

臺北醫學大學附設醫院藥劑部



北醫藥訊

發行人：施俊明

總編輯：陳必立


執行編輯：石丹萍


電話：27372181-8443

地址：台北市吳興街 252 號


中華民國一百一十三年七月一日 出刊

第 105 期

本期內容： 治療流感的新選擇- Xofluza® 紓伏效膜衣錠 / 陳冠安 藥師

 呼吸道融合病毒疫苗介紹一

Arexvy® 欣剋融呼吸道融合病毒疫苗 / 盧鈺涵 藥師

 新藥介紹 Vocabria® + Rekmbys® / 王力民 藥師



治療流感的新選擇- Xofluza® 紓伏效膜衣錠

陳冠安 藥師

前言

身處臺灣-北半球亞熱帶地區的我們，流感好發於每年 11 月至隔年 3 月間，由 A 或 B 型的流感病毒造成，潛伏期通常為 1-4 天左右，平均為 2 天。主要的傳染途徑有感染者透過咳嗽、噴嚏等產生的飛沫傳染。症狀通常為急性呼吸道的表徵 (如：乾咳、喉嚨痛及流鼻涕等)，也會有發燒、頭痛、肌痛以及疲勞的狀況。若不慎感染流感，盡快使用抗病毒藥物可以降低流感帶來的不適程度和嚴重併發症的發生率。

若僅是單純的流感一般在 2-5 天內會逐漸好轉，但症狀嚴重甚至有產生併發症的高風險病人 (如：大於 65 歲以上年長者、孕婦或產後兩週之婦女、長期於照顧機構之住民、慢性疾病、使用免疫抑制劑病人或肥胖等)，應盡速接受抗病毒治療。

Xofluza® (紓伏效膜衣錠)是目前能夠針對易併發流感重症的高風險族群，快速且有效改善症狀的口服抗流感藥物，並具顯著降低流感迅速傳播的作用。

以下，我們將介紹 Xofluza® (紓伏效膜衣錠)的藥理機轉、不同族群的有效劑量和效益，與其他抗流感藥物比較的優勢。

藥品基本資料

商品名：Xofluza® (紓伏效膜衣錠)

學名：Baloxavir marboxil

適應症：

- 1.治療流感病毒 (influenza A: H7N9, H5N1 / influenza B)造成的感染。
- 2.可用於對 Oseltamivir (Tamiflu®克流感)具耐藥性之流感病毒且與神經胺酸酶抑制機轉用藥具協同性。

治療：用法用量-於流感症狀發生 48 小時內服用。

【成人】

體重介於 20 - 80 Kg 給予 40 mg 單一劑量；體重 80 Kg 以上給予 80 mg 單一劑量。

【5 歲以上兒童】

體重介於 20 - 80 Kg 給予 40 mg 單一劑量；體重 80 Kg 以上給予 80 mg 單一劑量。

體重小於 20 Kg 以 2 mg/Kg 單一劑量給予。

預防：用法用量-盡速於接觸流感或疑似流感患者後服用。

【成人】

體重介於 20 - 80 Kg 給予 40 mg 單一劑量；體重 80 Kg 以上給予 80 mg 單一劑量。

【5 歲以上兒童】

體重介於 20 - 80 Kg 給予 40 mg 單一劑量；體重 80 Kg 以上給予 80 mg 單一劑量。

體重小於 20 Kg 以 2 mg/Kg 單一劑量給予。

用量調整：

腎/肝損傷-無須調整劑量。

作用機轉

Baloxavir marboxil (Xofluza®紓伏效)是一個嶄新的治療選擇，是由 cap 依賴型核酸內切酶抑制劑 (cap-dependent endonuclease inhibitor)以抑制 endonuclease 達到中止病毒繁殖。與目前臨床上以神經胺酸酶抑制劑 (neuraminidase inhibitor)為主，機轉是透過抑制 neuraminidase 而阻止病毒從感染細胞釋出並不相同，透過此機轉常見藥品有 Oseltamivir (Tamiflu®克流感)、Zanamivir (Relenza®瑞樂沙)以及 Peramivir (Rapiacta®瑞貝塔)。

Baloxavir marboxil (Xofluza®紓伏效)是一前驅藥設計，使用後在體內透過 UGT1A3 及 CYP3A 水解成有效成分 Baloxavir acid，以此來抑制聚合酶酸蛋白 (polymerase acidic protein, PA)核酸內切酶之活性，該酶是病毒成功複製不可或缺的特異性酵素，透過抑制產生必須引子的酵素，使該藥物可以有效中止病毒 mRNA 的合成，藉以達到抑制病毒複製，改善病情。

藥品動力學

吸收

口服約 4 小時達至高峰值。

食物影響：濃度高峰值減少 48%;濃度曲線下面積 (AUC)減少 36%。

分布

蛋白結合率：92.9%-93.9%。分布體積：1180 公升。

代謝

UGT1A3 以及 CYP3A4 之代謝受質。

排除

14.7%經由腎排除。

80.1%經由糞便排除。

身體總廓清率為 10.3 L/hr。

半衰期

平均排除半衰期約 79 - 96 小時。

臨床療效及安全性

口服 Baloxavir 經臺灣衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 許可作為治療成人發病不超過 2 天的無併發症流感，其治療可能使流感症狀縮短約一天。

在一項隨機試驗 (CAPSTONE-1) 中，收案 1000 多名健康門診患者，他們患有非併發流感，隨機分配接受 Baloxavir (Xofluza® 紓伏效)、Oseltamivir (Tamiflu® 克流感) 或安慰劑治療，結果顯示 Baloxavir (Xofluza® 紓伏效) 組症狀解除時間中位數為 53.7 小時，安慰劑組為 80.2 小時，有顯著差異。然而 Baloxavir (Xofluza® 紓伏效) 及 Oseltamivir (Tamiflu® 克流感) 的症狀解除時間並無顯著差異。

