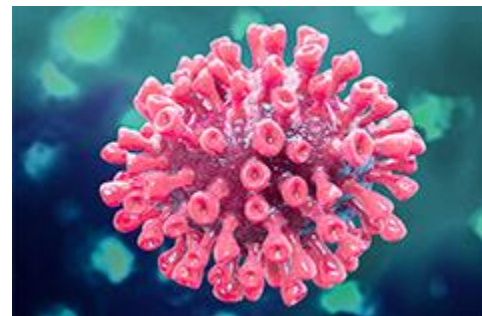


新冠肺炎 臨床藥品使用說明

臺大藥學專業學院

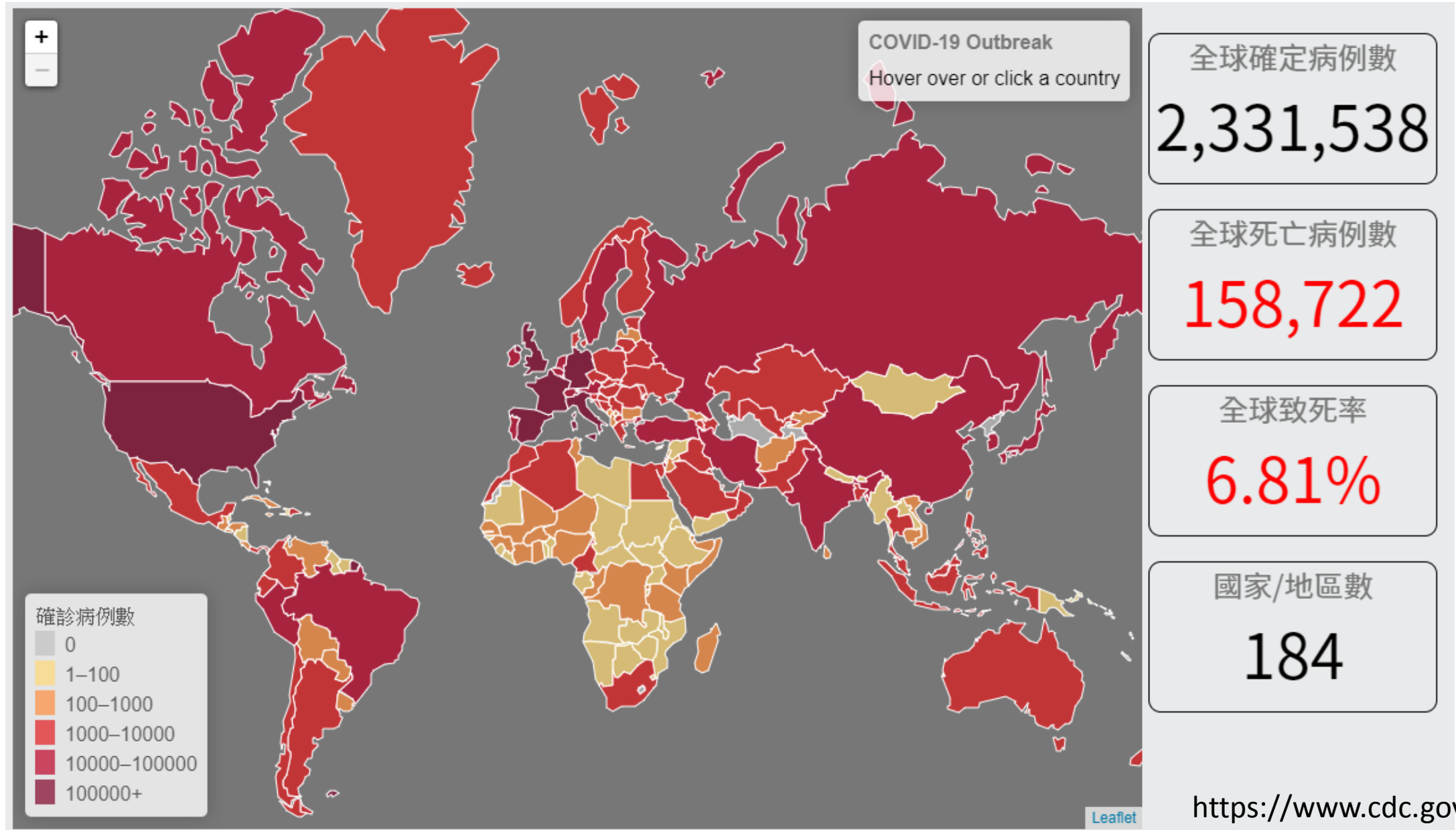
林淑文 副教授

2020年4月20日



SARS-CoV-2

全球COVID-19疫情現況（截至2020年4月19日）





指揮中心快訊

資料更新日期
2020/04/19

Central Epidemic Command Center (CECC) Press Release

今日新增**22**例確診

國內目前420例 (341例境外、55例本土、24例敦睦遠訓支隊)

22

新增病例

420

累計確診

6

累計死亡

189

解除隔離

國外疫情統計

全球累計 **2,331,516** 例確診

確診病例數前5國家/地區

- 1.美國 732,224例
- 2.西班牙 191,726例
- 3.義大利 175,925例
- 4.法國 173,956例
- 5.德國 137,439例

