

# 臺北醫學大學附設醫院藥劑部



## 北醫藥訊

發行人：陳瑞杰

總編輯：陳必立


執行編輯：石丹萍


電話：27372181-8136


地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百零九年四月一日 出刊

第 88 期

本期內容： 特發性肺纖維化新藥介紹—Pirfenidone /楊詔竣藥師

 Palbociclib 於血液性不良反應的探討/柳孟璞藥師

 新冠肺炎(COVID-19)用藥探討/劉宇昕藥師



### 特發性肺纖維化新藥介紹—Pirfenidone

楊詔竣 藥師

#### 一、前言

特發性肺纖維化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一種慢性、漸進性纖維化的間質性肺炎，其成因不明，目前認為和上皮細胞受損和修復機轉失調有關，主要好發於年長者，病灶範圍僅限於肺臟，且具有尋常性間質性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)的組織病理學及影像學特徵。IPF病患常見的臨床表現為慢性乾咳，且吸氣時雙下肺葉會出現爆裂音及杵狀指。此疾病會造成病人漸進性的呼吸困難、肺功能惡化且預後極差，台灣 IPF 患者存活時間很短，其存活期中位數為診斷後 0.9年( interquartile range 0.2-2.5 years)。根據1997-2007健保資料庫的統計，台灣IPF的盛行率為每十萬人0.6-1.4人，相比於西方國家，台灣的發生率偏低，但與日本相近（表一）<sup>[1]</sup>。其發生率會隨著年紀的增長而上升，患者多於50-70間歲發病，且男性多於女性，潛在的危險因子包括包括吸菸、環境暴露於金屬、木材粉塵、病毒感染或胃食道逆流等。

在早期藥物治療會選擇類固醇或單方的免疫抑制劑(Cyclosporine、Cyclophosphamide、Everolimus)，但無有效的治療效果，且副作用也過於明顯。也曾使用干擾素、抗凝血藥物或內皮素受體拮抗劑(endothelin receptor antagonist)來阻斷纖維化，也仍無顯著治療效果，因此都不建議當作第一線藥物使用。

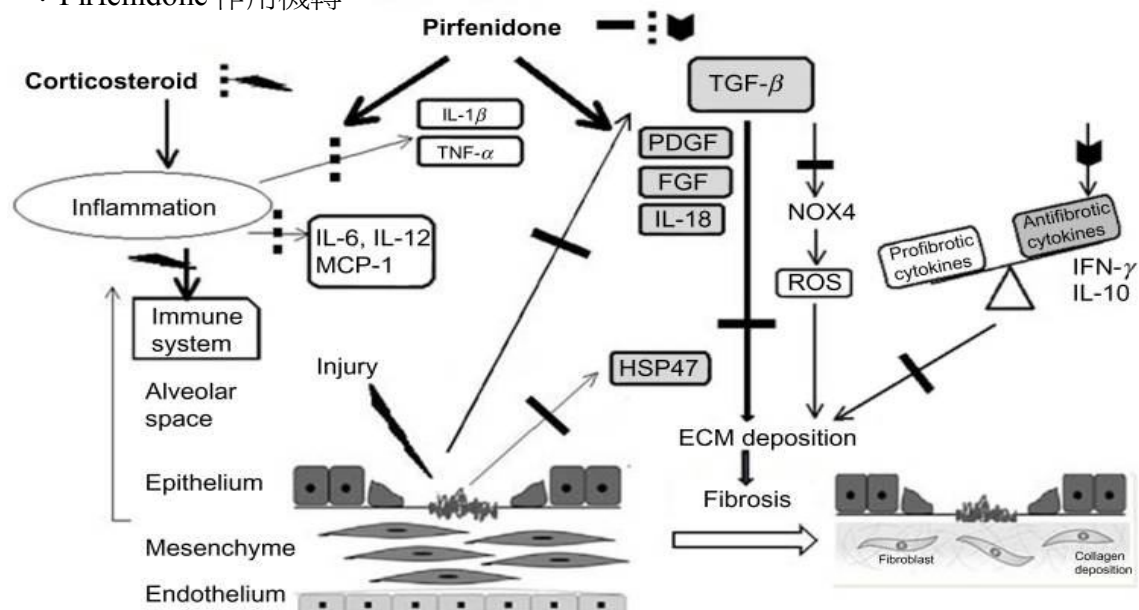
目前台灣核准上市的兩個 IPF 新藥 Nintedanib 和 Pirfenidone，都能夠有效延緩疾病進展，是台灣目前治療輕中度肺纖維化病人的選擇，本文主將針對 Pirfenidone 作進一步的介紹。

## 二、作用機轉

Pirfenidone 是一種 phenyl peridone 類的化合物，並具有 pyridine 結構的纖維化抑制劑的口服劑型，主要機轉尚不明確，但目前知道 Pirfenidone 可藉由調節多種 cytokines 以及纖維化相關生長因子，具有抗發炎、抗纖維化及抗氧化的作用。(圖一)<sup>[2]</sup>

- 抗發炎：抑制會促進發炎反應的細胞激素，如：IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12、MCP-1、TNF- $\alpha$ ；且會促進抗發炎反應細胞激素 IL-10 的生成。Pirfenidone 對於 TNF- $\alpha$  及 IL-10 的調節也被認為與抗纖維化有關。
- 抗纖維化：抑制促纖維化物質的產生，如：transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1、

