DOI: 10.6526/ICJ.202302\_33(1).0006

### 新冠肺炎 COVID-19 藥物發展

田至峰 蔡宛庭 蔡瑋祥 余冠儀

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

#### 前言

嚴重特殊傳染性肺炎 (COVID-19) 是由新冠病毒(SARS-COV-2) 所引起的疾病,截至 2022 年 10 月,全世界已經有 6.24 億人確 診,超過656萬人死亡,台灣也有超 過7百萬人確診,目前累計死亡率超 過1.2萬。新冠病毒變異速度快,從 alpha 株到 delta 株,甚至到了近期傳 播率極高的 omicron 株, 也持續變異 成 BA2、BA4 及 BA5 亞型。在 2019 年底新冠病毒剛開始流行, 此病毒 傳播力比 SARS 病毒高,台灣第一起 delta 株的社區群聚感染也在 2021 年 三級警戒下發生,且在無合適的藥物 及疫苗預防下, delta 株病毒會進入 到下呼吸道,易造成肺炎重症。Delta 株造成的住院率高達10%以上,比 原始的新冠肺炎(wuhan 及 alpha 株) 高出了兩倍。2022年世界衛生組織公 布 omicron 主要的盛行病毒株,並持 續變異成出逾300種亞型,omicron

# 新冠藥物 Molnupiravir、Fluvoxamine 及 Paxlovid

全球企業與學者針對 molnupiravir、fluvoxamine及paxlovid 三種藥劑相關試驗至2022年的數 據統計進行分析,三種藥劑相對於 placebo安慰劑能減低七成致死率與 住院風險[1]。

Molnupiravir (分子式: C13H19N3O7, 別名:EIDD-1931isopropyl ester),由美國埃默里大 學 (Emory university) 研發 [2], 為 RNA 聚合酶 (RNA-dependent RNA polymerase, Rdrp) 的生物抑制劑,可 抑制新冠肺炎病毒基因複製, 並快速 清除及減少病毒殘存。Molnupiravir 同源於 b-D-N4-hydroxycytidine (NHC) 的異丙醇脂生物藥劑核醣核酸類似 物,其藥用機制為藉由與三磷酸核醣 核酸 (rNTPs) 競爭,使 RNA 聚合酶 無法順利合成病毒基因,進而抑制 病毒複製[3]。此類藥劑相關產物還 有 tenofovir \ ribavirin \ sofosbuvir 及 galidesivir 等 [2], 但 molnupiravir 藥 效比 ribavirin 與 favipiravir 高一百倍 [3], molnupiravir 在動物實驗中半小 時內對抗新冠肺炎抗病毒有效劑量為 600 毫克至 1600 毫克 [2]; 在人體試 驗中, molnupiravir 施受者體內清除 病毒 RNA 量所需時間與 placebo 對 照組相比明顯降低[4]。Molnupiravir 雖被證實其安全性與有效性[5],但 亦有研究指出,此類藥物可能有誘導 細胞基因誘變 (mutagenesis) 的潛在風 [3]。目前衛生福利部疾病管制署[以 下簡稱疾管署 ] 尚未核准 molnupiravir 供一般使用,只可用於緊急公共衛生 情事。

Fluvoxamine (抗憂鬱藥物)為 選擇性血清素再吸收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitor),可活化位 於細胞內質網 (endoplasmic reticulum) 中西格瑪-1 受體 (σ-1 receptor),藉 此降低細胞激素 (cytokine) 生成 [6]。 此藥劑在第二期臨床試驗中以每日兩 次低於 50 毫克的劑量提供給新冠肺 炎早期感染者服用,試驗結果顯示服 用後病是減至十四日,並且求 診比率明顯下降 [7]。但此藥劑於 期研究顯示可能有藥劑交互作用,並 對細胞色素 P450 (cytochromes P450) 1A2 及 2C19 有抑制的負面效果 [8], 因未有足夠臨床藥物證實其安全性, 目前疾管署尚未准許在台灣使用 fluvoxamine 治療新冠肺炎。

Paxlovid 為病毒蛋白酶 (3CL protease)抑制劑,由輝瑞製藥公 司 (Pfizer) 研發製作, ritonavir 與 nirmatrelvir 組成的口服藥劑,於臨 床三期研究顯示其可減少89%死 亡或住院風險,高齡病人服用亦未 出現副作用 [7,9]。Paxlovid 主要藉 由 nirmatrelvir 與病毒 3CL 蛋白酶的 第 145 胺基酸 (cysteine145) 結合進 而抑制酵素活性, ritonavir 則作為 減緩 nirmatrelvir 代謝速率的佐劑。 Paxlovid 對新冠肺炎病毒 omicron 新變異株,亦有良好的治療效果 [1,10], 目前疾管署准許 paxlovid 用 於重度新冠肺炎病徵病人,但為 防止藥物交互作用, paxlovid 禁止 與某些藥物混用,包括抗感染藥 物如 rifampicin 等、心律不整藥物 如 amiodarone、flecainide 等、肺動 脈藥物如 sildenafil 等、抗癌症藥物 如 apalutamide 等、身心科藥物如