死亡病例數前5國家/地區

- 1.美國 38,663例
- 2.義大利 23,227例
- 3.西班牙 20,043例
- 4.法國 19,323例
- 5.英國 15,456例

中央流行疫情指揮中心 關心您

死亡率：

$$6/420 = 1.4\%$$

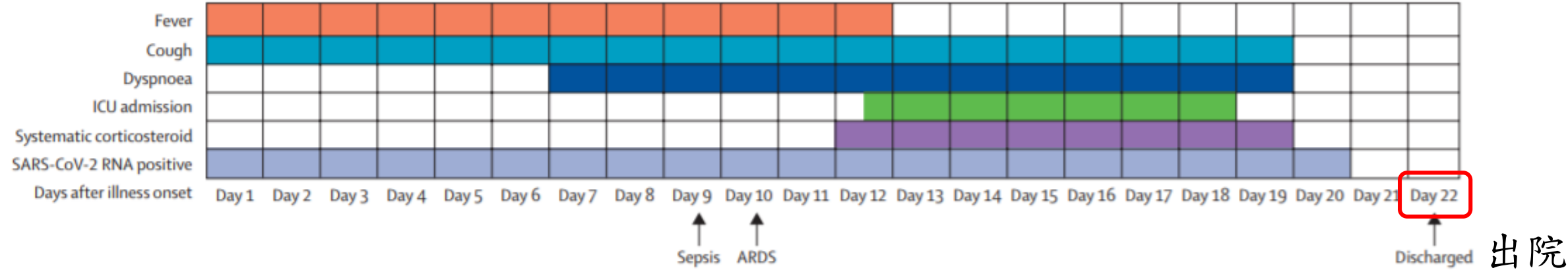
解除隔離：

$$189/420 = 45\%$$

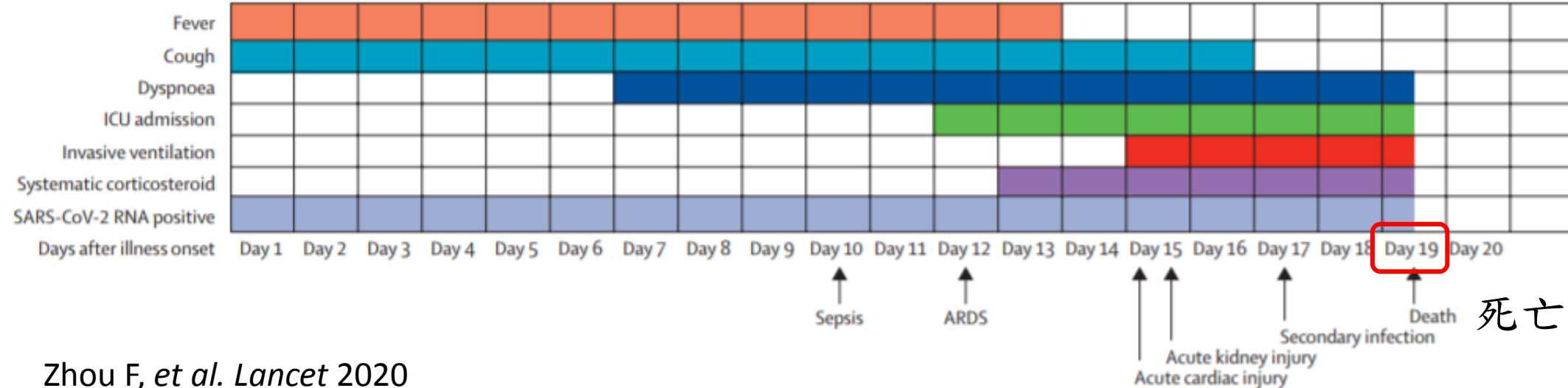
<https://www.cdc.gov.tw/>

病程長、醫療體系崩盤的狀況下死亡率高

Survivors 137位存活並出院

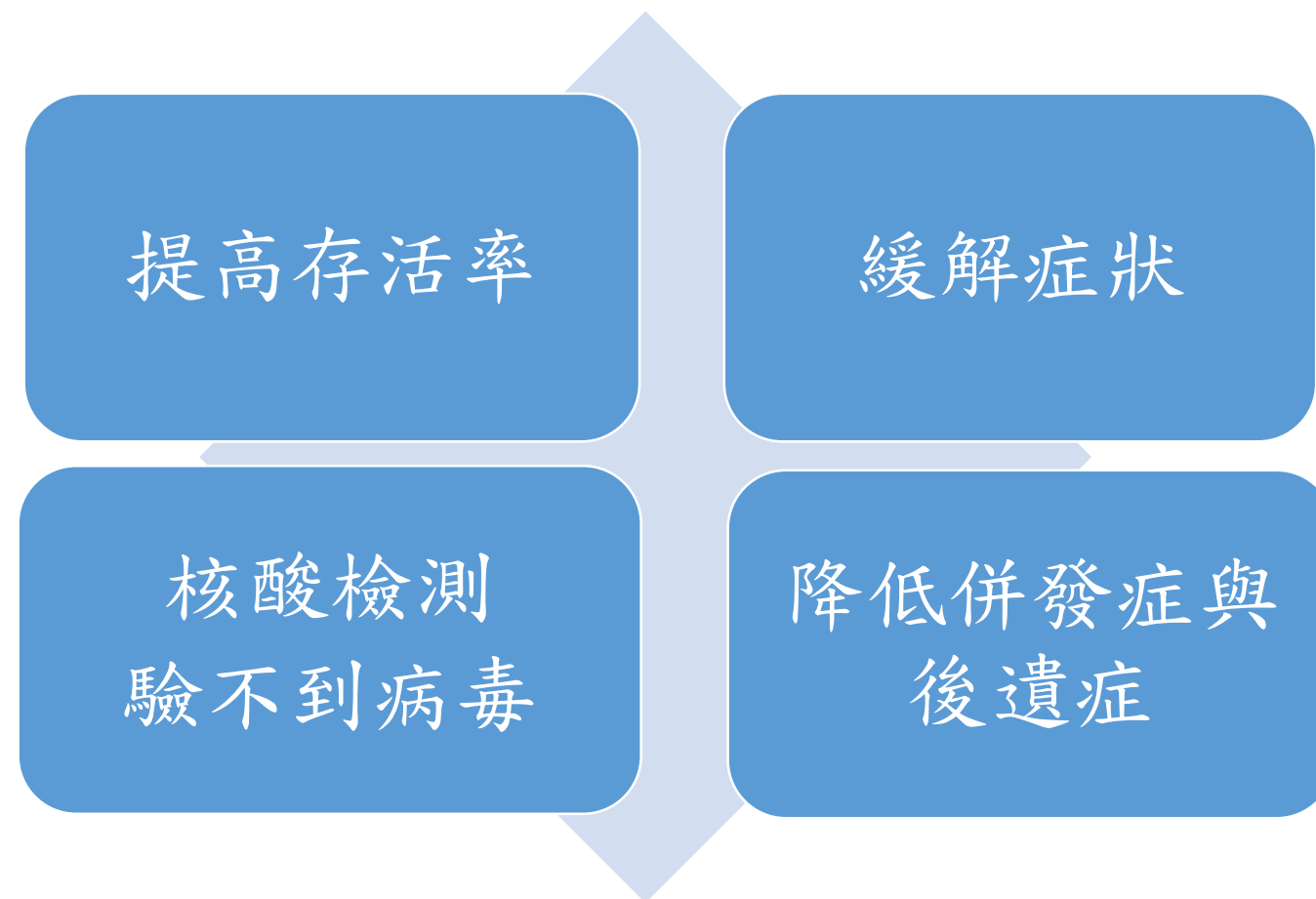


Non-survivors 54位死亡



Zhou F, et al. Lancet 2020

治療目標



臨床藥品使用

- 瑞德西韋 (Remdesivir)
- 氫氧奎寧、硫酸羥氯喹、必賴克廐 (Hydroxychloroquine)
- 阿奇黴素 (Azithromycin)
- 快利佳 (Lopinavir洛匹那韋/Ritonavir利托那韋)
- 阿比朵爾 (Arbidol®)
- 法匹拉韋 (Favipiravir)
- 干擾素 (interferon- β)
- 安挺樂 (Tocilizumab)
- 恢復期血漿 (Convalescent plasma)