圖一：Pirfenidone 作用機轉



platelet-derived growth factor (PDGF)等。此外，INF- $\gamma$ 是可以抑制(TGF)- $\beta$ 1 生成的細胞激素，而 Pirfenidone 可減少 INF- $\gamma$ 降低，進而降低(TGF)- $\beta$ 1 的濃度、抑制纖維母細胞生成及抑制膠原蛋白產生等機轉，達到抗纖維化的效果。

### 三、適應症及建議用法用量

Pirfenidone 在台灣核准的適應症為特發性肺纖維化。根據仿單，Pirfenidone 初期投與單次劑量為 200mg，一日三次(200mg, TID)，飯後服用，持續兩週。依病患狀況在

表二：Pirfenidone 服用方式

| 週次 | 第一、二週      | 第三、四週      | 第五週        |
|----|------------|------------|------------|
| 劑量 | 200mg, TID | 400mg, TID | 600mg, TID |

第三、第四週將單次劑量增加至 400mg，一日三次(400mg, TID)。並在第五週後每次投與量調整至 600mg，一日三次(600mg, TID)。(表二)<sup>[3]</sup>

### 四、使用劑量調整

(1).如服用後病患有出現明顯的副作用(如：腸胃不適、光敏感反應或發疹)，建議暫

表三：依肝臟功能調整劑量

| 肝功能情形   | 處置  |
|---|---|
| 3 倍<br>$< \text{ALT}$ 及/或 $\text{AST} \leq 5$ 倍 | 1.停止會造成干擾藥物及其他因素。<br>2.重複肝功能檢查。<br>3.可考慮維持、減低劑量，或暫停服藥(直到肝功能恢復正常)，之後再以建議遞增週期，依病人耐受度，調整至建議劑量。<br>4.伴隨症狀或高膽紅素血症者永久停用本藥且不可再次給予病患本藥。 |
| 5 倍 $< \text{ALT}$ 及/或 $\text{AST}$             | 永久停用本藥且不可再次給予病患本藥。  |

時的減低劑量或中斷給藥。

(2).當病患出現肝功能指數或膽紅素(Bilirubin)升高時可依表三建議調整

(3).因藥物交互作用依表四建議之劑量調整

表四：藥物交互作用調整劑量

| 類別            | 藥物舉例                     | 劑量調整       |
|---------------|--------------------------|------------|
| 強效 CYP1A2 抑制劑 | Fluvoxamine、Enoxacin     | 200mg, TID |
| 中效 CYP1A2 抑制劑 | Ciprofloxacin 750mg, BID | 400mg, TID |

## 五、副作用及注意事項

Pirfenidone 較常見副作用有食慾不振、胃部不適、噁心、皮膚發疹或光過敏反應(需為叫病人需做防曬)等。另外，可能出現較重大的副作用有 AST、ALT 指數升高、黃疸，導致肝臟功能衰竭，視病人情況依照表三作劑量調整；此外，亦可能引起顆粒性白血球缺乏、白血球減少或嗜中性白血球減少等情況，發生機率不明，但屬較嚴重之副作用，病患應定期抽血監測血液數值，若有異常情形發生，請終止投藥。

## 六、藥物動力學

Pirfenidone 口服後的血中濃度會與投與劑量成正比例增加，且空腹投與會增加 Cmax 和 AUC，但可能造成副作用產生，因此建議飯後服用。血清蛋白結合率為 54~62%。在大部分器官、組織的放射線濃度在投與 5~30 分鐘後會達到最高血中濃度，並在半衰期 4~7 小時消失。代謝方面，Pirfenidone 主要經由 CYP1A2 代謝(相關藥物交互作用請參照表四)，也經 CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 代謝。排泄方面，主要是由尿液排泄，約 90% 代謝為無活性的 pirfenidone- 5-carboxylate<sup>[3]</sup>。

## 七、臨床實試驗相關報告

根據日本所作雙盲的第二期(SP2)和第三期(SP3)臨床試驗，證實 Pirfenidone 可以減少分功能下降及肺部纖維化的進程，這也讓 Pirfenidone 在 2008 年率先於日本上市。在 SP3 試驗結果顯示，高劑量組和低劑量組相較於安慰劑組，都可以顯著減緩第 52 週 VC 的衰退。而在次要試驗終點(secondary endpoint)結果，高劑量組有達到顯著差異，但低劑量組則無。不良反應方面，與安慰劑組相比，高劑量組較常出現的不良事件(發生率≥5%，P<0.05)包括光敏感、食慾不振及 GTP 的上升。

而 Pirfenidone 大型的跨國多中心的雙盲隨機對照實驗(RCT)為 CAPACITY trial 和 ASCEND trial。此兩個大型臨床試驗所收納病人之條件皆要求 IPF 病患需有一定程度上的用力肺功能(FVC >50% of predicted；DLco > 30% of predicted；6 minute walking

test >150 meters)。CAPACITY 004 及 CAPACITY 006 為兩個同時進行且設計相似的第三期臨床試驗，試驗中使用 Pirfenidone 2403mg/day 與對照組進行比較。在 CAPACITY 004 中肺活量變化量(primary endpoint：減少 FVC 降低及 FVC 下降 10% 以上的比率)於第 72 週在統計上有達到改善的顯著差異(p=0.001)，然而在 CAPACITY 006 中並沒有達到統計上的顯著差異(p=0.44)。此外，CAPACITY 004 以及 006 trial 對於 Pirfenidone 是否能延長無惡化存活期(PFS)和減緩六分鐘行走試驗的惡化未能達成結論，對於喘的主觀感受評分也未見到顯著的改善。