隨後的試驗 (CAPSTONE-2) 中，收案 1000 多名易患流感併發症的門診患者，隨機分配接受 Baloxavir (Xofluza® 紓伏效)、Oseltamivir (Tamiflu® 克流感) 或安慰劑治療，結果顯示 Baloxavir (Xofluza® 紓伏效) 和 Oseltamivir (Tamiflu® 克流感) 的效果相似 (症狀解除時間中位數分別為 73.2 小時和 81 小時)，且均優於安慰劑組 (症狀解除時間中位數為 102.3 小時)。

使用注意事項

1. 5 歲以下、未滿 20 公斤以下，目前無安全性及使用療效臨床試驗資料。
2. Baloxavir marboxil (Xofluza® 紓伏效) 活性物可能會與食物或藥物中的多價陽離子 (例如常見的鈣、鋁或鎂) 形成螯合物。猴子動物試驗中觀察到此藥與鈣、鋁、鎂或鐵等同服用後，會使該藥之活性物濃度顯著降低。目前雖未有人體相關的試驗。仍建議避免與含有多價陽離子等藥物或食物併服，以免療效大打折扣。

不良反應：

不良反應事件較輕微，且具有良好的耐受性，其中常見的有腹瀉、噁心頭痛、肝指數上升、支氣管炎、鼻咽炎等，不過這些反應比例皆不超過 5%。

結語

不論是常見的神經胺酸酶抑制劑或是新型的 cap 依賴型核酸內切酶抑制劑(cap-dependent endonuclease inhibitor)，皆被核准用於治療與預防 A 與 B 型流感。

令人印象深刻的是，在臨床表現上，Baloxavir (Xofluza®紓伏效)在服藥順從性、不良反應等方面，有著較以往藥品更好的效果，只需口服一劑便可顯著降低病毒量且縮短約 24 小時不適症狀的時間。

除了流感病毒每年於秋冬之際肆虐，傳染快速且併發症嚴重，現今又多了新冠肺炎病毒的威脅，在流感與新冠肺炎的雙重夾擊下，仍建議事前的預防還是重於治療，如：每年定期施打疫苗。根據上述的治療與投藥模式，高風險病人有症狀時建議盡速就醫，以提高治療效果，並大幅降低嚴重併發症的發生與死亡風險！

參考資料

1. Product Information: XOFLUZA(R) oral tablets, oral suspension, baloxavirmarboxil oral tablets, oral suspension. Genentech USA Inc (per FDA), South San Francisco, CA, 2024.
2. Baloxavir: First Global Approval.Young-A Heo, 2018 (PMID: 29623652 DOI: 10.1007/s40265-018-0899-1)
3. BaloxavirMarboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents.Hayden FG et al. N Engl J Med. 2018;379(10):913.
4. Early treatment with baloxavirmarboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.Ison MG et al.Lancet Infect Dis. 2020;20(10):1204. Epub 2020 Jun 8.
5. Xofluza (baloxavir marboxil) for oral use, prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210854s0011bl.pdf (Accessed on October 17, 2019).



前言

呼吸道融合病毒（RSV）是秋冬季節溫帶地區和熱帶地區雨季期間急性呼吸道感染的重要原因。在北半球，這些通常發生在 10 月至 5 月，高峰期為 1 月或 2 月。在南半球，冬季流行於 5 月至 9 月，高峰期為 5 月到 7 月。大多數有症狀的成年人在感染後三到五天出現上呼吸道疾病（URTD），例如鼻塞和流鼻水（22%至 78%）和喉嚨痛（16%至 64%）。大約 50%的病人會出現其他非特異性症狀（例如疲倦、厭食和發燒），且嚴重程度各不相同。在患有潛在心血管疾病的患者中，RSV 感染可能導致急性心臟事件。

在許多情況下，感染會進展到下呼吸道，並可能出現咳嗽（85%至 95%）、喘息（33%至 90%）和呼吸困難（51%至 93%）等症狀。無論是否有共病症或者是呼吸道敏感（hyperreactive airway）的成年患者，都表示有喘息或呼吸急促的症狀。而在香港的一項研究發現，高達 70%的 RSV 住院成人患有下呼吸道疾病（LRTD），包括肺炎、急性支氣管炎或慢性阻塞性肺病/氣喘急性惡化。LRTD 也會導致呼吸衰竭（8%至 13%）或死亡（2%至 5%）。

RSV 感染進展為病毒性肺炎和併發症的危險因子包括：免疫功能低下、患有潛在的肺部或心臟病（例如慢性阻塞性肺病、氣喘、慢性心臟衰竭、冠狀動脈疾病）、腦血管疾病、糖尿病或慢性腎臟疾病。除了居住在高海拔地區的人外，年老、體弱或住在長期照護機構的人也更有可能患上嚴重疾病。

目前 RSV 相關疾病尚無針對此病毒的治療藥物，因此對於免疫力較低的老年族群，預防感染 RSV 是避免重症的重點，在今年（2024）台灣通過重組次單位疫苗—欣剋融呼吸道融合病毒疫苗—Arexvy®於台灣上市，此款疫苗在 2023 年為全球第一個獲得美國食品藥物管理局及歐盟核准之 RSV 疫苗，為老年族群預防 RSV 感染帶來新的預防手段。

藥品基本資料

商品名：Arexvy®欣剋融呼吸道融合病毒疫苗

主成分：RSVPreF3 antigen

包裝：每盒一百支以下玻璃小瓶裝附等支數單劑量 0.5 毫升玻璃小瓶裝佐劑瓶裝佐劑。（一盒為 1 疫苗玻璃小瓶+1 佐劑玻璃小瓶）

使用方法：

- Arexvy 僅供肌肉注射使用，最合適的注射部位是三角肌。
- Arexvy 內有兩個小瓶，施打前必須先進行泡製：
 - 將裝有懸液之小瓶中的全部內容物抽入針筒。
 - 將針筒中的全部內容物緩慢加入裝有粉末的小瓶中。
 - 輕輕振搖，直到粉末完全溶解。泡製後的疫苗為乳白色、無色至淡棕色的液體。