人人有機會，
個個沒把握！

Clinical Trials 臨床試驗

Preclinical

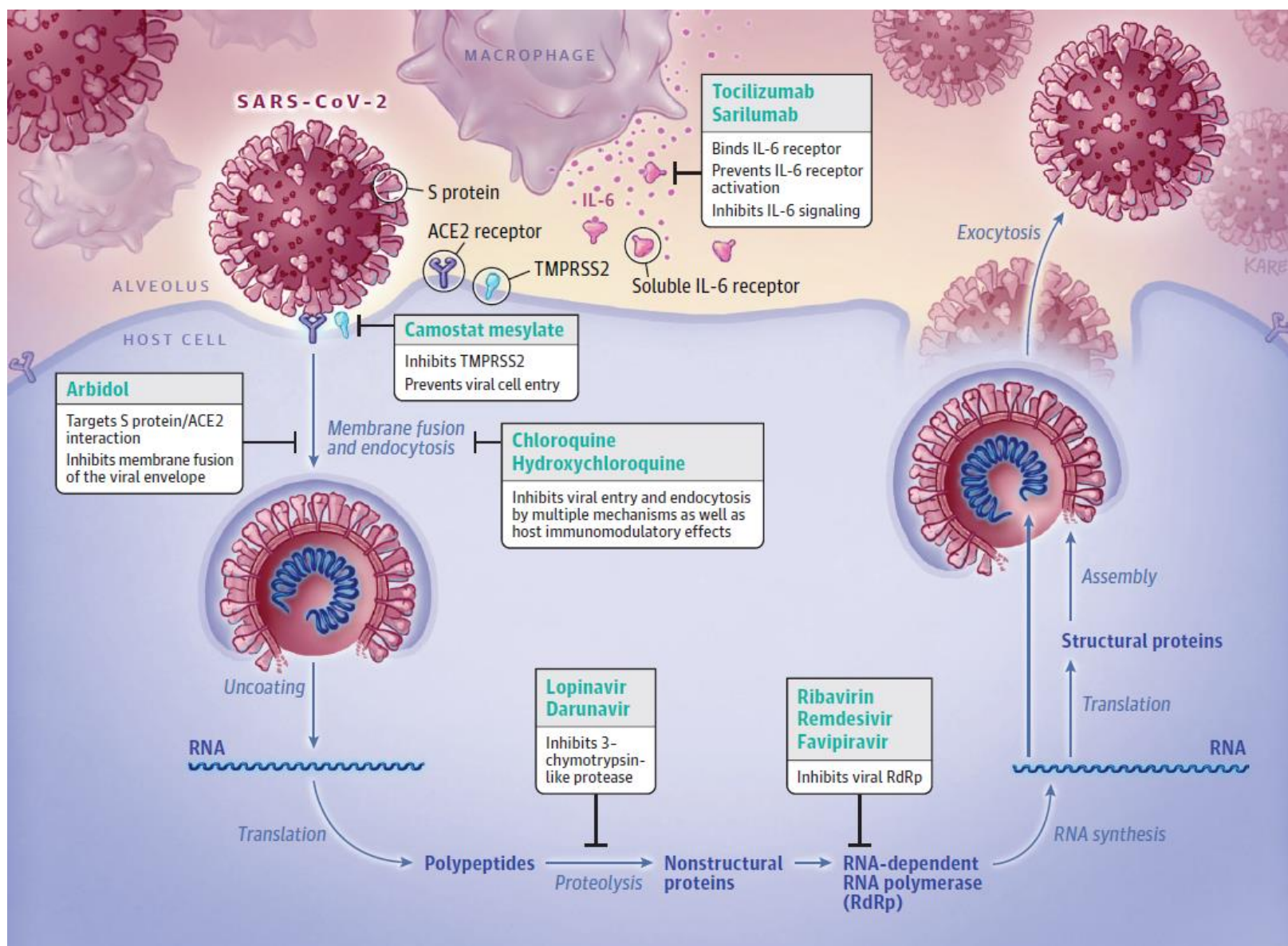


<https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/144/clinical-trial>. <https://www.mmpc.org/>

臨床試驗的重要研究方法

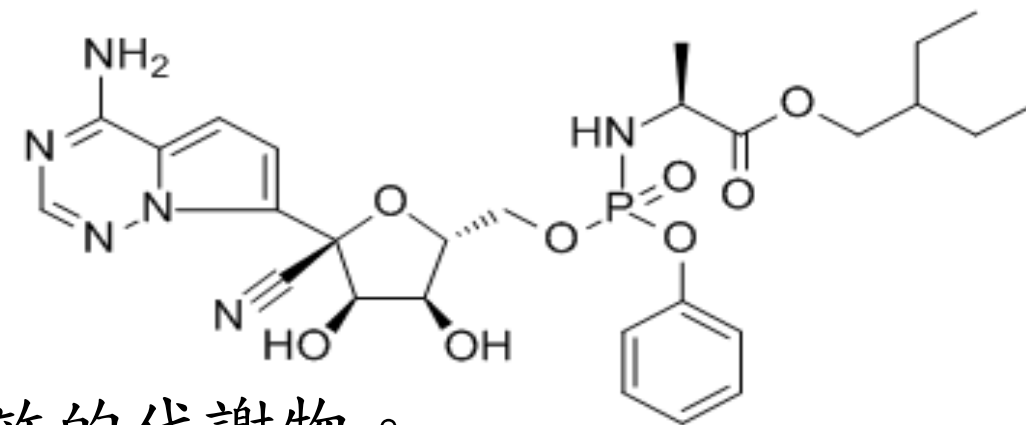
- 對照組（Control Arm）
 - 安慰劑（placebo）對照
 - 與支持性療法（supportive care）比較
 - 活性對照（active control）：包括與傳統療法、不同劑量的比較
- 隨機分派（Randomization）：
 - 降低不同組別間受試者的差異
 - 可先分層，再做隨機分派
- 盲性（Blinding）：
 - 單盲、雙盲、三盲、開放式
 - 評估者應保持盲性
- 統計檢定力（power）：統計方法、受試者人數

藥品對抗SARS-CoV-2病毒的可能作用機轉



Sanders JM, et al.
JAMA 2020.