表五：Pirfenidone 之臨床試驗設計

| 臨床試驗名稱  | SP3 <sup>[4]</sup>  | CAPACITY-004 <sup>[5]</sup>   | CAPACITY-006 <sup>[5]</sup>      | ASCEND <sup>[6]</sup>            |
|---|---|---|----------------------------------|----------------------------------|
| 收錄病人標準  | 20-75 歲之 IPF 病人   | 過去 48 個月內診斷出 IPF 且前一年疾病嚴重程度未改善之 40-80 歲病人                           |                                  | 40-80 歲之 IPF 病人                  |
| 收錄族群  | 日本  | 多國多中心(歐、美、澳等十三國)<br>202.2(2001)-494.5(2011)                         |                                  | 多國多中心(歐、美、紐澳、新加坡等九國)             |
| 試驗分組  | pirfenidone 1,800 mg/day (n=108)<br>pirfenidone 1,200 mg/day (n=55) | pirfenidone 2,403 mg/day (n=174)<br>pirfenidone 1,197 mg/day (n=87) | pirfenidone 2,403 mg/day (n=171) | pirfenidone 2,403 mg/day (n=278) |
| 對照組   | placebe(n=104)  | placebe(n=174)  | placebe(n=173)                   | placebe(n=277)                   |
| 治療期間  | 52 週  | 72 週  |                                  | 52 週                             |
| Primary endpoint  | 第 52 週時肺活量(VC)相較於基準的變化量   | 第 72 週時 FVC 相較於基準的變化量   |                                  | 第 52 週時肺活量(VC)相較於基準的變化量          |
| Secondary endpoint                                      | PFS、6 分鐘行走測試所測得最低 SpO2 等  | PFS、IPF 惡化程度、6 分鐘行走測試所測得最低 SpO2 等                                   |                                  | PFS、6 分鐘行走距離測試                   |
| <b>*VC：vital capacity；PFS：progression free survival</b> |   |   |                                  |                                  |

由於 CAPACITY 004 及 006 trial 的結果無法達成一致的結論，因此在美國食品藥物管理局的要求下進行的第二個第三期跨國臨床試驗：ASCEND trial。這個試驗共收納 555 個病人，primary endpoint 為使用藥物後第 52 週肺活量的變化量。試驗中使用 Pirfenidone 2403mg/day 組與對照組相比，肺功能的變化量於 52 週有達到統計上的顯著差異(p<0.001)。Secondary endpoint 包含 PFS 和減緩六分鐘行走試驗也都有達到顯著差異。All- cause mortality 在 ASCEND trial 中雖有下降的趨勢，但和

CAPACITY 的兩個試驗一樣都未能達到顯著差異。不過若將三個臨床試驗的資料作合併分析，All-cause mortality 則能看出顯著的下降(p=0.01)。因此根據上述結果，2014 FAD 核准 Pirfenidone 可用於治療 IPF。

表六：Pirfenidone 之臨床試驗結果

| 臨床試驗名稱         | Pirfenidone 劑量 | Primary endpoint                  | Pirfenidone | Placebe | P value |
|----------------|----------------|-----------------------------------|-------------|---------|---------|
| SP3            | 1800mg/day     | 第 52 週時肺活量(VC)相較於基準的變化量           | -0.09L      | -0.16L  | 0.0416  |
|                | 1200mg/day     |                                   | -0.08L      | -0.16L  | 0.0394  |
| CAPACITY-004   | 2403mg/day     | 第 72 週時 FVC 相較於基準的變化量 $\geq 10\%$ | 20%         | 35%     | 0.001   |
| CAPACITY-006   |                |                                   | 23%         | 27%     | 0.44    |
| 004/006 Pooled |                |                                   | 21%         | 31%     | 0.003   |
| ASCEND         | 2403mg/day     | 第 52 週時肺活量(VC)相較於基準的變化量           | -0.235L     | -0.428L | P<0.001 |

## 八、藥品比較

表七：Pirfenidone 與 Nintedanib 之比較

| 學名     | Pirfenidone  | Nintedanib   |
|--------|--|--|
| 商品名    | Pirespa  | Ofev   |
| 劑量     | 200mg  | 150mg  |
| 用法     | 初始 200mg, TID，每兩週調升 200mg，直到 600mg, TID                          | 150mg, BID   |
| 每日最高劑量 | 1800mg/day   | 300mg/day  |
| 腎功能調整  | ESRD 病患無資料不建議使用  | CrCl<30 ml/min 及 ESRD 無資料不建議使用                                     |
| 肝功能調整  | Child-Pugh A(輕)、Child-Pugh B(中)小心使用，必要時調整劑量 Child-Pugh C(重)不建議使用 | Child-Pugh A(輕)建議 100mg, Q12H；Child-Pugh B(中)、Child-Pugh C(重)不建議使用 |
| 常見不良反應 | 光敏感、發疹、腹痛、腹瀉、噁心  | 腹痛、腹瀉、噁心   |
| 健保價    | 136/tab 元  | 876/cap 元  |

目前台灣治療 IPF 的兩個新藥為 Pirfenidone 和 Nintedanib，兩藥比較可參照表七。

## 九、結語

IPF 的疾病惡化進程迅速，且預後非常不好，目前台灣的存活中位數不足一年，大約只有 0.9 年。但隨著對於疾病機轉的瞭解，治療策略及藥物也逐漸有所進展。早前所使用的免疫調節劑、抗凝血劑也證實沒有效果，且副作用過大，已不建議使用。近年研究證實新型的抗肺纖維化藥品 Pirfenidone 能有效地延緩疾病的進程，可做為治療

IPF 的新選擇。臨床應用上可依照病患肝腎功能做劑量調整，副作用方面也可以藉由藥師完善的衛教來預防或減緩。

## 十、參考文獻

1. 特發性肺纖維化實證診斷及處置指引-2015
2. Takeda Y, Tsujino K, Kijima T, et al : Efficacy and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. Patient Prefer Adherence 2014 ; 21 : 361-70.
3. Pirfenidone 仿單
4. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2010; 35 : 821-9.
5. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY) : two randomised trials. Lancet 2011; 377 : 1760-9.
6. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014; 370 : 2083-92.