使用劑量：

- Arexvy®投予劑量為單劑 0.5 毫升。
- 再次接種疫苗的必要性尚未確立。
- 對患有血小板減少症或任何凝血障礙疾病的人應謹慎使用，在接受肌肉注射之後可能會發生出血的現象。

貯存方式：

- 保存在攝氏 2°C 至 8°C，不得冷凍。請置於原始包裝中保存，避光保存。
- 泡製之後，疫苗應立即使用；如果無法立即使用，應將疫苗存放於冰箱中（2°C 至 8°C），並於 4 小時內使用。若未能於 4 小時內使用，應予以丟棄。

適應症

- 美國食品藥物管理局：Arexvy[®]是一種用於主動免疫的疫苗，用於預防由呼吸道合胞病毒（RSV）引起的下呼吸道疾病（LRTD）：
 1. 60 歲及以上之成人。
 2. 50 至 59 歲因 RSV 造成的 LRTD 風險較高之成人。
- 衛生福利部食品藥物管理署：適用於 60 歲以上成人之主動免疫接種，以預防呼吸道融合病毒所引起的下呼吸道疾病（lower respiratory tract disease, LRTD）。

藥理機轉

非活性基因重組疫苗組成包含主成分和佐劑系統。主成分是在中國倉鼠的卵巢細胞中，藉由 DNA 重組技術與呼吸道融合病毒（Respiratory Syncytial Virus, RSV）的 glycoprotein F（IgF）蛋白抗原重組而得之一價疫苗。其佐劑系統 AS01E 為結合疫苗傳輸系統與免疫促進劑兩者的組合性或系統性佐劑（Combination Adjuvants or Adjuvant Systems）是最新的佐劑趨勢。AS01 是一種微脂體的疫苗佐劑系統，包含兩種免疫刺激劑：3-O-脫乙醯基-4'-單磷酸脂 a（MPL）和皂苷 QS-21。含 AS01E 的配方比含有雙倍免疫刺激劑劑量的 AS01B 的配方反應原性更低。因此，選擇了含 AS01E 佐劑的配方進行進一步開發。AS01 在促進 CD4⁺T 細胞介導的免疫反應方面是有效的，並且是針對病毒或細胞內病原體的疫苗中的合適候選佐劑（例如：瘧疾或是帶狀疱疹）。

臨床療效

【Methods】

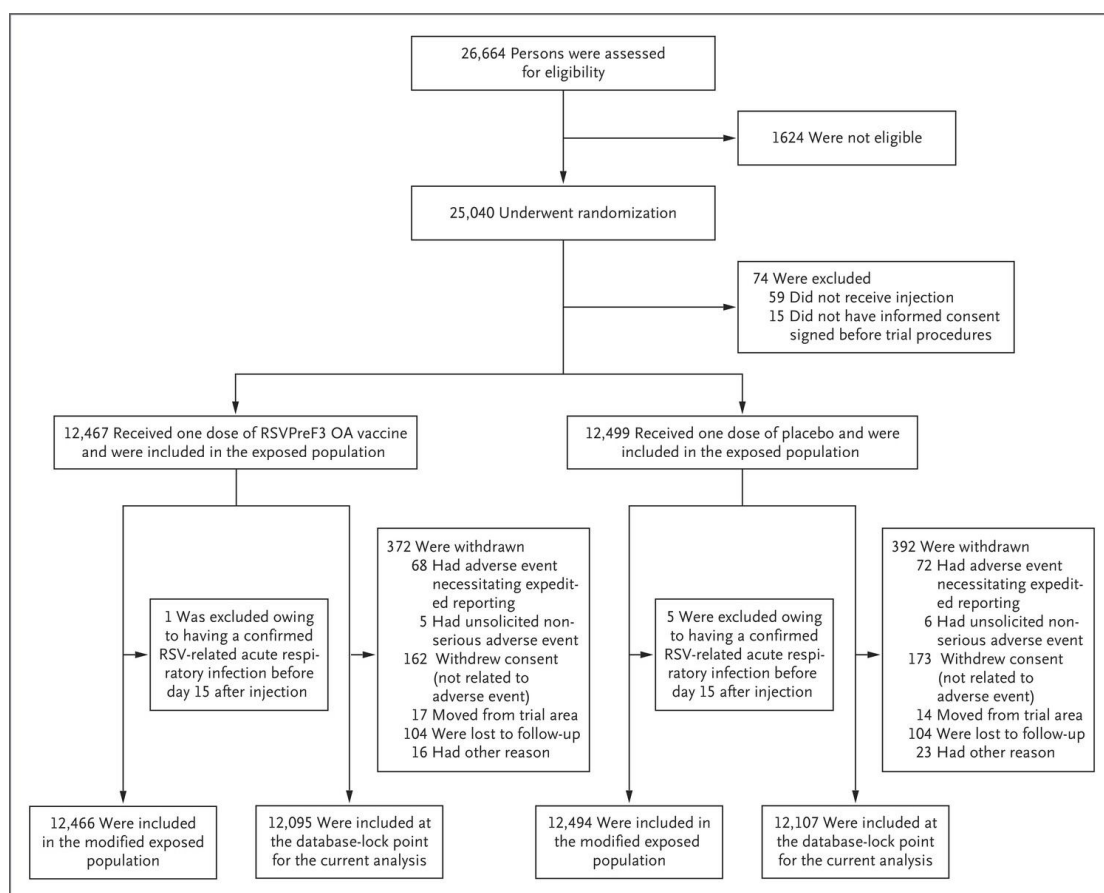
在一項正在進行的國際性安慰劑對照的第 3 期試驗中，以 1：1 的比例隨機分配了 60 歲（含）以上的成年人，在 RSV 季節到來之前分別接種一劑 AS01E 佐劑的 RSV 疫苗（RSVPreF3 OA）或安慰劑。主要目的是證明施打 RSVPreF3 OA 疫苗對 RSV 相關下呼吸道疾病的效力，在一個 RSV 流行季節中透過反轉錄聚合酶鏈反應（RT-PCR）確