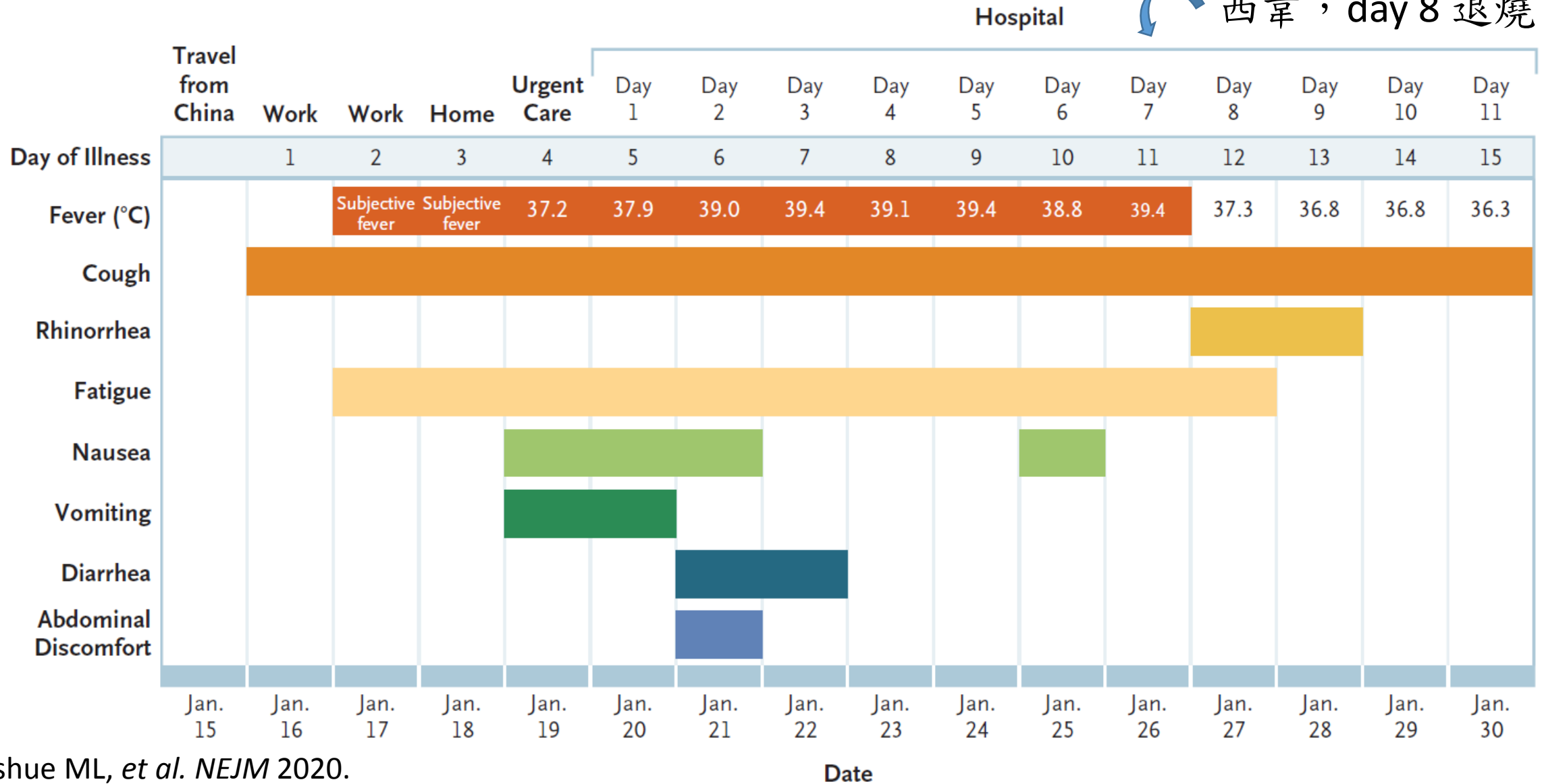
瑞德西韋 (Remdesivir)



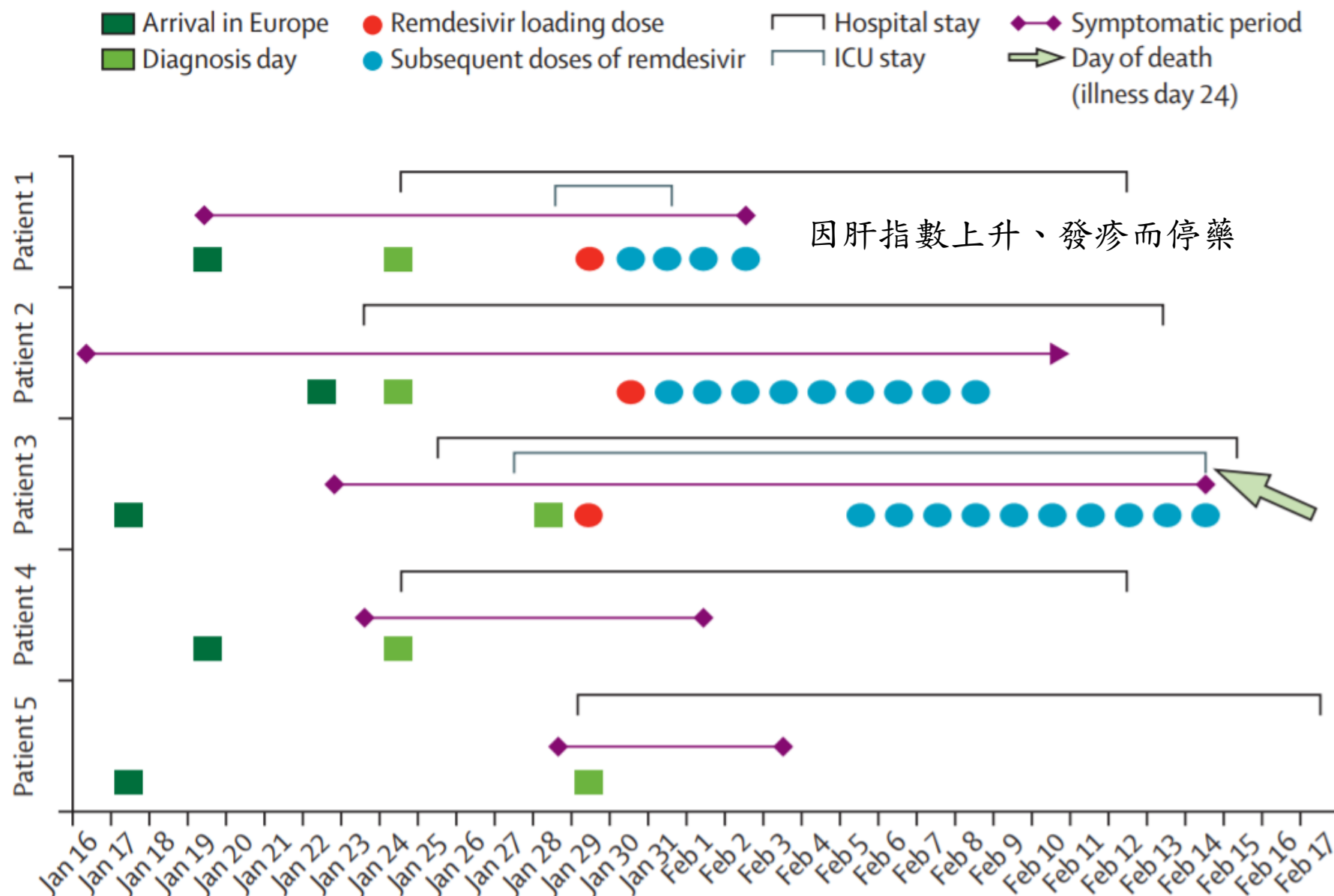
- 核苷類似物 (nucleoside analogue)
- 本身沒有藥效，在體內代謝成具有療效的代謝物。
- 抑制病毒的RNA聚合酶，阻止病毒複製
- 原為治療伊波拉病毒的感染
 - 但第三期臨床試驗發現死亡率比單株抗體高
- 劑量：首日200毫克、接著每日100毫克。療程共10天。
 - 細胞內半衰期長達35小時以上 → 每日給藥一次
- 副作用：肝臟酵素AST、ALT 數值上升
- 尚未獲得美國FDA與其他國家的上市許可

個案報告 (Case Report)

