

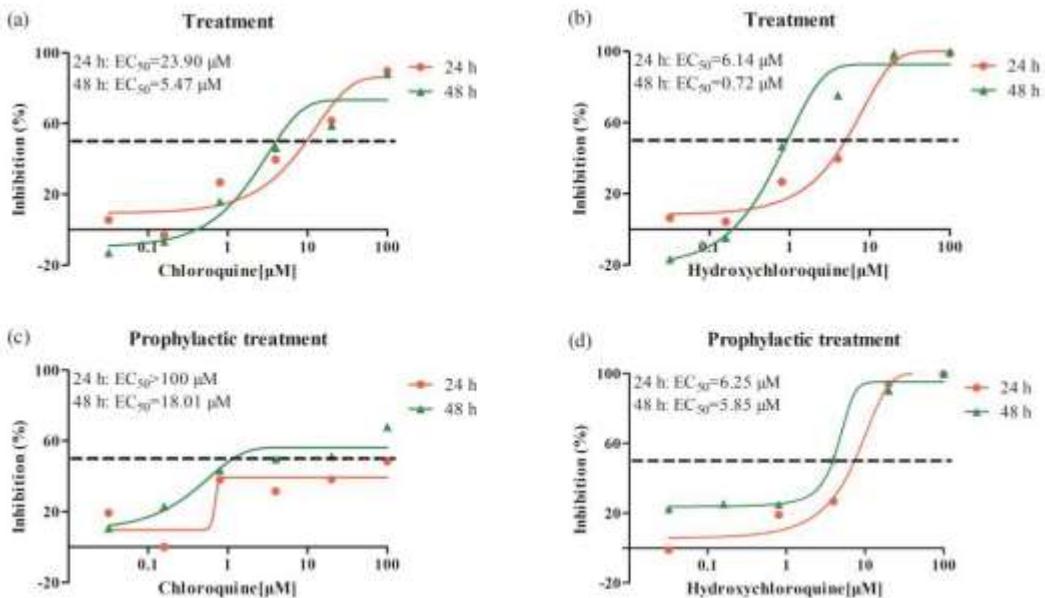
治療新冠肺炎，「老藥新用」HCQ 成熱門話題

世界衛生組織（WHO）日前正式宣布新冠肺炎（COVID-19）已進入「全球大流行」局面，各國政府除面對疫情的管控外，醫藥學界則積極針對預防疫苗及各種治療用藥展開研發，希望有效抑制疫情擴散。嚴格來說，目前並未有任何一種特效藥經過科學的高規格臨床試驗，驗證取得適應症許可，僅管病人數眾多的中國大陸，有超過 250 項臨床研發與新冠病毒有關（世界各地亦百花齊放），但都仍在臨床階段，緩不濟急，因此「老藥新用」在目前特殊情況下，重要的救治方向和選擇。

於是，原為治療瘧疾的老藥-羥氯奎（Hydroxychloroquine，HCQ）登上舞台；在法國馬賽 Méditerranée 感染研究所的傳染病專家迪迪埃·拉烏爾特（Didier Raoult）日前發表於 International Journal of Antimicrobial Agents 在馬賽進行的一項研究，結果顯示 20 名 Covid-19 病人每天服用 HCQ 600 mg，六天後只有 30% 的人仍在攜帶該病毒（其中併用阿奇黴素的 6 人病毒清除率更達 100%），16 名未服用 HCQ 的病人有 87.5% 仍攜帶該病毒。

事實上，依據疾管署 2020.03.13 第四版「新型冠狀病毒（SARS-CoV-2）感染臨床處置暫行指南」抗病毒與其他治療章篇中，雖提及可使用抗病毒藥物如 ribavirin, lopinavir/ritonavir, remdesivir；其中 remdesivir 被冀予厚望，多項臨床試驗積極進行中…，但此涉及治療章節的備註欄，則明確提及體外試驗結果顯示對 SARS-CoV-2 抑制性效果較好的藥物包括 remdesivir 與 Chloroquine（氯奎，CQ）。大陸國家衛健委日前發佈的「新型冠狀病毒肺炎診療方案」第 6 版中，新增 2 個一般治療用藥，一個就是原本治療瘧疾的老藥-磷酸氯奎（CQ）。3 月 5 日最新頒布之第 7 版亦沿用前述 CQ 用於抗病毒治療選用藥物中，並明確標示劑量使用標準。鄰近的韓國亦在其給醫師的治療指南中，提及可用 CQ 每日口服 500mg 治療。但韓國與台灣一樣，因沒有 CQ 上市，治療指南則建議可使用羥氯奎（HCQ）每日 400mg 作為抗病毒治療。

目前台灣並沒有 CQ 的藥證，但是有與其高度相似的羥氯奎（HCQ）上市，作為本土少數幾家生產 HCQ 製劑的廠家健亞生技（4130）董事長陳正博士說明，HCQ 是用羥乙基取代了 CQ 中的一個乙基，雖是小小不同，但毒性副作用較 CQ 顯著減少，腸胃道吸收較快，體內份佈更廣更長效，HCQ 可視為 CQ 的進階版 2.0。從知名期刊 Clin Infect Dis. 上周發表的最新數據顯示，由北京大學第三醫院藥物試驗中心及臨床流行病學研究中心等研究發表的有關 HCQ 及 CQ 在體外對 SAR-CoV-2（新冠病毒）感染的 Vero 細胞，測試其藥理活性，試驗結果發現 HCQ 比 CQ 在體外抑制 SAR-CoV-2 更有效。