clozapine、pimozide 等、抗癲癇藥物如 carbamazepine 等、麥角衍伸物如ergotamine、ergometrine 等。

## 新冠藥物 VEKLURY (Remdesivir,瑞德西韋)

瑞德西韋 (remdesivir) 為核苷酸 adenosine triphosphate 的類似物,主 要是跟病毒的 RNA 聚合酶結合進而 抑制病毒複製,瑞德西韋除了會造 成 RNA 聚合酶本身不穩定外,也降 低了RNA 聚合酶與RNA 交互作用 [11]。目前在細胞測試抗病毒藥物的 活性,瑞德西韋能對抗所有新冠病毒 的突變珠, EC50 (50% 有效的劑量) 為 0.1 μM, 遠遠低於其他抗病毒藥 物[12]。臨床上,相對於未使用藥物 者,住院兩天內使用瑞德西韋的病人 死亡率降低且有顯著差異[13]。根據 美國疾管局的用藥指引,對於輕度 及中度 COVID-19 病人,應在症狀出 現後7天內開始使用此藥,並持續3 天; 高危險住院患者應接受瑞德西韋 治療直至出院。目前未有報導指出瑞 德西韋會與其他藥物有交互作用,但 值得注意的是,瑞德西韋也會抑制 細胞內分子包括細胞色素 P450 3A4 (cytochrome P450 3A4, CYP3A4) 有機陰離子運送蛋白 (solute carrier organic anion transporter, OATP1B1 及 OATP1B3) 及多重藥物毒素分泌 蛋白 1 (multidrug and toxin extrusion protein 1, MATE1)。目前疾管署建議

COVID-19 重症患者使用瑞德西韋注射劑 (100 毫克) (建議量為第一天靜脈注射 200 毫克,第二天起每日注射 100 毫克) [14],但對於腎功能不全及肝功能不全的病人、懷孕婦女、授乳婦女、12 歲以下或 40 公斤以下兒童及老年人均須斟酌是否考慮投予瑞德西韋注射劑。

#### 清冠一號及清冠二號

目前衛福部的國家中醫藥研究所 [以下簡稱中醫所] 針對治療新冠肺 炎的中草藥配方研發的清冠一號(配 方: 黄芩、魚腥草、厚朴、炙甘草、 栝樓實、北板藍根、荊芥、薄荷、桑 葉、防風),主要是給新冠肺炎輕症 及中症的病患使用;清冠二號(配 方:黄芩、魚腥草、厚朴、炙甘草、 栝樓實、炮附子、茯苓、玉竹、半 夏、綿茵陳)是改良清冠一號配方, 給新冠肺炎重症病患使用,清冠一號 與清冠二號的相關比較整理於(表 一)。為使服用藥物有更高便利性, 中醫所已經授權委託台灣的藥廠來做 成膠囊,由中醫師開立處方用藥。在 基礎機制上,這兩種中藥複方的可能 的作用機制包括直截抑制病毒進入細 胞及病毒蛋白酶活性,以及降低發炎 相關的細胞激素 (cytokine; 如 TNF-α 及IL-6) 及趨化因子 (chemokine) 的產 生等多面向的作用[15]。

中醫所也針對臨床病人使用清冠一號及清冠二號的臨床分析結果。

表一 清冠一號與清冠二號的比較 [15]

|        | 清冠一號  | 清冠二號  |
|--------|---|---|
| 相同配方   | 黄芩、魚腥草、厚朴、炙甘草、栝樓實                                     |   |
| 差異配方   | 北板藍根、荊芥、薄荷、桑葉、防風                                      | 炮附子、茯苓、玉竹、半夏、綿茵陳  |
| 治療患者範疇 | 新冠肺炎輕症及中症患者   | 新冠肺炎重症患者(需要氧氣治療者)   |
| 病理作用   | 1. 阻斷新冠病毒入侵。<br>2. 抑制新冠病毒在人體內的複製。<br>3. 對抗人體細胞激素風暴產生。 | <ol> <li>主要是加強患者自體的抗病毒能力。</li> <li>保護患者肺臟細胞,並避免肺臟細胞走向細胞凋亡。</li> <li>避免肺部有纖維化。</li> <li>抑制肺泡細胞周圍微血管的凝血因子產生。</li> <li>抑制血管的接受體,受新冠病毒過度活化,造成血栓形成。</li> </ol> |
| 副作用    | 有些患者會有腹瀉現象,若腹瀉嚴重,<br>會建議先停藥。                          | 副作用少  |