## Palbociclib 於血液性不良反應的探討

柳孟璞藥師

### 一、前言

乳癌是女性常見的疾病，根據衛福部國健署 105 年統計資料，乳癌在女性癌症發生率位居首位，死亡率位居第四位，45-69 歲是乳癌發病的高峰期。

在分類上，常以荷爾蒙接受體 (Estrogen receptor、Progesterone receptor)、人類上皮細胞成長因子 2 (human epidermal growth factor 2，HER2) 的受體表現狀況來分類，並做為治療策略的依據和預後的考量因素。在乳癌的類型中，HR(+) / HER2(-) 為最常見的一種，故賀爾蒙療法為主要的治療選擇。

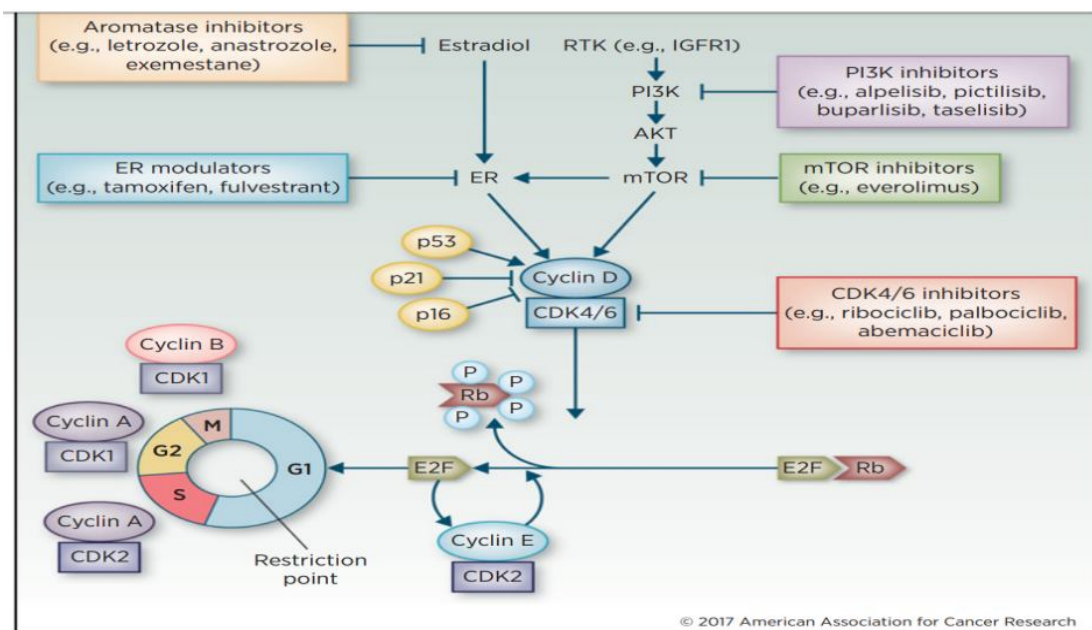
但部分患者在接受治療後依然轉移或復發，當乳癌進展到晚期時，患者可能已對多種傳統口服抗荷爾蒙藥物產生抗性；面對轉移較嚴重的患者，多以提高化療劑量來控制疾病，然而化療伴隨而來的副作用常讓患者苦不堪言，因此積極發展新的藥物及治療策略是必要的。

## 二、作用機轉

在細胞分裂中存在著兩種關鍵的蛋白質：週期素(Cyclin)和週期素依賴激酶(cyclin dependent kinase, CDK)，與乳癌較相關的是 Cyclin D-CKD4/CDK6，主要調控細胞週期 G1/S 的階段。Cyclin D 與 CDK4/6 形成活化的複合物，使視網膜母細胞瘤蛋白 (Retinoblastoma protein ,pRb)磷酸化，使 E2 轉錄因子 (the transcription factor E2, E2F) 與 pRb 脫離並釋放到細胞核中，細胞週期便從 G1 期進入 S 期(見圖一)。

Palbociclib 是一種具高度選擇性及可逆性的口服 CDK4/6 抑制劑，藉由 pRb 去磷酸化，減少轉錄因子 E2 (E2F) 基因的表達，阻止細胞從 G1 期進到 S 期，降低細胞增生的作用。

圖一：Palbociclib 作用機轉





### 三、劑量用法與適應症

| Palbociclib 劑量  | 併用藥物   | 適應症   |
|---|--|---|
| Palbociclib 125mg<br>連續治療 21 天後，<br>停止治療 7 天，28<br>天為一個完整週期 | Letrozole 2.5mg<br>每日服用一次                    | 用於 HR(+) / HER2(-)之局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女。          |
|   | Fulvestran 500mg<br>第 1、15、29 天肌肉注射，之後每月注射一次 | 用於先前曾接受過內分泌治療者，HR(+) / HER2(-)之局部晚期或轉移性乳癌的婦女。 |