認。也根據 RSV 亞型（A 和 B）進行了嚴重 RSV 相關下呼吸道疾病和 RSV 相關急性呼吸道感染的效力評估和分析，並評估了安全性。

【Enrollment】

此試驗受試者為之前未參加過 RSV 疫苗試驗，也沒有參加其他 RSV 疫苗試驗的 60 歲（含）以上的成年人。此試驗共收納了 24966 位受試者。其中，接受了一劑 AS01E 佐劑的 RSV 疫苗（RSVPreF3 OA）的人數為 12467 位，而接受了一劑安慰劑的人數為 12499 位。

圖一、Enrollment



【評估指標】

● 主要評估指標：

評估 RSVPreF3 OA 疫苗單劑的效力，以預防 60 歲（含）以上成年人在一個 RSV 流行季節期間發生 RSV 相關下呼吸道疾病。

● 次要評估指標：

- 1.對 RSV 相關急性呼吸道感染的療效
- 2.嚴重 RSV 相關下呼吸道疾病的療效
- 3.RSV-A/RSV-B 等亞型的療效
- 4.安全性/免疫原性/基線時的共病狀況及脆弱狀態

結果分析

【有效性】

- 1.對具有共病的受試者及虛弱狀態的受試者其保護效力分別為 94.6%及 92.9%。
- 2.對嚴重 RSV 相關下呼吸道疾病的效力為 94.1%（95% CI，62.4 至 99.9）。
- 3.對 RSV-A 和 RSV-B 兩種亞型造成 RSV 相關下呼吸道疾病的效力分別為 84.6%和 80.9%。
- 4.對 60 至 69 歲和 70 至 79 歲的參與者中，RSV 相關下呼吸道疾病的效力皆超過 80%。

圖二、疫苗對首次發生的 RSV 相關下呼吸道疾病和 RSV 相關急性呼吸道感染的有效性

Table 2. Vaccine Efficacy against First Occurrence of RSV-Related Lower Respiratory Tract Disease and RSV-Related Acute Respiratory Infection (Modified Exposed Population).^{*}

End Point	RSVPreF3 OA Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy (CI) [†]
	No. of Participants	No. of Events	Follow-up	Incidence Rate	No. of Participants	No. of Events	Follow-up	Incidence Rate	
			participant-yr	no. of events/1000 participant-yr			participant-yr	no. of events/1000 participant-yr	%
RSV-related lower respiratory tract disease									
Overall	12,466	7	6,865.9	1.0	12,494	40	6,857.3	5.8	82.6 (57.9 to 94.1)
Severe [‡]	12,466	1	6,867.9	0.1	12,494	17	6,867.7	2.5	94.1 (62.4 to 99.9)
According to RSV subtype [§]									
RSV A	12,466	2	6,867.4	0.3	12,494	13	6,868.9	1.9	84.6 (32.1 to 98.3)
RSV B	12,466	5	6,866.7	0.7	12,494	26	6,862.3	3.8	80.9 (49.4 to 94.3)
According to age group									
≥70 yr	5,503	3	3,015.0	1.0	5,515	19	3,020.9	6.3	84.4 (46.9 to 97.0)
≥80 yr	1,016	2	551.4	3.6	1,028	3	559.3	5.4	33.8 (-477.7 to 94.5)
60–69 yr	6,963	4	3,850.8	1.0	6,979	21	3,836.4	5.5	81.0 (43.6 to 95.3)
70–79 yr	4,487	1	2,463.6	0.4	4,487	16	2,461.6	6.5	93.8 (60.2 to 99.9)
According to baseline coexisting conditions [¶]									
Low or medium risk	8,235	4	4,495.8	0.9	8,367	23	4,560.6	5.0	82.4 (48.5 to 95.6)
High risk	4,231	3	2,370.0	1.3	4,127	17	2,296.6	7.4	82.9 (40.8 to 96.8)
No coexisting conditions of interest	7,529	6	4,094.1	1.5	7,633	22	4,148.1	5.3	72.5 (30.0 to 90.9)
≥1 Coexisting condition of interest	4,937	1	2,771.8	0.4	4,861	18	2,709.1	6.6	94.6 (65.9 to 99.9)
According to frailty status									
Frail	189	1	95.8	10.4	177	1	92.9	10.8	14.9 (-6638.7 to 98.9)
Prefrail	4,792	1	2,577.6	0.4	4,778	14	2,545.3	5.5	92.9 (53.4 to 99.8)
Fit	7,464	5	4,182.7	1.2	7,519	25	4,208.5	5.9	80.0 (46.7 to 94.0)
RSV-related acute respiratory infection									
Overall	12,466	27	6,858.7	3.9	12,494	95	6,837.8	13.9	71.7 (56.2 to 82.3)
According to RSV subtype [§]									
RSV A	12,466	9	6,865.2	1.3	12,494	32	6,862.3	4.7	71.9 (39.7 to 88.2)
RSV B	12,466	18	6,861.7	2.6	12,494	61	6,849.4	8.9	70.6 (49.6 to 83.7)

* The modified exposed population included all the participants who received the RSVPreF3 OA vaccine or placebo and did not report an RSV-related acute respiratory infection before day 15 after injection. Cases were reported up to the efficacy database-lock point of April 11, 2022. Cases of RSV-related lower respiratory tract disease were identified by the adjudication committee. Follow-up time was defined as the period from day 15 after injection until first occurrence of the event, database-lock point, or withdrawal. The incidence rate indicates the number of participants who reported at least one event per 1000 participant-years.