回溯性調查,根據 302 名被感染新冠 肺炎的輕症及中症患者,一半鬼用另外 有 14 名 19.27%) 轉成重症病患患者 14 冠 19.27%) 轉成重症病患患病 14 冠 19.27%) 轉成重症病患患症病患患症病患患症病患患症病患者 16]。氧療 常月 27 名 (21.9%) 积 查 246 名,半 音 30 天共 有 27 名 (21.9%) 病患死亡, 重 對照 別 在 第 30 天共 是 元, 题 照 照 别 在 第 30 天共 是 元, 题 照 照 别 在 第 30 天共 是 元, 题 照 别 在 第 30 天共 是 元, 题 照 别 在 第 30 天共 是 元, 题 照 别 在 第 30 天共 是 元, 题 照 别 在 第 30 天共 是 元, 题 那 元 元, 题 那 元 元, 题 不 27 名 (5.69%) 病患 死 亡, 题 那 元 27 名 (5.69%) 病患 死 元, 题 死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 病患 死 元, 题 死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 病患 死 元, 题 死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 病患 死 元, 题 死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 病患 死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 所 炎 重症病患死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 所 炎 重症病患死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 所 炎 重症病患死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 所 炎 重症病患死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 所 炎 重症病患死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 所 炎 重症病患死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 所 炎 重症病患死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 所 炎 重症病患死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 所 炎 重症病患死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 所 炎 重症病患死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 所 炎 重症病患死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 所 炎 重症病患死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 所 炎 重症病患死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 所 炎 重症病患死 元, 题 不 27 名 (5.69%) 所 炎 重症病患死 元, 题 27 条 (5.69%) 所 炎 重症病 图 27 条 (5.69%) 所 炎 重症病 图 27 条 (5.69%) 所 炎 重症病 图 27 条 (5.69%) 所 炎 至 (5.69%) 所 交 至 (5.69%) 所 炎 至 (5.69%) 所 交 至 (5.69%) 而 27 条 (5.69%) 而

在高疫苗施打率的情形下,目前以omicron變異株盛行所造成的感染多為輕症,搭配以清冠一號、molnupiravir及paxlovid等藥物的使

用,已大量減緩患者住院比率及死亡率,並舒緩醫療資源的壓力。針對目前變異株,有更多新型的疫苗及藥物持續開發上市,相信目前邊境逐步開放下,我們生活能逐步恢復正常。

### 參考文獻

- 1. Wen W, Chen C, Tang J, et al: Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. Ann Med 2022;54(1):516-23.
- Imran M, Kumar Arora M, Asdaq SMB, et al: Discovery, Development, and Patent Trends on Molnupiravir: A Prospective Oral Treatment for COVID-19. Molecules 2021;26(19):5795.
- 3. Menéndez-Arias L: Decoding molnupiravir-induced mutagenesis in SARS-CoV-2. J Biol Chem 2021.
- Fischer W, Eron JJ, Holman W, et al: Molnupiravir, an oral antiviral treatment for COVID-19. medRxiv 2021.
- De Vito A, Colpani A, Bitti A, et al: Safety and efficacy of molnupiravir in SARS-CoV-2-infected patients: a real-life experience. J Med Virol 2022;94:

- 5582-8.
- Seftel D, Boulware DR: Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of coronavirus disease 19. Open Forum Infect Dis 2021;8(2): ofab050.
- Ffizer Inc (2021 Nov.05): Pfizer's novel COVID-19
  oral antiviral treatment candidate reduced risk of
  hospitalization or death by 89% in interim analysis
  of phase 2/3 EPIC-HR study.
- Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al: Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020;324(22): 2292-300.
- Marzi M, Vakil MK, Bahmanyar M, et al: Mechanism of Action, Synthesis, and In Silico Study. Biomed Res Int 2022;7341493.
- 10. Li P, Wang Y, Lavrijsen M, et al: SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. Cell Res 2022; 32(3):322-4.
- 11. Byléhn F, Menéndez CA, Perez-Lemus GR, et al: Modeling the binding mechanism of remdesivir, favilavir, and ribavirin to SARS-CoV-2 RNAdependent RNA polymerase. ACS Cent Sci 2021; 7(1):164-74.

- Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, et al: Remdesivir, molnupiravir and nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 omicron and other variants of concern. Antiviral Res 2022;198:105252.
- 13. Mozaffari E, Chandak A, Zhang Z, et al: Remdesivir treatment in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multicenter observational cohort. Clin Infect Dis 2022;75(1):e450-8.
- 14. 衛生福利部疾病管制署(111/04/22 第七次修訂)。公費 COVID-19 抗病毒藥劑 VEKLURY® 領用方案。
- 15. Wei WC, Liaw CC, Tsai KC et al: Targeting spike protein-induced TLR/NET axis by COVID-19 therapeutic NRICM102 ameliorates pulmonary embolism and fibrosis. Pharmacol Res 2022;184:106424.
- 16. Tseng YH, Lin SJ, Hou SM et al: Curbing COVID-19 progression and mortality with traditional Chinese medicine among hospitalized patients with COVID-19: A propensity scorematched analysis. Pharmacol Res 2022;184:106412.