Day 7 晚上給予瑞德西韋，day 8 退燒



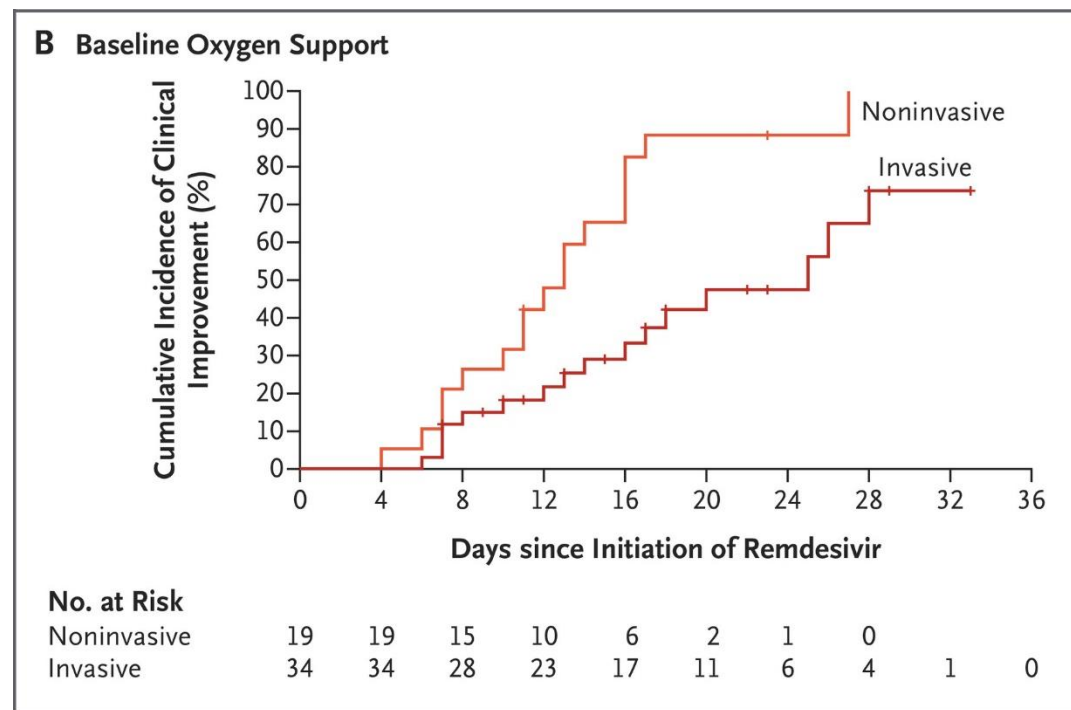
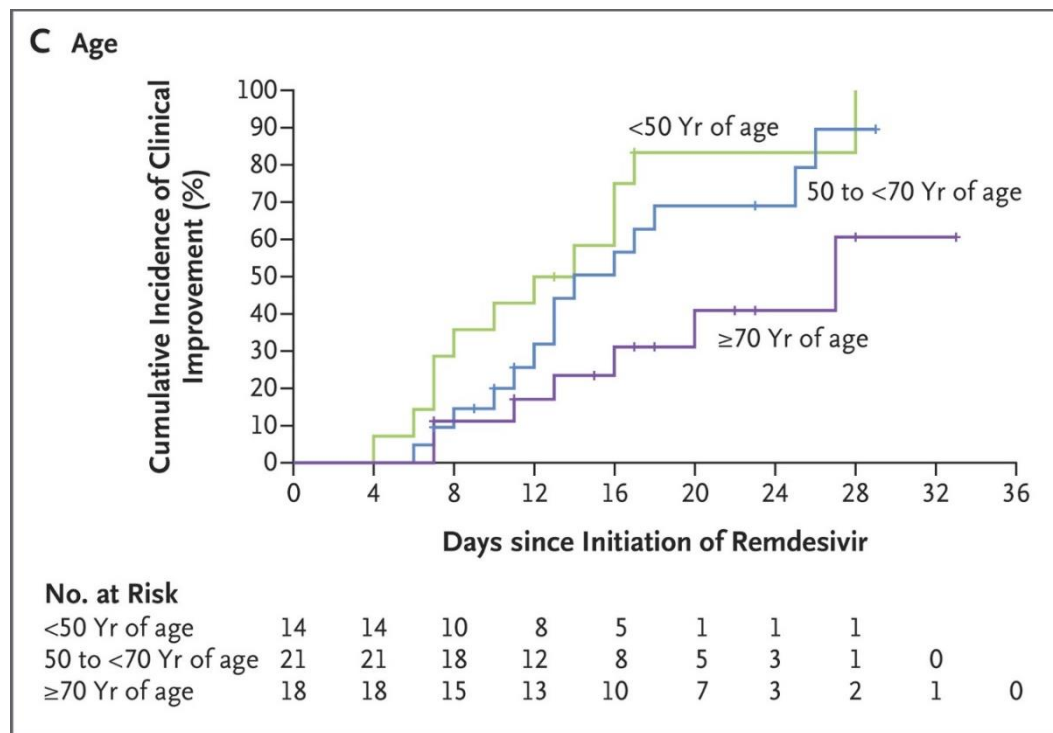
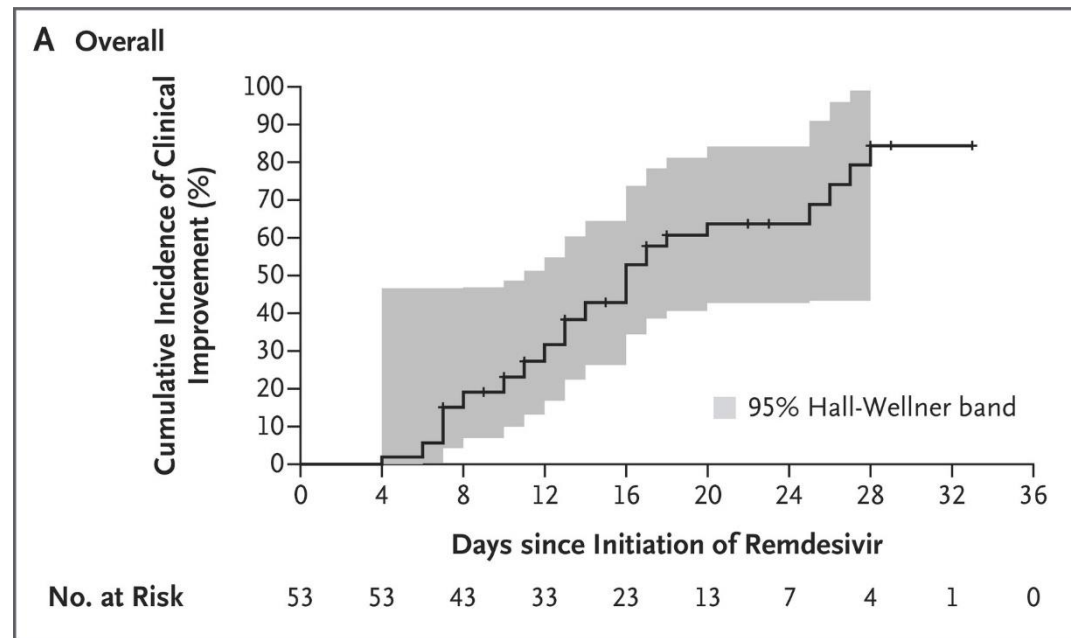
個案系列 (Case Series)



Lescure FX, et
al. Lancet Infect Dis
2020.