† Vaccine efficacy was estimated with the use of the Poisson method, with adjustment for age and geographic region, except for the analysis according to age, which was adjusted only for geographic region. A 96.95% confidence interval was used for the analysis of the primary end point (overall RSV-related lower respiratory tract disease), and a 95% confidence interval was used for all other end points. There was no adjustment for multiplicity, and the 95% confidence intervals should therefore not be used in place of hypothesis testing.

‡ Severe disease was determined on the basis of either of two case definitions: on the basis of clinical signs or investigator assessment or on the basis of receipt of supportive therapy. All 18 severe cases met the first case definition. Two of the 18 cases were confirmed by the adjudication committee as also meeting the second case definition (group assignments blinded). In addition to these 2 cases, another 2 participants received supplemental oxygen but did not have cases confirmed by the adjudication committee as meeting the second case definition at the time of the efficacy database-lock point.

§ The RSV subtype was unknown in one case of RSV-related lower respiratory tract disease and in two cases of RSV-related acute respiratory infection. All cases with unknown subtype were in the placebo group.

¶ Risk status (low or medium vs. high) was assessed on the basis of the Charlson comorbidity index.

【安全性】

沒有死亡或其他嚴重不良事件被認為與接種疫苗有關。

副作用、不良反應及注意事項

【極常見副作用】（發生率 $\geq 1/10$ ）：頭痛、肌痛、注射部位疼痛疲倦等。

【常見副作用】（發生率 $\geq 1/100$ 至 $<1/10$ ）：注射部位紅斑、注射部位腫脹、發燒、發冷等。

【少見副作用】（發生率 $\geq 1/1,000$ 至 $<1/100$ ）：淋巴結病變、過敏反應（如皮疹）、腸胃道症狀（如噁心、腹痛和嘔吐）、注射部位搔癢等。

總結

這是一項隨機、安慰劑對照的第三期臨床試驗，參與者年齡在 60 歲（含）以上。旨在評估 RSV 前融合 F 蛋白疫苗在預防 RSV 相關下呼吸道疾病和急性呼吸道感染中的有效性。可以得到 Arexvy[®]對 RSV 相關下呼吸道疾病的有效性為 82.6%，對於預防嚴重 RSV 相關下呼吸道疾病的有效性為 94.1%。而對 RSV 相關急性呼吸道感染的有效性為 71.7%。

綜上所述，RSV 前融合 F 蛋白疫苗在預防老年人 RSV 相關下呼吸道疾病和急性呼吸道感染中顯示出有效性。疫苗耐受性良好，大多數不良反應為輕度或中度，並迅速消退。

品項比較

目前 Arexvy[®]為台灣目前唯一核可的成人 RSV 疫苗，因此目前台灣市面上並無同藥理作用之品項可以比較。不過，美國 FDA 在去年也核准了另一支 RSV 疫苗—Abrysvo[®]，這是輝瑞大藥廠研發的一種無佐劑 PreF 疫苗（RSVPreF），與 Arexvy[®]不同的是，被批准在妊娠 32 至 36 週期間使用，以用來預防從出生至 6 個月大的嬰兒感染 RSV 引起的下呼吸道疾病和嚴重下呼吸道疾病。

參考資料

1. 欣剋融呼吸道融合病毒疫苗仿單. 衛生福利部食品藥物管理署藥物仿單查詢平台, Inc. Online. https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001251%E8%99%9F 1 July 2024.
2. Nam, H. H., & Ison, M. G. (2019). Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults. *The BMJ* 2019;366 : 15021.
3. Michael G. I., & Hannah N. (2024). Respiratory syncytial virus infection in adults. Jennifer Mitty, MD, MPH (Ed.), *UptoDate*. Retrieved July, 1, 2024, from https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-in-adults/print?search=rsv&source=search_result&selectedTitle=1~150...
4. U.S. Food&Drug administration -Arexvy : <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/arexvy>
5. 何玉屏. 疫苗好幫手－佐劑. 財團法人醫藥品查驗中心當代醫藥法規月刊, Inc. Online. <https://www.cde.org.tw/Content/Files/Knowledge/502605cd-7bd1-4624-aa6e-4d0f16fd5387.pdf> 1 July 2024.
6. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023;388 : 595-608.



前言

愛滋病是由愛滋病毒所引起的疾病。愛滋病毒會破壞人體原本的免疫系統，造成人體免疫系統的癱瘓，而免疫系統是人體抵禦外來病菌最重要的武器，一旦失去功能，許多原本可被免疫系統消滅的病菌就輕鬆入侵我們的身體，造成各種感染。根據聯合國愛滋病規劃署(UNAIDS)的數據，截至 2022 年，全球約有 3,830 萬人感染愛滋病毒，630,000 人死於人死於愛滋病相關疾病，且每年將會增加 130 萬人成為感染者，目前愛滋病並無法被治癒，僅能透過良好的控制來讓病毒數量減低，維持身體的免疫功能，其中抗反轉錄病毒療法(ART)可以有效控制病毒，延緩疾病進程，ART 能減少體內病毒載量，維持免疫功能，從而預防愛滋病相關併發症的發生，進而並提高患者的生活質量，延長患者的壽命。