**劑量調整：**在某些不良反應的處置方面，可能須暫時中斷/延後給藥、並/或降低劑量、或永久停藥，若需減量者，建議第一次減到 100mg，若仍需繼續減量則減到 75mg，劑量若降低於 75mg 則建議停用。

**使用注意事項：**在開始使用 Palbociclib 治療之前、各週期開始時、最初 2 個週期的第 14 天、以及臨床顯示有必要時，應監測全血球計數。建議於絕對嗜中性白血球計數 (ANC)  $\geq 1000/\text{mm}^3$  且血小板計數  $\geq 50,000/\text{mm}^3$  的情況下才可開始給藥。

### 四、臨床試驗研究結果

#### 1. 試驗背景

Paloma-2 為一項跨國、隨機、雙盲、安慰劑對照性的第三期臨床試驗研究，針對患有 ER(+) / HER2(-)局部晚期或轉移性乳癌，且先前未曾使用全身性療法治療的停經後婦女，評估 palbociclib 合併 letrozole 相較於與 letrozole 加安慰劑的療效。

共 666 位停經後的婦女依 2:1 的比例隨機分配分別接受 palbociclib 加 letrozole 或安慰劑加 letrozole 治療。試驗主要療效指標為無惡化存活期(PFS)。Palbociclib 加 letrozole 組患者與安慰劑加 letrozole 組患者的 PFS 中位數分別為 24.8 個月(95% CI：22.1，NE) 及 14.5 個月(95% CI：12.9，17.1)，結果顯示 Palbociclib 加 letrozole 的效果可提升乳癌患者的存活率。以下將以 Paloma-2 此研究的收案患者中，針對常見的血液性不良反應作更深的討論。

#### 2. 不良反應

在血液性不良反應中，最常見的為嗜中性白血球低下症(neutropenia)，其他常見的不良反應有白血球減少症(leukopenia)、嗜中性白血球減少(neutrophils decreased)、貧血

(anemia, )、血小板減少症(thrombocytopenia), 與對照組均有顯著差異( $p$  value <0.0001) (見圖二)。

圖二：實驗組與對照組的不良反應

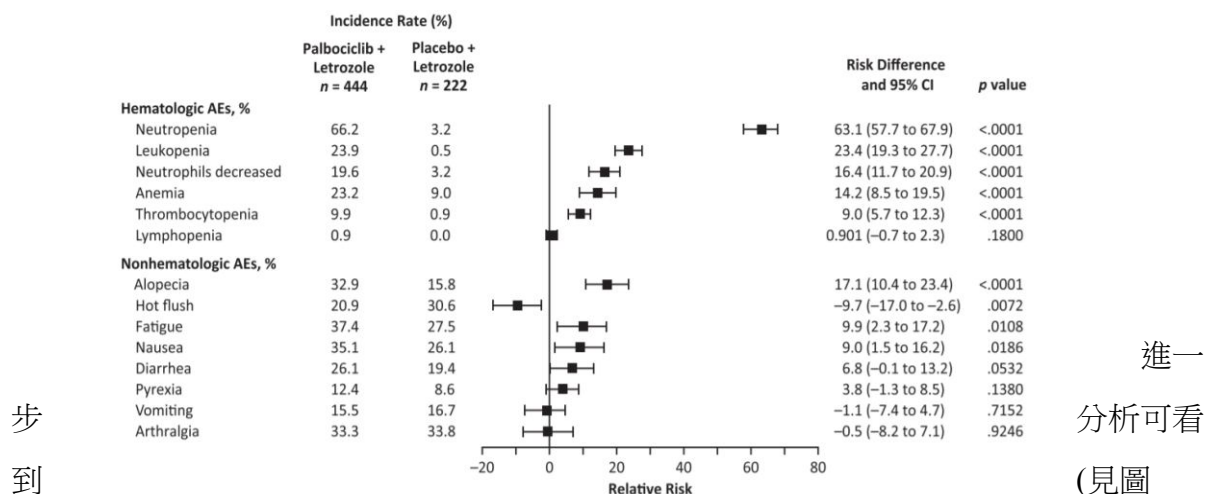


Figure 2. Risk difference for prespecified adverse events of clinical importance (hematologic and nonhematologic: all causalities, all cycles, as-treated population). Abbreviations: AE, adverse event; CI, confidence interval.

步  
到

進一  
分析可看  
(見圖  
三),

palbociclib 加 letrozole 組中 67.1%(55.6%+11.5%)的患者出現 grade3/4 的嗜中性白血球低下, 使用藥物需超過一個月才會出現 grade3/4 的不良反應, 持續時間約 7 天。

圖三：實驗組與對照組不良反應的等級和天數分析

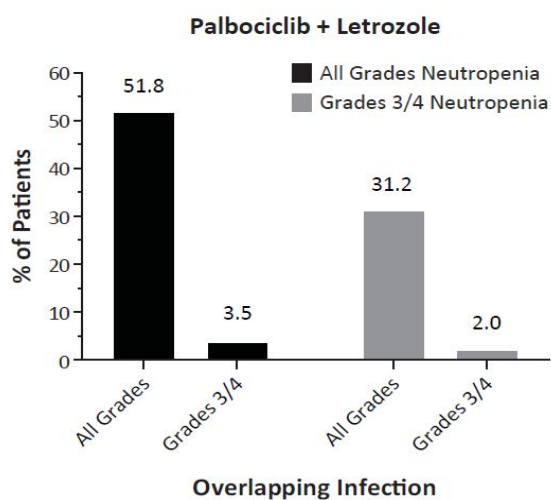
Table 1. Summary of key hematologic laboratory abnormalities