不只中國大陸，世界各地也都對 HCQ 燃起希望，查閱美國 ClinicalTrials.gov，摘列 3 項 HCQ 臨床試驗，除了前述在法國馬賽所作令人振奮的初步 HCQ 有效試驗結果外，相信在 2020 年下半年，HCQ 將有更具體臨床數據支撐其治療新冠肺炎的效果。

1. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (HC-nCoV) 【 HCQ 治療 2019-nCoV (HC-nCoV) 引起的肺炎的療效和安全性】 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04261517)

首次發布	2020 年 2 月 7 日
摘要	該研究旨在評估 HCQ 治療 2019 年新型冠狀病毒引起的肺炎的有效性和安全性
狀況或疾病	Pneumonia, Pneumocystis Coronavirus 肺炎，肺囊腫 新冠病毒
治療藥物	HCQ
臨床試驗期別	第 2 期
受試病人	30
實際研究開始日期	2020 年 2 月 6 日
治療組	隨機分組後，受試者每天服用 400 毫克 HCQ，持續 5 天，也接受常規治療。
對照組	隨機分組後，受試者不使用 HCQ 即接受常規治療。
試驗地點	上海市公共衛生臨床中心(中國)

2. Comparison of Lopinavir/Ritonavir or Hydroxychloroquine in Patients With Mild Coronavirus Disease (COVID-19)

【輕度冠狀病毒病（COVID-19）患者中用洛匹那韋/利托那韋或羥氯喹治療的比較】(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04307693)

首次發布	2020 年 3 月 13 日
摘要	體外研究顯示，Lopinavir/Ritonavir 洛匹那韋/利托那韋和 HCQ 對嚴重急性呼吸系統綜合症冠狀病毒 2 (SARS-CoV-2) 具有抗病毒活性。但是，目前尚無降低 COVID-19 患者病毒載量的臨床研究。這項研究調查了洛匹那韋/利托那韋或羥氯喹是否可減輕輕度 COVID-19 患者呼吸道樣本的病毒載量。
狀況或疾病	COVID-19 新冠病毒
治療藥物	Lopinavir/Ritonavir 洛匹那韋/利托那韋 HCQ
臨床試驗期別	第 2 期
受試病人	150(這項多中心研究是洛匹那韋/利托那韋，HCQ 或對照組的 1：1：1 比例的開放標籤，隨機臨床試驗。)
實際研究開始日期	2020 年 3 月 11 日
治療組	1. 每 12 小時口服 2 錠 Lopinavir/Ritonavir 洛匹那韋/利托那韋 200mg/100mg，持續 7-10 天。 2. 每 12 小時口服 2 錠 HCQ200mg，持續 7-10 天。
對照組	隨機分組後，受試者不使用洛匹那韋/利托那韋或 HCQ 治療。
試驗地點	蔚山大學醫學院牙山醫學中心(韓國)

3. Post-exposure Prophylaxis for SARS-Coronavirus-2

【SARS 冠狀病毒-2 的暴露後預防】(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04308668)

首次發布	2020 年 3 月 16 日
摘要	研究目的：試驗在已知暴露於 SARS-CoV2 病毒後，用 HCQ 進行暴露後是否可以預防有症狀 COVID19 疾病的進行。
狀況或疾病	Corona Virus Infection/Acute Respiratory Distress Syndrome/SARS-CoV Infection 冠狀病毒感染/急性呼吸窘迫症候群/SARS 冠狀病毒感染
治療藥物	HCQ
臨床試驗期別	第 2/3 期
受試病人	1500
預計研究開始日期	2020 年 4 月
治療組	200mg Hydroxychloroquine 羥氯喹錠劑；第一次口服 800 毫克，然後 6 到 8 個小時服用 600 毫克，之後每天口服

	600 毫克，連續 6 天。
對照組	第一次服用 4 錠安慰劑，然後在 6 到 8 個小時內服用 3 錠，然後每天 3 錠，連續 6 天。
試驗地點	明尼蘇達大學(美國)

上列第 3 項試驗是今年 3 月 16 日發布由美國明尼蘇達大學正式啟動的一個 HCQ 對於已暴露 SARS-CoV-2 病毒環境之預防感染的有效性評估試驗，預計收案 1500 人，對象為具感染高風險的醫護人員或居家接觸者，觀察該藥在潛伏期「預防」新冠病毒發病的研究中，被重視的角色。當疫苗尚處於研發階段，目前還無法提供預防機制，由於 HCQ/CQ 是幾十年的老藥，其安全性已經過時間的驗證無慮，是以，醫藥界也思考抗病毒老藥在預防端的可行性。

此外在英國，由牛津大學主導一個 CQ 預防新冠肺炎的臨床試驗也已經展開，大約 50 個試驗中心，大規模收案 10,000 人，受試者為在醫療機構與其他高危險環境下的工作人員，例如暴露於 SARS-CoV-2 感染的住院病人，被感染者的親屬等；以 CQ 為試驗藥物，採雙盲，1:1 隨機分組，安慰劑對照設計，主要指標為第 100 天新冠肺炎的感染人數。

由上述這些大型的臨床試驗展開可以預測，HCQ/CQ 在 COVID-19 風暴中，將扮演重要的腳色。

HCQ 目前在台灣作為免疫調控劑，治療風濕性關節炎及紅斑性狼瘡用藥。基於上述已知的臨床療效與國際爭相進行各種臨床療效評比之際，老藥 HCQ 開發有其安全性的優勢，大可縮短其開發流程，早日嘉惠患者。此外，為了開發第二代 HCQ 新藥(HCQ2.0)，健亞正以 HCQ 的光學異構物 (enantiomer) 為主成份，進行更安全，副作用更小的 505 (b) (2) 新藥 GV17 之研發，計劃以製劑專長與臨床設計新適應症進行新藥開發；預計在今年進入 IND 階段。

2020.03.19