目前抗反轉錄病毒療法(Anti-Retroviral Therapy, ART)療法被廣泛的使用，初始治療方案通常包括兩種 NRTIs(核苷類逆轉錄酶抑制劑)和一種 NNRTI(非核苷類反轉錄酶抑制劑)、PI(蛋白酶抑制劑)或 INSTI(嵌合酶抑制劑)，像是吉他韋®(Biktarvy®)、三恩美®(Triumeq®)、安以斯®(Odefsey®)等等常用藥品，這些藥品通常皆為一天吃一次，並且需要長期規律服藥，對患者的服藥順從性要求較高。如果患者不按規定服藥，可能導致病毒產生耐藥性，使治療效果下降，甚至需要更換藥物，最後可能導致病況的失控。Vocabria®(Cabotegravir)+Rekmbys®(Rilpivirine)是一種長效針劑也是全球第一個核准之長效針劑治療藥物，經臨床實驗證實治療效果不劣於目前口服 ART 療法，可以選擇是否進行一個月口服導入療程測試對該藥品的敏感性之後，再每 1 個月或每 2 個月肌肉注射一次而不需要每日規則服藥。相較於傳統 ART 有以下明顯優勢：

1. 提高服藥順從性：減少服藥次數，可以顯著提高患者的服藥順從性，進而增強治療效果。
2. 減少耐藥性風險：提高服藥順從性能夠降低病毒產生耐藥性的風險。
3. 改善生活質量：減少每日服藥的困擾，讓患者能夠更加專注於日常生活和工作。

長效針劑治療對於一些服藥順從性較差、害怕因服藥而被發現其 HIV 感染者的身份或是對每天服藥有壓力或覺得麻煩的患者無疑是一種更適合的治療選擇。

藥品基本資料

商品名	Vocabria® /Rekambys®
學名/劑量	cabotegravir/ rilpivirine
用法用量	可 QM 或 Q2M (詳見注意事項)
適應症	治療已達病毒抑制效果之成人的 HIV-1 感染
肝/腎調量	不需肝腎功能調整/ Crcl<30、Child Pugh C：不建議使用
臨床限制	已使用過 HAART 治療穩定且 HIV-1 RNA <50 copies/mL 之成人

藥理作用

1. Cabotegravir 會與 HIV 嵌合酶的活性部位結合，抑制 HIV 嵌合酶的作用，使 HIV 複製週期受阻斷，從而達到降低病毒數量的效果。
2. Rilpivirine 是一種可對抗 HIV-1 的 diarylpyrimidine 類 NNRTI(非核苷反轉錄酶抑制劑)。其作用方式為對 HIV-1 的反轉錄酶產生非競爭性的抑制作用，達到降低病毒數量的效果。

藥物	Cabotegravir	Rilpivirine
吸收	從臀部肌肉緩慢吸收進入全身循環，呈現具吸收限制性(flip-flop)的動力學表現	從臀部肌肉緩慢吸收進入全身循環，呈現具吸收限制性(flip-flop)的動力學表現
分布	與人類血漿蛋白高度結合 (>99%)。Vc/F 的估計值為 5.27 L	與人類血漿蛋白高度結合率約為 99.7%，rilpivirine 的典型中央室擬似體積(Vc/F)估計為 132L
代謝	主要是透過 UGT1A1 的作用進行代謝，並有少部份透過 UGT1A9 代謝	主要透過 CYP3A 系統進行氧化代謝
排除	半衰期約為 5.6 至 11.5 週	半衰期具有吸收速率限制性，估計為 13-28 週。

療效佐證-FLAIR trial

FLAIR 為隨機分派第三期不劣性臨床試驗，比較從未接受 ART(抗反轉錄病毒藥物治療)治療的 HIV-1 感染者持續接受口服藥物治療及口服治療後轉換為長效針劑治療的療效與安全性。受試者特徵主要納入條件包括 18 歲以上未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的 HIV-1 感染者，且 HIV-1 RNA level 不低於 1,000 copies/mL；主要排除條件包括中重度肝功能不全、Crcl<50 mL/min、B 型肝炎或 C 型肝炎感染或帶原者。

結果在第 48 週，接受長效針劑治療的 283 名參與者中有 6 人 (2.1%) 的 HIV-1 RNA level ≥ 50 copies/ml，而接受口服治療的 283 名參與者中有 7 人 (2.5%) (調整後差異為 -0.4 %；95%CI：-2.8-2.1 margin 為 6%)。在第 48 週，接受長效針劑和接受口服治療的參與者分別有 93.6%與 93.3%的 HIV-1 RNA level< 50 copies/ml(矯正後差異為 0.4 %；95% CI，-3.7-4.5)，margin 為 -10%) 從結果可以看到，長效針劑不劣於口服藥物的療效。

此外，參與者在轉換為長效治療後，治療滿意度提高，在第 48 週，有 91%的參與者更喜歡長效治療。

Table 2. Efficacy Outcomes at Week 48.

Outcome	Long-Acting Therapy (N = 283)	Oral Therapy (N = 283)	Difference (95% CI)	Adjusted Difference (95% CI)*
<i>percentage points</i>				
Intention-to-treat exposed population				
HIV-1 RNA level — no. (%)				
<50 copies/ml	265 (93.6)	264 (93.3)	0.4 (-3.7 to 4.4)	0.4 (-3.7 to 4.5)
≥ 50 copies/ml†	6 (2.1)	7 (2.5)	-0.4 (-2.8 to 2.1)	-0.4 (-2.8 to 2.1)
Level not below threshold	2 (0.7)	2 (0.7)	—	—
Discontinued treatment for lack of efficacy	4 (1.4)	3 (1.1)	—	—
Discontinued treatment for other reasons	0	2 (0.7)	—	—
No virologic data	12 (4.2)	12 (4.2)	—	—
Withdrew from trial owing to adverse event or death	8 (2.8)	2 (0.7)	—	—
Withdrew from trial for other reasons	4 (1.4)	10 (3.5)	—	—
Subgroup analysis of HIV-1 RNA level ≥ 50 copies/ml — no./total no. (%)‡				
Sex at birth				
Female	3/63 (4.8)	1/64 (1.6)	3.2 (-4.3 to 12.0)	—
Male	3/220 (1.4)	6/219 (2.7)	-1.4 (-4.7 to 1.6)	—
Baseline HIV-1 RNA level				
<100,000 copies/ml	4/227 (1.8)	5/227 (2.2)	-0.4 (-3.6 to 2.5)	—
$\geq 100,000$ copies/ml	2/56 (3.6)	2/56 (3.6)	0.0 (-9.2 to 9.2)	—
Per-protocol population§				
HIV-1 RNA level — no./total no. (%)				
<50 copies/ml	260/278 (93.5)	263/282 (93.3)	0.3 (-3.9 to 4.4)	0.3 (-3.8 to 4.4)
≥ 50 copies/ml	6/278 (2.2)	7/282 (2.5)	-0.3 (-2.8 to 2.2)	-0.3 (-2.8 to 2.2)