53位血氧低的住院病人接受恩慈療法（Compassionate Therapy）：

- 36人（68%）狀況改善
- 插管30人中，17人拔管
- 47%出院、死亡率13%
- 副作用：肝指數上升、腹瀉、發疹、腎衰竭、低血壓



恩慈療法（Compassionate Therapy）

- 恩慈使用（compassionate use）藥品：
 - 指病情危急或重大之病人，其於國內無任何可替代藥品供治療，或經所有可使用的治療仍沒有反應、疾病復發，或為治療禁忌等，而申請使用經科學性研究，但全球未核准上市之試驗用藥。
 - 依據：衛生福利部「人體試驗管理辦法」第三條之一



隨機分派性臨床試驗（RCT）

- NCT04292899 第三期開放式
 - 嚴重新冠肺炎
- NCT04292730 第三期開放式
 - 嚴重度中度之新冠肺炎患者
- NCT04280705 第二期安慰劑對照組
 - 住院之新冠肺炎病人
 - 調整性試驗設計（adaptive designs）、雙盲性、安慰劑對照組
 - 美國國家衛生研究院贊助
- WHO多國臨床試驗（SOLIDARITY trial）評估瑞德西韋、硫酸羥氣喹、快利佳、快利佳+干擾素等四種療法

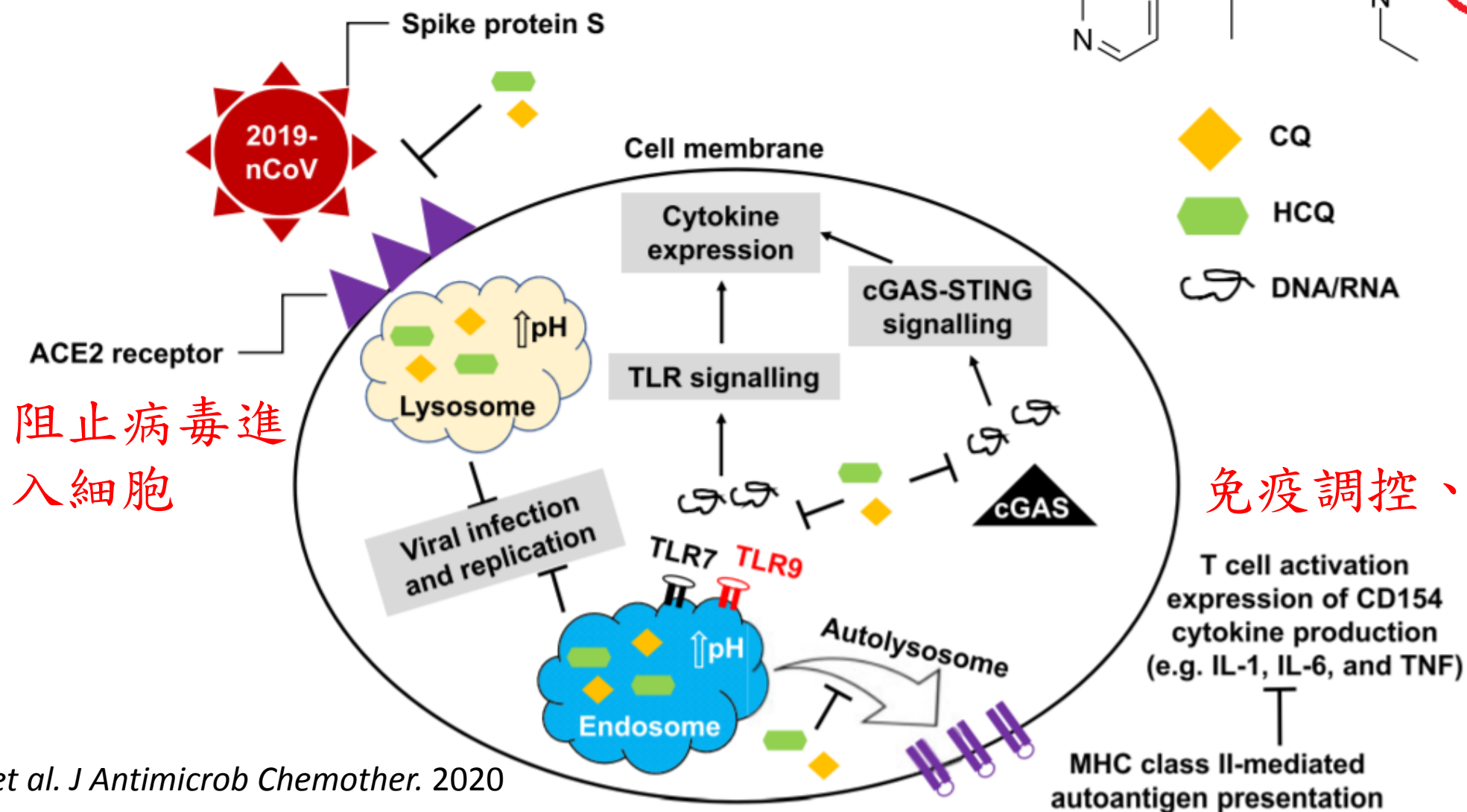
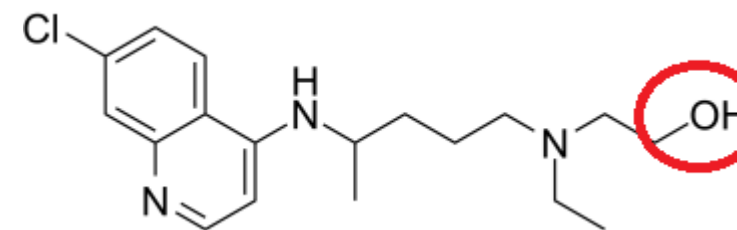
如果該藥品在臺灣沒有上市，該怎麼辦？