| AEs   | Palbociclib plus letrozole (n = 444) <sup>a</sup> | Placebo plus letrozole (n = 222) <sup>a</sup> |
|---|---|---|
| <b>Neutropenia<sup>b</sup></b>  |   |   |
| Any grade, n (%)  | 423 (95.3)  | 42 (18.9)                                     |
| Maximum grade, n (%)  |   |   |
| 1   | 20 (4.5)  | 30 (13.5)                                     |
| 2   | 105 (23.7)  | 9 (4.1)                                       |
| 3   | 247 (55.6)  | 2 (0.9)                                       |
| 4   | 51 (11.5)   | 1 (0.5)                                       |
| Episodes per patient, n (%)   |   |   |
| 1   | 18 (4.1)  | 25 (11.3)                                     |
| 2   | 22 (5.0)  | 7 (3.2)                                       |
| 3-5   | 85 (19.1)   | 5 (2.3)                                       |
| ≥ 6   | 298 (67.1)  | 5 (2.3)                                       |
| <b>Median duration by episode (range),<sup>c</sup> d</b>                          |   |   |
| Any grade   | 26.0 (1-590)                                      | 28.0 (1-84)                                   |
| Grade 1-2   | 28.0 (1-590)                                      | 28.0 (1-84)                                   |
| Grade ≥ 2   | 14.0 (1-504)                                      | 28.0 (1-71)                                   |
| Grade ≥ 3   | 7.0 (1-115)                                       | 2.0 (1-15)                                    |
| Grade 4   | 7.0 (1-115)                                       | 15.0 (15-15)                                  |
| <b>Median time from first dose to onset of first episode (range),<sup>d</sup></b> |   |   |
| Any grade   | 15.0 (12-700)                                     | 71.0 (13-958)                                 |
| Grade ≥ 2   | 15.0 (12-700)                                     | 63.0 (13-372)                                 |
| Grade ≥ 3   | 28.0 (12-854)                                     | 57.0 (14-197)                                 |
| Grade 4   | 31.0 (14-673)                                     | 14.0 (14-14)                                  |

### 3. 嗜中性白血球低下症與感染的關係

在 palbociclib 加 letrozole 組中，有 51.8% 的患者發生不良反應同時有嗜中性白血球低下與感染，然而感染的嚴重度大多數(96.5%)為 grade 1/2，只有約 3.5% 的患者感染嚴重度達到 grade 3/4(見圖四)。

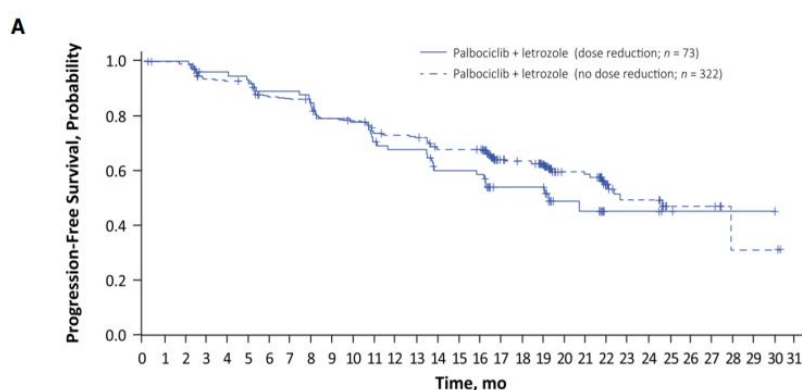
圖四：Neutropenia 與 infection 的關係



### 4. 劑量調整與 PFS(progression-free survival)的關係

研究顯示，在追蹤了三個月、六個月或九個月後，有/無調整 palbociclib 劑量的患者中，無惡化存活期(PFS)的結果相近，並無顯著差異，顯示 palbociclib 劑量減少並不會影響腫瘤治療的效果。

圖五：劑量調整與 PFS 的關係



## 五、結論

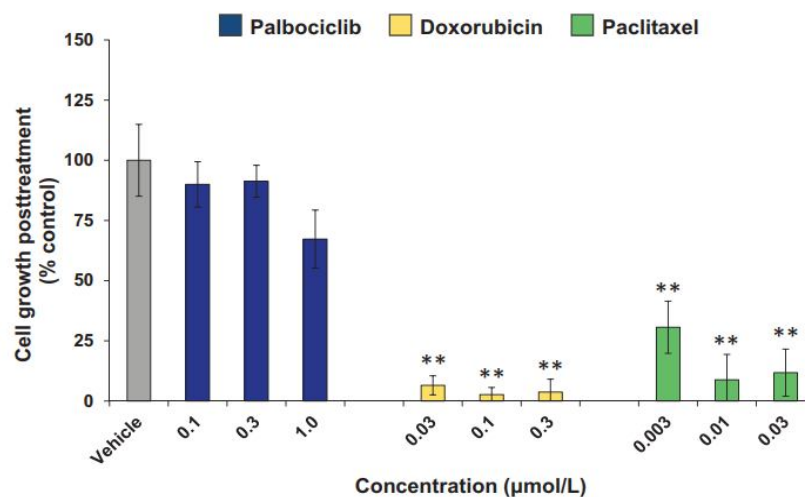
研究中深入的探討了使用 Palbociclib 發生的血液性不良反應，雖然最常見的為嗜中性白血球低下，但同時發生達 grade 3/4 的感染非常少，對於治療腫瘤上，腫瘤的總反

應(Overall tumor response)、臨床效益(Clinical benefit response)、無惡化存活期(PFS)並不會因發生不良反應而減少效果。如因發生較嚴重的嗜中性白血球低下，必須停用藥物的佔很少數，大多都能夠以短暫中止治療或是降低劑量來調整，亦能達到一定的抗癌效果。

