide 、 anamorelin 、 venetoclax 、 ibrutinib 、 enzalutamide 、mitotane
其他	tadalafil、 ergometrine 、buprenorphine、salmeterol

柒、不良反應及注意事項

根據藥品仿單及兩項關鍵性臨床試驗（SCORPIO-SR 與 SCORPIO-PEP）結果，ensitrelvir 在人體研究中整體表現出良好的耐受性。其所產生的不良反應多數為輕度且可逆，極少導致治療中斷之嚴重不良事件。

一、常見不良反應

最常見的不良反應為高密度脂蛋白（high-density lipoprotein, HDL）下降，發生率約為 16–23%，通常在治療結束後可自然恢復。其他不良反應包括頭痛（約 5–10%）、腹瀉（約 5–7%）、噁心與倦怠感（<5%），多數症狀為輕微短暫，無須特殊處置。部分個案觀察到肝臟酵素（AST、ALT）輕微上升⁹，惟不影響治療進行。

二、嚴重不良事件

在 SCORPIO-SR 試驗中，未觀察到與 ensitrelvir 相關的嚴重不良事件⁹；而於 SCORPIO-PEP 試驗中，ensitrelvir 組與安慰劑組之嚴重不良事件發生率相近（均為 0.2%）¹⁰，顯示其整體安全性良好。

三、注意事項

（一）胚胎毒性：根據動物研究，ensitrelvir 具有潛在胚胎毒性，因此禁用於懷孕及哺乳期間之婦女。無論男性或女性使用者，於最後一次給藥後應持續使用有效避孕措施至少兩週，以避免影響生殖安全³。

（二）肝腎功能考量：治療期間部分個案可能出現肝功能指數輕微上升⁹，對於有慢性肝病或基礎肝酵素異常者，建議使用期間密切監測肝功能變化。腎功能不全患者則無需進行劑量調整³。

整體而言，ensitrelvir 為安全性良好之口服抗病毒藥，若配合適當之用藥指導與監測機制，將可安全且有效應用於臨床 COVID-19 治療中。

捌、臨床試驗

目前與 ensitrelvir 有關的重要第三期臨床試驗包含兩項，分別為 SCORPIO-SR 與 SCORPIO-PEP，皆採多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照設計^{9,10}，結果顯示該藥無論於症狀改善或暴露後預防方面皆具療效與安全性。

一、SCORPIO-SR 試驗⁹：

自 2022 年起執行，主要評估 ensitrelvir 於 omicron 流行期間對輕中度 COVID-19 患者之治療成效。共納入逾 1,000 位 12 歲以上確診病人，隨機分配至 ensitrelvir 組（第一天：375 mg；第 2–5 天：125 mg）或安慰劑組，主要觀察終點為鼻塞、喉嚨痛、咳嗽、發燒及倦怠感等症狀緩解所需時間。結果顯示，ensitrelvir 組症狀緩解中位時間為 7.1 天，顯著短於安慰劑組的 9.2 天（ $p < 0.001$ ），且第 4 天病毒量下降程度明顯大於安慰劑組。此研究證實 ensitrelvir 可於 omicron 變異株流行期間有效縮短症狀持續時間，並加速病毒清除。

二、SCORPIO-PEP 試驗¹⁰：

於 2023 年 6 月至 2024 年 9 月間進行，主要評估 ensitrelvir 作為家庭密切接觸者暴露後預防用藥之保護力。共納入 2,389 位與確診者同住之家戶接觸者，隨機分配至 ensitrelvir 組

(第一天：375 mg；第 2–5 天：125 mg) 或安慰劑組，追蹤 10 天內是否發生 RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) 陽性且症狀持續 \geq 48 小時之確診事件。主要結果包含 ensitrelvir 組感染率為 2.9%，顯著低於安慰劑組之 9.0% (風險比 0.33, $p < 0.0001$)；高風險族群 (BMI \geq 30、65 歲以上、具慢性病) 之預防效果更明顯 (2.4% vs 9.9%，風險比 0.24)；兩組間不良事件發生率相近 (15.1% vs 15.5%)，無需住院或死亡之相關案例。此研究顯示 ensitrelvir 可顯著降低家戶暴露後之感染風險，提供家庭與社區層級新的口服預防選擇。

玖、與現行抗病毒藥比較

隨著 molnupiravir 緊急使用授權即將到期，臨床上對於 COVID-19 輕中症患者的替代療法需求仍舊存在。表二整理 ensitrelvir 與 nirmatrelvir/ritonavir 兩種 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶抑制劑的主要差異，從藥理機轉、劑量設計、藥物動力學、交互作用、特定族群適用性、臨床療效與安全性等面向進行比較，協助臨床選擇合適用藥。