- 廠商強制授權

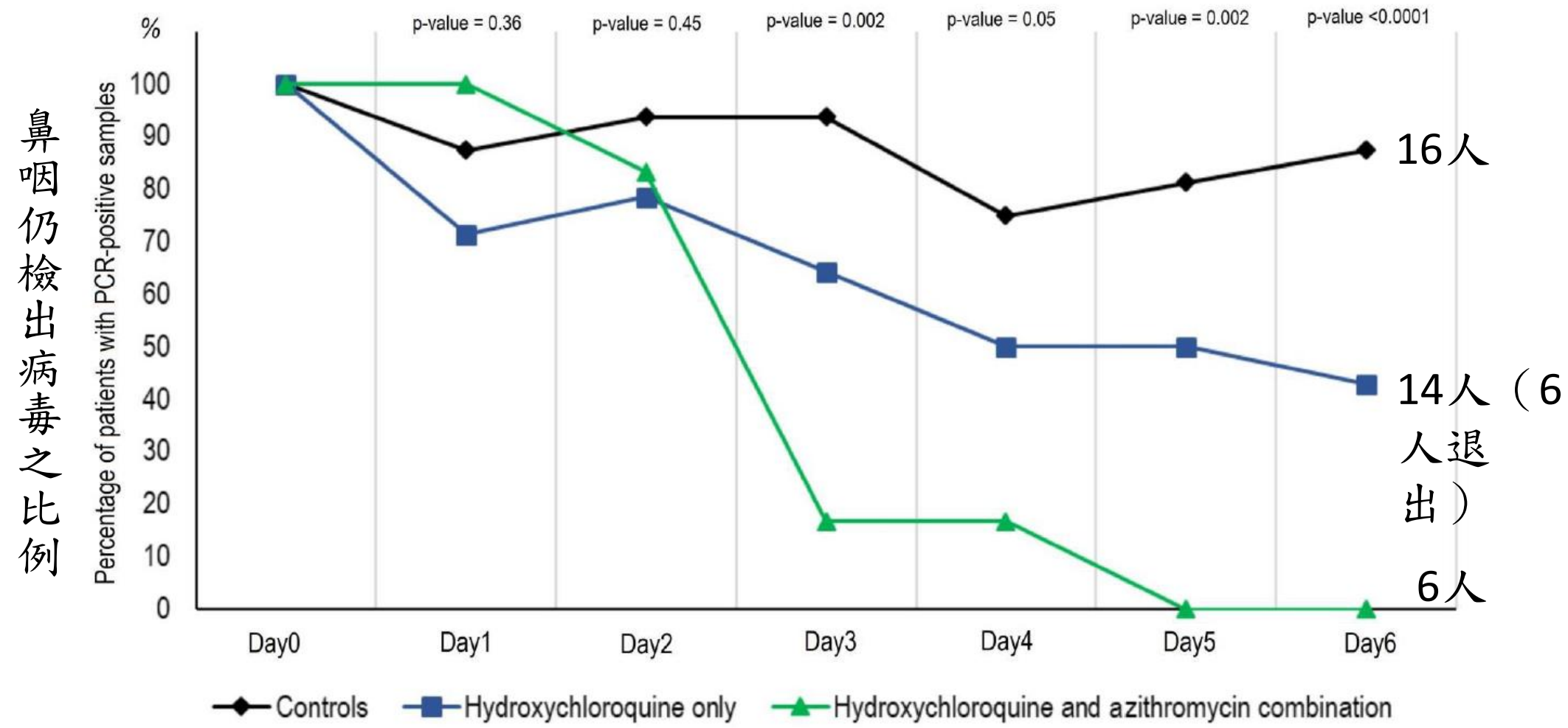
- 臨床試驗結果必須顯示該藥物對
新冠病毒具潛在治療效果
- 藥廠能生產供應未來潛在的需求
- 政府應積極且審慎評估專利授權
之可行性



氫氧奎寧、硫酸羥<一尤>氣喹、必賴克慶 (Hydroxychloroquine, HCQ)



HCQ 200 mg 3 times daily for 10 days vs. 安慰劑
 HCQ + azithromycin: 500 mg x1 then 250 mg daily D2-5