文獻-FLAIR study extension phase

100 週之後，病人可選擇進入延長追蹤試驗，此階段所有受試者均接受長效針劑治療，口服組病人可選擇先經過口服導入(12 人)或直接接受長效針劑注射(111 人)。在 124 週時的結果可以看到，對於是否進行口服導入療程並不會對藥物效果產生影響，因此長效針劑對於已經穩定病人可以選擇不需要一個月的口服導入療程。

療效佐證-ATLAS trial

ATLAS 是隨機分派非盲性多中心研究，目的為呈現每月肌肉注射 1 次長效針劑的療效安全性與現有主要第一線 HIV-1 口服治療選項具有不劣性。主要的受試者納入條件為 18 歲以上且治療已持續 6 個月以上並無發生抗藥性病史、在篩選時病毒量已獲得抑制。受試者在進入試驗前使用的口服藥物組合，應符合至少使用 2 種 NRTI 的藥物。主要排除條件則包括 B 型肝炎、曾經抑制失敗、具有抗藥性、篩選前 6 個月內曾經換過治療處方或中斷用藥 1 個月以上。

試驗主要療效指標為 48 週時 HIV-1 RNA level ≥ 50 的受試者百分比，關鍵次要療效指標為 48 週時 HIV-1 RNA level < 50 的受試者百分比。

在參與試驗的 308 人中，接受長效針劑治療的參與者中有 5 人 (1.6%) HIV-1 RNA level ≥ 50 ，而接受口服治療的參與者中則有 3 人 (1.0%) (校正後差異為 0.6 個百分點；95%信賴區間為-1.2 至 2.5 margin 為 6%) 且在接受長效針劑治療的參與者中有 285 人(92.5%) HIV-1 RNA level < 50 ，在接受口服治療的參與者中則有 294 人(95.5%) (校正後差異為-3.0%；95%信賴區間為-6.7 至 0.7 margin 為 -10%)，兩項結果都符合非劣性標準。因此可以得知長效針劑不劣於口服藥物的療效。

Outcome	Long-Acting Therapy (N = 308)	Oral Therapy (N = 308)	Difference (95% CI)	Adjusted Difference (95% CI)†
<i>percentage points</i>				
Intention-to-treat exposed population				
HIV-1 RNA level — no. (%)				
<50 copies/ml	285 (92.5)	294 (95.5)	-2.9 (-6.7 to 0.8)	-3.0 (-6.7 to 0.7)
≥ 50 copies/ml‡	5 (1.6)	3 (1.0)	0.6 (-1.1 to 2.4)	0.6 (-1.2 to 2.5)
Level not below threshold — no. (%)	1 (0.3)	1 (0.3)	—	—
Discontinued treatment for lack of efficacy no. (%)	3 (1.0)	2 (0.6)	—	—
Discontinued treatment for other reason no. (%)	1 (0.3)	0	—	—
No virologic data — no. (%)	18 (5.8)	11 (3.6)	—	—
Withdrew from trial because of adverse event or death§	11 (3.6)	5 (1.6)	—	—
Withdrew from trial for other reasons	7 (2.3)	6 (1.9)	—	—
HIV-1 RNA level <200 copies/ml — no. (%)	286 (92.9)	295 (95.8)	—	—
Subgroup analysis of HIV-1 RNA level ≥ 50 copies/ml — no./total no. (%)				
Sex at birth				
Female	2/99 (2.0)	0/104	2.0 (-1.7 to 7.1)	—
Male	3/209 (1.4)	3/204 (1.5)	0.0 (-3.0 to 2.9)	—
Baseline third-agent class				
Pi	1/51 (2.0)	0/54	2.0 (-5.0 to 10.6)	—
INSTI	0/102	2/99 (2.0)	-2.0 (-7.1 to 1.8)	—
NNRTI	4/155 (2.6)	1/155 (0.6)	1.9 (-1.3 to 5.9)	—
Median change from baseline in CD4+ lymphocyte count (range) — per mm ³	4.0 (-536 to 801)	13.5 (-1043 to 521)	—	—
Per-protocol population¶				
HIV-1 RNA level — no./total no. (%)				
<50 copies/ml	276/294 (93.9)	280/292 (95.9)	-2.0 (-5.6 to 1.6)	-2.0 (-5.6 to 1.5)
≥ 50 copies/ml	4/294 (1.4)	3/292 (1.0)	0.3 (-1.4 to 2.1)	0.3 (-1.4 to 2.1)

文獻-ATLAS-2M

ATLAS-2M 為隨機、多中心、開放標籤的第三期 B 階段非劣效性研究，研究目的為比較每 4 週一次以及每 8 週一次肌肉注射 cabotegravir 併用 rilpivirine 治療的療效與安全性。受試者來源包括原本已經參加 ATLAS 試驗的受試者以及新招募正在接受治療的