表二、比較 ensitrelvir 與 nirmatrelvir/ritonavir 之主要差異。

	Ensitrelvir (Xocova®) ³	Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) ⁴
有效成分與機轉	單一成分 3CL 蛋白酶抑制劑。	nirmatrelvir 為 3CL 蛋白酶抑制劑，ritonavir 能夠降低 nirmatrelvir 之體內代謝，使 nirmatrelvir 的血中濃度增加。
給藥方式	第一天 375 mg，第二至五天每日 125 mg，共 7 錠。	每日 2 次，服用 nirmatrelvir 300 mg 與 ritonavir 100 mg，連續 5 天，共 30 錠。
藥物動力學		
吸收	空腹 Tmax 約 2.5 小時；高脂飲食延後至 6 小時。	Tmax 約 3 小時。
分布	血漿蛋白結合率約 98%。	血漿蛋白結合率約 69%。
代謝	主要經 CYP3A4/5 代謝，具時間依賴性抑制特性，亦抑制 P-gp、BCRP、OATP1B1。	nirmatrelvir 為 CYP3A 受質，與 ritonavir 併用後代謝清除率低；ritonavir 主要經由 CYP3A 代謝，次要為 CYP2D6。
排除	半衰期約 51.4 小時。	半衰期約 6 小時。
交互作用	為中效 CYP3A 抑制劑，亦抑制多種轉運蛋白。	ritonavir 為強效 CYP3A 抑制劑，交互作用範圍廣，需評估併用藥物。
特定族群適用性		
腎功能異常	無需調整劑量。	需依腎功能調整劑量。
肝功能異常	Child-Pugh A、B 無需調整劑量；Child-Pugh C 的資料不	Child-Pugh A、B 可使用；Child-Pugh C 不建議使用。

	Ensitrelvir (Xocova®) ³	Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) ⁴
	足，需謹慎使用。	
懷孕婦女	禁用。	無明顯致畸性風險增加之報告，使用仍需審慎評估。
哺乳婦女	不建議使用。	尚無可取得之資料。
管灌給藥	可使用。	可使用。
臨床療效	發病當日給藥可降低 37% 住院風險 ¹¹ 。	發病 3 日內使用可降低 89% 住院或死亡風險 ¹² 。
常見不良反應	血脂異常、噁心、腸胃不適。	皮膚搔癢、味覺改變 (苦味)、胃部 (腹部) 不適。

拾、結論

Ensitrelvir 為一具備療效、便利性與安全性的新型 COVID-19 口服抗病毒藥物，不僅能有效縮短感染後之症狀恢復時間，亦於密切接觸者中展現良好的預防保護效果，是目前少數同時具備治療與預防潛力的藥品之一。隨著臨床試驗證據逐漸累積及各國治療準則的更新，ensitrelvir 有望成為社區與機構感染控制之重要輔助工具，值得臨床醫療人員深入了解與妥善運用。而於臨床應用過程中，仍需留意 3 項重點，確保療效與用藥安全，(1)應於發病後 72 小時內儘早投藥，以達最大治療效益；(2)使用前宜詳加評估是否合併使用 CYP3A 之誘導劑或抑制劑，以避免影響藥品代謝與療效；(3)加強病患衛教，強調完整五日療程之遵從性，提升治療成功率並降低病毒持續複製之風險。

拾壹、參考文獻

- World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Geneva: World Health Organization;. Available at <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> Accessed 05/2025.
- Shionogi & Co., Ltd. Xocova® (Ensitrelvir Fumaric Acid) Tablets 125mg Approved in Japan for the Treatment of SARS-CoV-2 Infection, under the Emergency Regulatory Approval System.. Available at <https://www.shionogi.com/tw/zh/news/2022/11/11.html> Accessed 05/2025.
- 衛生福利部疾病管制署：Xocova® 中文說明書。 Available at <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/IR2mjTGmPuKMqG07vQfmUA> Accessed 05/2025.
- 藥品仿單：倍拉維 150 毫克/100 毫克膜衣錠。 Available at https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC028474%E8%99%9F Accessed 05/2025.
- Unoh Y, Uehara S, Nakahara K, et al. Discovery of S-217622, a noncovalent oral SARS-CoV-2 3CL protease inhibitor clinical candidate for treating COVID-19. J Med Chem. 2022;65(9):6499-6512.
- Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, et al. Results from Phase 1 and Phase 2a studies of S-

- 217622, a novel 3C-like protease inhibitor as once daily oral treatment for SARS-CoV-2 infection. (Presented at ECCMID 2023; Copenhagen, Denmark) Available at https://www.shionogi.com/content/dam/shionogi/jp/investors/ir-library/presentation-materials/fy2022/ECCMID%20Ph1_2a%20presentation%20final2.1.pdf Accessed 05/2025.
- 7.Lin M, Zeng X, Duan Y, et al. Molecular mechanism of ensitrelvir inhibiting SARS-CoV-2 main protease and its variants. *Commun Biol.* 2023;6(1):694.
- 8.衛生福利部疾病管制署。公費 COVID-19 治療用口服抗病毒藥物領用方案_第 13 次修訂。 Available at https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/7UrQaVdMWdvd2J_11wyehA Accessed 05/2025.
- 9.Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, et al. Efficacy and safety of 5-day oral ensitrelvir for patients with mild to moderate COVID-19: the SCORPIO-SR randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(2):e2354991.
- 10.Hayden FG. Ensitrelvir to prevent COVID-19 in households: SCORPIO-PEP Phase III placebo-controlled trial results. (Presented at: CROI 2025; Boston, USA) Available at <https://shionogimedical.com/s3fs/s3fs-public/2025-03/Oral%20Presentation%20-%20SCORPIO-PEP%20CROI%202025.pdf?VersionId=KbQ4yJis8foCkR0Kgn89tPOld6dYIu54> Accessed 05/2025.
- 11.Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1397–1408.