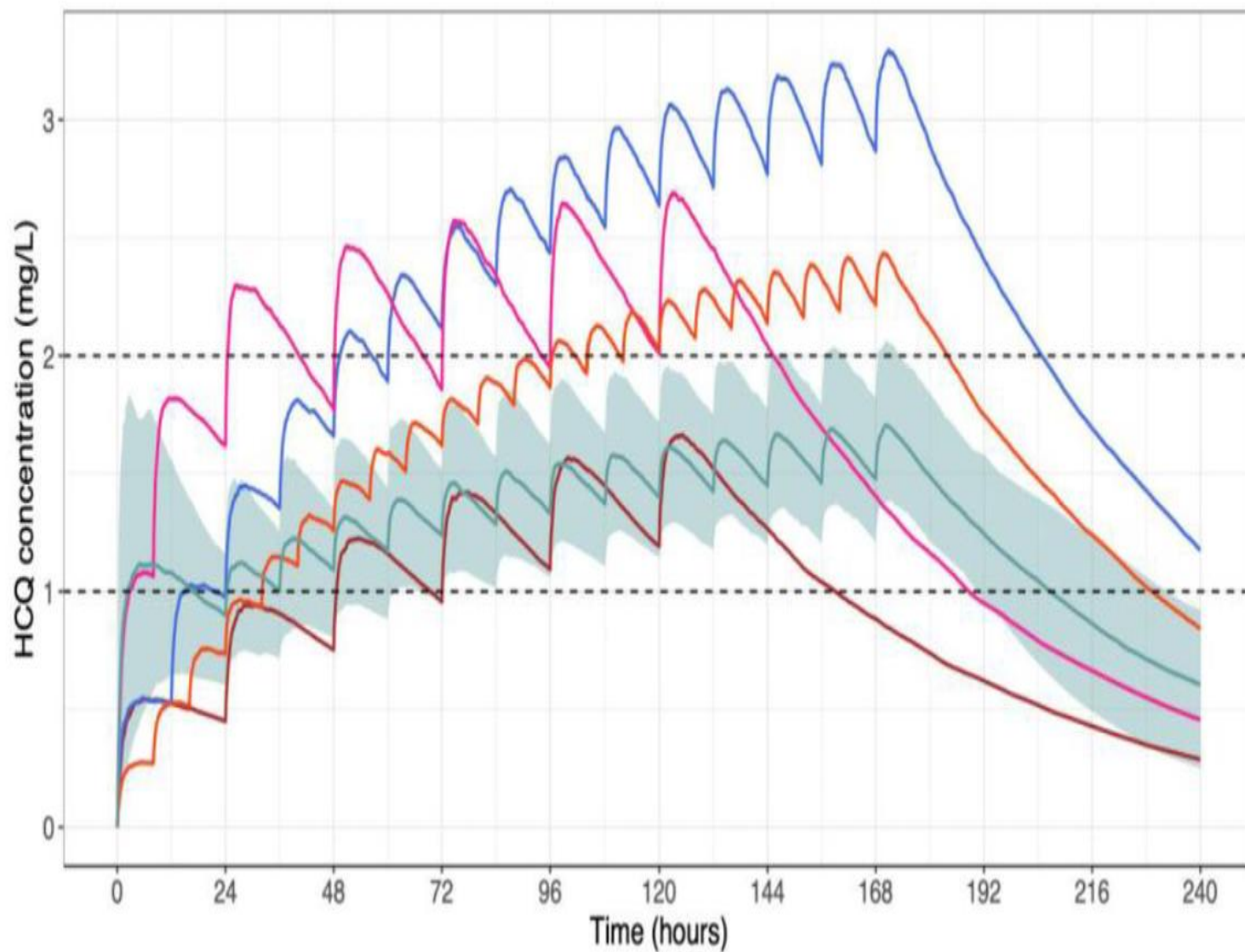


硫酸羟氯喹治疗普通型 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 患者初步研究

陈军 刘丹萍 刘莉 刘萍 徐庆年 夏露 凌云 黄丹 宋树丽 张丹丹 钱志平 李涛 沈银忠 卢洪洲

上海市公共卫生临床中心感染与免疫科, 上海 201508

[摘要] **目的:** 初步评价硫酸羟氯喹治疗普通型 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 患者疗效和安全性。**方法:** 收集 2020 年 2 月 6 日至 25 日在上海市公共卫生临床中心住院治疗的 30 例普通型 COVID-19 确诊患者。患者 1:1 随机分配到试验组和对照组。对照组接受常规治疗, 试验组在常规治疗的基础上口服硫酸羟氯喹 (400 mg, 1 次/d, 疗程为 5 d) 治疗。比较两组治疗第 7 天时咽拭子病毒核酸转阴率等指标。研究获上海市公共卫生临床中心伦理委员会批准, 并登记注册 (NCT04261517)。**结果:** 在治疗过程中, 试验组 1 例患者发展为重症。入组后第 7 天, 试验组中 13 例 (86.7%) 和对照组中 14 例 (93.3%) 咽拭子病毒核酸检测为阴性 ($P>0.05$)。在 2 周的访视期内, 所有受试者的咽拭子核酸检测均转为阴性, 其中试验组咽拭子核酸转阴时间为入院后第 4 (1~9) 天, 对照组为第 2 (1~4) 天, 差异无统计学意义 ($U=83.5$, $P>0.05$)。试验组在入院后第 1 (0~2) 天体温恢复正常, 对照组在入院后第 1 (0~3) 天体温恢复正常。在影像学上, 试验组 5 例 (33.3%) 和对照组 7 例 (46.7%) 均在入院 3 d 后的复查中出现了进展, 所有患者在随后的复查中均提示病灶好转。试验组和对照组分别有 4 例 (26.7%) 和 3 例 (20.0%) 出现一过性的腹泻和肝功能异常等不良反应 ($P>0.05$)。**结论:** 目前普通型 COVID-19 患者预后较好, 以病毒转阴率、重症化率为主要终点的研究难以对药物的疗效进行比较。开展后续的研究需要确定更合适的人群和终点事件, 并充分考虑样本量等试验的可行性问题。



新型冠狀病毒
(SARS-CoV-2)
感染臨床處置暫
行指引第五版：
D1: 400 mg，
1天2次
D2-7: 200 mg，
1天2次

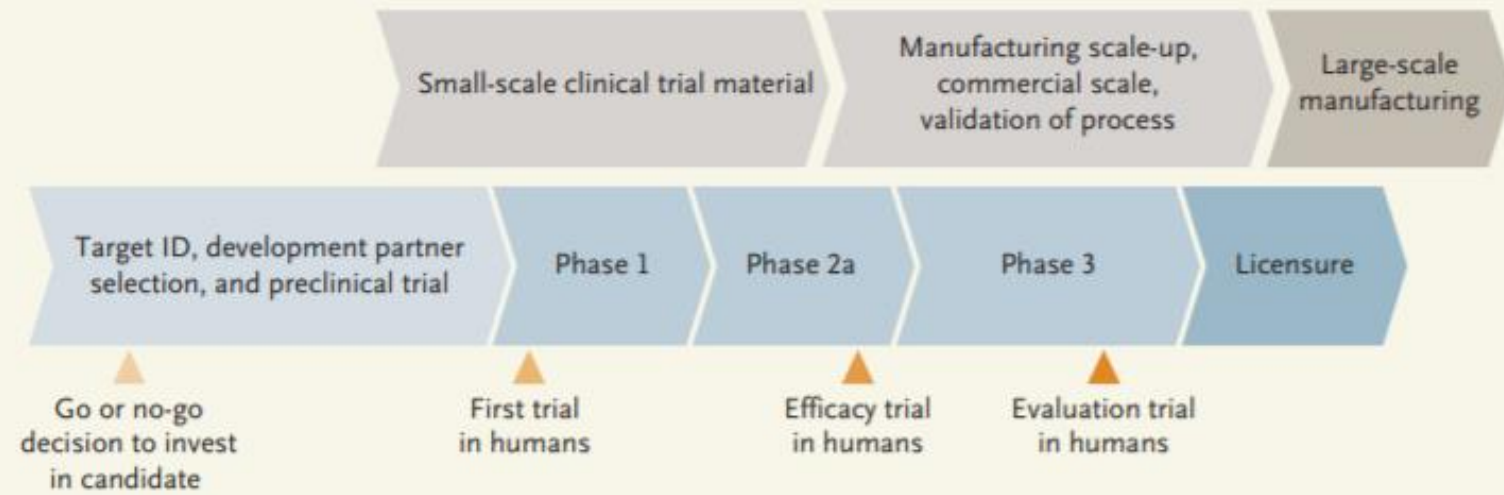
Small Chloroquine Study Halted Over Risk of Fatal Heart Complications

心律不整
致死案例

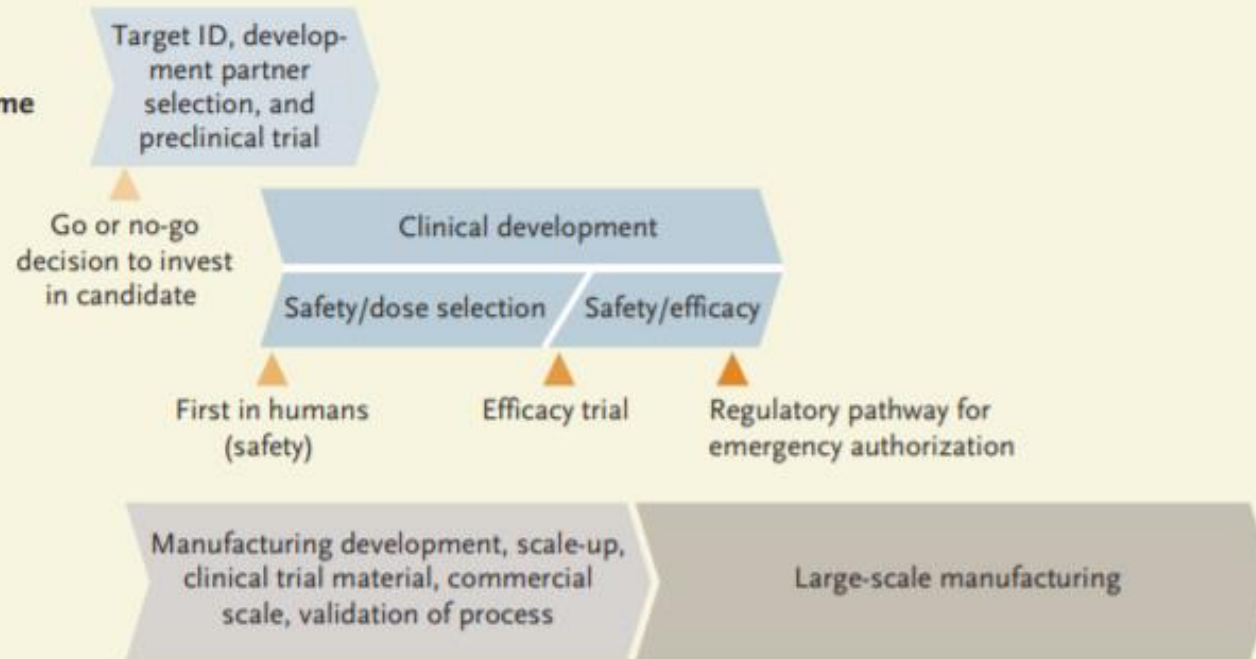
A research trial of coronavirus patients in Brazil ended after patients taking a higher dose of chloroquine, one of the drugs President Trump has promoted, developed irregular heart rates.



**Traditional Paradigm —
Multiple Years**



**Outbreak Paradigm —
Overlapping Phases
Shorten Development Time**



Access: Geographic spread of
manufacturing and development
sites and pursuit of emergency
authorization before licensure

感謝聆聽！

敬請指教！