病人，主要納入條件包括必須在至少近 6 個月均使用同一個藥物的狀況下控制良好，且沒有抑制失敗病史或抗藥性病史。

主要療效指標為比較 4 週組與 8 週組在治療 48 週時，HIV-1 RNA level > 50 人數百分比。1045 名參與者被隨機分配到每 8 週 (n=522) 或每 4 週 (n=523) 施打一次，結果顯示每 8 週一次的長效針劑治療不劣於每 4 週一次的劑量 (HIV-1 RNA \geq 50 分別為 2% 對比 1%)

結論

綜合以上四篇研究，我們可以得出以下結論：

1. Vocabria® + Rekambys® 的長效針劑治療效果不劣於目前治療指引建議的第一線愛滋病用藥(口服 ART)。
2. Vocabria® + Rekambys® 在長期控制穩定的病患中並不一定需要接受口服導入療程，可供患者進行選擇。
3. 每 8 週施打一次效果不劣於每 4 週施打一次，可依病患需求進行選擇。

Vocabria® + Rekambys® 使用注意事項

1. 每月一次及每 2 個月一次療程說明

(1) 每月一次 Q1M

在每月一次的療程中，第一個月注射起始計量為 cabotegravir 600 mg IM + rilpivirine 900 mg IM，第二個月以後使用維持劑量 cabotegravir 400 mg IM + rilpivirine 600 mg IM，此外病患可選擇進行為期一個月的口服導入療程，口服 cabotegravir 30 mg + rilpivirine 25mg，測試對兩種藥品的敏感度以及是否存在抗藥性。

成人的口服導入療程(選擇性)與每月一次療程			
Date	M0 (D1-D28 選擇性)	M1 (D28-)	M2 (\pm 7d)~
cabotegravir	30 mg PO QD with meal	600 mg IM	400mg IM
rilpivirine	25 mg PO QD	900 mg IM	600 mg IM

(2) 每 2 個月一次 Q2M

在每兩個月一次的療程中，第一個月注射起始計量為 cabotegravir 600 mg IM + rilpivirine 900 mg IM，第二個月使用維持劑量 cabotegravir 600 mg IM + rilpivirine 900 mg IM，第四個月後使用維持劑量 cabotegravir 600 mg IM + rilpivirine 900 mg IM 兩個月打一次，此外病患可選擇進行為期一個月的口服導入療程，口服 cabotegravir 30 mg + rilpivirine 25mg，測試對兩種藥品的敏感度以及是否存在抗藥性。

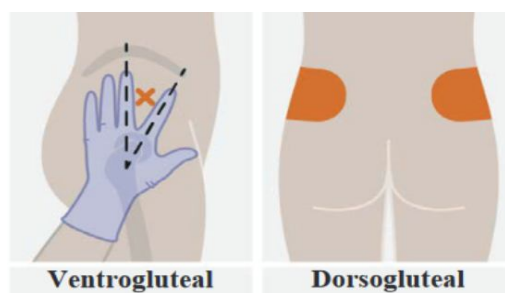
成人的建議口服(選擇性)導入療程與每二個月一次療程					
Date	M0 (D1-D28 選擇性)	M1 (D28-)	M2 (±7d)	M3 (±7d)	M4 (±7d) ~
cabotegravir	30 mg PO QD with meal	600 mg IM	600mg IM	X	600mg IM
rilpivirine	25 mg PO QD	900 mg IM	900mg IM	X	900mg IM

2. 注射說明

必須注射於臀部，且兩種藥品需注射在不同的位置。從以下區域中進行選擇：

(1) 腹側臀部(Ventrogluteal) (建議)

(2) 背側臀部(Dorsogluteal) (上外象限)



不良反應

常見不良反應多為局部反應，如：注射部位疼痛、注射部位反應等，其他可能發生的副作用有皮膚紅疹、噁心嘔吐、發燒、體重增加、腹痛腹瀉等，其他較少見副作用如下表：

不良反應	
常見	局部反應： 注射部位疼痛(≤79%)、注射部位反應(75%-83%)
1% - 10%	疹子(2%)，體重增加(<2%)，腹痛腹瀉 (<2%)，血中 lipase 升高(2% to 5%)，噁心(2-3%)，嘔吐(<2%) 肝毒性 (<2%)，GPT、GOT 上升 (≤2%)， 超敏反應 (<2%) 發燒 (8%)
<1%	暈厥，膽紅素升高
Post marketing	藥物反應伴嗜酸性粒細胞增多和全身症狀

總結

Vocabria® + Rekambys®的長效針劑療法無疑對愛滋病患者是一大福音，也是人類醫療的福祉，此藥品對於服藥順從性不佳的愛滋病患者病情控制可謂是突破性進展，也將會讓更多的愛滋病患者能夠控制體內病毒量，進而達到穩定的狀態 U=U(Undetectable = Untransmittable)，長效針劑這項突破性療法在讓愛滋病毒消失這條路上儼然邁出了一大步。

參考資料

1. N Engl J Med 2020; 382 : 1124-1135 DOI : 10.1056/NEJMoa1909512
Chloe Orkin MBBCh, Enrique Bernal Morell, Darrell H S Tan, et al. Initiation of long-acting cabotegravir plus rilpivirine as direct-to-injection or with an oral lead-in in adults with HIV-1 infection. The Lancet HIV; 2021, 8 : 668-678 [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00184-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00184-3)
2. N Engl J Med 2020; 382 : 1112-1123 DOI : 10.1056/NEJMoa1904398 Lancet. 2021 Dec 19; 396(10267) : 1994-2005. Unaided fact-sheet 2022
3. 台灣愛滋病學會 Taiwan AIDS Society 治療指引
4. Brian R Wood. Use of long-acting cabotegravir-rilpivirine in people with HIV. SECTION EDITOR Paul E Sax, MD DEPUTY EDITOR Jennifer Mitty, MD, MPH. UpToDate, 2024
5. Vocabria®、Rekambys® 藥品仿單