在一篇探討 Palbociclib 抑制骨髓的機制探討研究中<sup>[5]</sup>，發現 Palbociclib 與化療藥物直接使 DNA 破壞並凋亡(damage and apoptosis)的作用不同，而是阻止細胞進入細胞週期，降低細胞的增生。因此使用 Palbociclib 雖常出現嗜中性白血球低下的不良反應，但白血球低下的可逆性(reversibility)恢復很快(見圖六)。

在治療乳癌上，Palbociclib 可作為一種新的治療選擇，儘管出現嗜中性白血球低下，也可以透過短暫中止療程或是降低劑量來繼續治療癌症，為乳癌患者提供一藥物選擇。

圖六：Palbociclib 抑制細胞的機制



## 六、參考資料

1. Diéras, V., Harbeck, N., Joy, A. A., Gelmon, K., Ettl, J., Verma, S., ... Finn, R. S. (2019). Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER /HER2- Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. *The Oncologist*, 24(12),1514–1525.
2. Rugo, H. S., Finn, R. S., Diéras, V., Ettl, J., Lipatov, O., Joy, A. A., ... Slamon, D. J. (2019). Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Research and Treatment*, 174(3), 719–729.
3. Pernas, S., Tolaney, S. M., Winer, E. P., &Goel, S. (2018). CDK4/6 inhibition in breast

cancer: current practice and future directions. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 10, 175883591878645.

4. Finn, R. S., Martin, M., Rugo, H. S., Jones, S., Im, S.-A., Gelmon, K., ... Slamon, D. J. (2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(20), 1925–1936.
5. Hu, W., Sung, T., Jessen, B. A., Thibault, S., Finkelstein, M. B., Khan, N. K., & Sacaan, A. I. (2015). Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clinical Cancer Research*, 22(8), 2000–2008.
6. Ibrance capsules(愛乳適膠囊®)仿單
7. Micromedex-palbociclib



## 新冠肺炎(COVID-19)用藥探討

劉宇昕 藥師

### 一、 前言

冠狀病毒(CoV)為一群有外套膜之 RNA 病毒，外表為圓形，在電子顯微鏡下可看到類似皇冠的突起因此得名。冠狀病毒是造成人類與動物疾病的重要病原體。目前已知七種會感染人類的冠狀病毒，其中包括 MERS-CoV, SARS-CoV, 和最新發現的 SARS-CoV-2 等。

### 二、 臨床症狀

對於已確診的 COVID-19 患者，報告的案例包括輕症到重症甚至死亡。目前認為，暴露於 COVID-19 感染風險後，症狀可能於短則 2 天或長則 14 天內出現。約 80% 的患者症狀輕微或無症狀，可能的症狀有發燒、乾咳、倦怠、有痰、呼吸急促、肌肉或關節痛、頭痛、喉嚨痛、噁心嘔吐及腹瀉等。

### 三、 危險因子

目前尚未完全確定影響 COVID-19 患者的危險因子，然而年長者及慢性病患者可能有較高機率為重症患者。截至 2020 年 2 月 11 日，中國已確診的 44,000 多例 COVID-19 病例中，約 77.8% 患者的年齡分布在 30-69 歲之間。而 60 歲以上的患者致死率分別為：60-69 歲為 3.6%；70-79 歲 8%；80 歲以上為 14.8%。患有其他共病症的患者致死率相對更高：心血管疾病患者為 10.5%，糖尿病患者為 7%，慢性呼吸道疾病、高血壓及癌症患者皆為 6%。發生呼吸衰竭，敗血性休克或多器官功能障礙的患者的致死率為 49%。

### 四、 檢傷分類

為及早辨識可能的 COVID-19 患者，應依據患者相關旅遊史、職業別、動物接觸史等資訊，針對所有至醫療機構就診的急性呼吸道感染的患者進行檢傷分類。COVID-19 患者的臨床疾病嚴重程度，依據 WHO 的分類建議，可分為以下幾

種：

|         |                  |
|---------|------------------|
| 無併發症之輕症 | 輕度肺炎             |
| 嚴重肺炎    | 急性呼吸窘迫症候群 (ARDS) |
| 敗血症     | 敗血性休克            |

### 五、 治療

目前沒有來自 RCT 研究的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，因此尚未確立針對 COVID-19 的藥物治療或疫苗。現階段仍然以感染預防、控制及給予支持性療法為主。而依據近日世界各國所發布的 COVID-19 治療相關文獻、過往同為冠狀病毒感染症之中東呼吸症候群冠狀病毒感染症(MERS)及嚴重急性呼吸道症候群(SARS)個案治療經驗、臨床與體外試驗結果等，全球數百項臨床試驗使用部份核准用於其他適應症或正在研究中的藥物進行試驗，希望藉此找出可用於治療 COVID-19 的藥物。以下為幾種正在進行試驗之治療 COVID-19 之藥物(表一)：

| 表一、試驗中 COVID-19 治療用藥  |                         |  |
|---|-------------------------|--|
| HIV 蛋白酶抑制劑 (Human Immunodeficiency Virus proteus inhibitor) |                         |  |
| 商品名(學名)   | 適應症                     | 試驗原因及結果  |
| <b>Kaletra<br/>(Lopinavir/ritonavir)</b>                    | 治療人類免疫缺乏病毒(HIV)的感染。     | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 具抗 SARS-CoV、MERS-CoV 體外活性</li> <li>◆ MERS 動物實驗有效</li> <li>◆ 臨床使用上降低 SARS 患者死亡率及體內病毒量</li> <li>◆ 藥物受體模擬研究顯示 lopinavir/ritonavir 對 SARSCoV-2 可能有療效</li> <li>◆ 隨機臨床試驗結果顯示，99 名使用 lopinavir/ritonavir 之 嚴重肺炎(SpO<sub>2</sub>&lt;94%) 成人(&gt;18 歲)患者與 100 名接受標準 治療者相比，兩組達臨床改善天數與 28 天死亡率均無統計 顯著差異，lopinavir/ritonavir 治療組中有 13.8%因副作用 而停止用藥</li> </ul> |
| RNA 聚合酶抑制劑 (RNA Polymerase Inhibitor)                       |                         |  |
| 商品名(學名)   | 適應症                     | 試驗原因及結果  |
| <b>Remdesivir (GS-5734)</b>                                 | 尚未核准上市，對多種 RNA 病毒具有抑制效果 | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 體外試驗顯示具抑制 SARS-CoV、MERS-CoV 及 SARS-CoV-2 效果</li> <li>◆ 於老鼠實驗中抗 MERS-CoV 效力比起 Kaletra +Interferon beta 顯著</li> <li>◆ 2020/1/30 於美國有一名 COVID-19 患者使用該藥成功治癒的案例，該個案報告顯示患者於入院第七天起開始使用 remdesivir，隔日起病況有所改善</li> </ul>  |
| <b>Avigan (Favipiravir)</b>                                 | 治療新型 A 型 流感             | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 可抑制病毒 RNA 複製</li> <li>◆ 為廣效鳥嘌呤類似物 (pyrazinecarboxamide analogue)</li> <li>◆ 對流感病毒(Influenza virus)、西尼羅病毒</li> </ul>   |

|                                       |   |  |
|---------------------------------------|---|--|
|                                       |   | (West Nile virus)及伊波拉病毒(Ebola virus)等具有抑制效果  |
| <b>抗瘧原蟲劑</b>                          |   |  |
| <b>商品名(學名)</b>                        | <b>適應症</b>  | <b>試驗原因及結果</b>   |
| <b>Chloroquine</b>                    | 治療慢性風濕性關節炎、圓盤狀及全身性紅斑性狼瘡、慢性多形日光疹及鎌狀瘧原蟲和間日瘧原蟲引起之瘧疾。 | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Chloroquine: 體外試驗顯示具抑制 SARS-CoV、MERS-CoV 效果</li> <li>◆ Hydroxychloroquine: 體外試驗顯示具抑制 SARS-CoV-2 效果，且比 Chloroquine 更佳；而實際效果需更進一步研究</li> <li>◆ 小規模非隨機臨床試驗顯示，使用 hydroxychloroquine 之患者體內病毒較早清除</li> <li>◆ 兩種藥物皆具有免疫調節活性，對於病毒感染患者可能具抗發炎效果</li> <li>◆ 因心律不整副作用大，由世界衛生組織 (WHO)發起的 Solidarity Trial 宣布中止 Chloroquine 及 Hydroxychloroquine 的臨床試驗</li> </ul> |
| <b>Plaquenil (Hydroxychloroquine)</b> |   |  |

根據衛生福利部疾病管制署公布的《新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)感染臨床處置暫行指引第五版》，考量 SARS-CoV-2 個案臨床嚴重程度、傳播力、治療可能的效益與風險及藥物適應症外使用之倫理議題與 hydroxychloroquine 藥物動力學參數，建議經主治醫師評估與充分告知後，可考慮對確診個案早期給予治療。建議可使用 Hydroxychloroquine 治療七天：



| 對象   | Hydroxychloroquine 劑量 |                  |
|--|-----------------------|------------------|
|  | Day 1                 | Day 2-7          |
| 成人   | 400mg BID             | 200 mg BID       |
| 孩童<br>(單次劑量不超過 400mg)  | 10 mg/kg/dose BID     | 5 mg/kg/dose BID |
| 相關注意事項   |                       |                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 懷孕或已知對治療藥物過敏之患者，則不建議給予治療</li> <li>◆ Hydroxychloroquine 曾被報告有視網膜病變、心臟毒性(QT prolongation) 等不良反應，使用時應特別注意</li> <li>◆ 若因個案狀況欲加高劑量或延長使用時間，須審慎評估</li> </ul> |                       |                  |

## 六、 結語

由於尚未有 RCT 研究證據支持 COVID-19 治療用藥，因此現階段可選擇的藥物較少且有效性需要更多的文獻資料來證實，然而至今全球各地已有許多國家或地區投入研究，目前的結果也顯示某些藥物的潛力並提供研究方向，盼未來針對 COVID-19 的藥物及疫苗問世後，能將其造成的風險及危害降至最低。

## 七、 參考資料

1. 衛生福利部疾病管制署，《新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)感染臨床處置暫行指引第五版》
2. Centers for Disease Control and Prevention, USA
3. **Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments**, ASHP
4. A. Cortegiani, G. Ingoglia, M. Ippolito, et al., A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19, Journal of Critical Care
5. Michelle L. Holshue, M.P.H., Chas DeBolt, M.P.H., Scott Lindquist, M.D., Kathy H. Lofy, M.D., John Wiesman, Dr.P.H., Hollianne Bruce, M.P.H., Christopher Spitters, M.D., Keith Ericson, P.A.-C., Sara Wilkerson, M.N., Ahmet Tural, M.D., George Diaz, M.D., Amanda Cohn, M.D., et al., for the Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team, First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States, NEJM