



A pill to end



終結新冠疫情的

口服藥

本刊取得美國麻省理工學院Technology Review期刊圖文授權
Technology Review,
Published by MIT.
TECHNOLOGY REVIEW
internet URL: www.
technologyreview.com

**MIT
Technology
Review**

撰文／羅格拉多（Antonio Regalado）
插圖／歐蒂佳（Nico Ortega）
翻譯／連育德

covid-19



抗病毒新藥可能成為抗疫利器，甚至預防下一次疫情爆發。





新冠肺炎疫情爆發初期，各界無不聚焦在潛在疫苗。美國於2020年5月宣布展開「神速行動」（Operation Warp Speed），計畫斥資數10億美元研發新冠疫苗。但很少出現在媒體版面的是，當時有一群人帶著同樣的迫切與希望，正在低調研發新冠口服藥。

在位於美國康乃狄克州的輝瑞（Pfizer）研究中心裡，化學家重新投入公司在2003年SARS爆發時所提出的構想。即便是當年，人類就明確知道必須阻斷病毒生命週期的一個已知環節，才能打擊病毒，而這個環節跟一種能夠操控病毒複製的主要蛋白酶有關，若能找到可以緊緊黏住這個蛋白質的化學物質，便能避免病毒在人體複製，進而降低感染重症的機率。

輝瑞的研究人員一開始就很幸運。他們打算干擾新型冠狀病毒（SARS-CoV-2）蛋白質的某個分子結構，而在比對過人體的幾千種蛋白質之後，發現完全沒有跟前者相同的地方。也就是說，他們可以猛烈打擊新冠病毒，還不會出現嚴重副作用，等於是大自然為科學家獻上一個大靶心。

「這是我從業以來最具體的生物靶點，」輝瑞化學家歐文（Dafydd Owen）直言。

為了加速製藥過程，輝瑞先是同時測試數百種化學物質，接著選出最有前景的一個大量生產。美國在2020年12月緊急授權第一款新冠疫苗的同時，輝瑞這款口服藥正在進行動物測試，後來名稱定為「帕克洛維」（Paxlovid），並在2021年3月啟動人體試驗。

同年秋季，輝瑞已準備好宣布研發成功。監測委員會決議中斷人體試驗，因為服用帕克洛維的新冠患者並未出現死亡病例，而安慰劑組有人死亡。「那是很重要的時刻，」輝瑞的藥物設計主管艾勒頓（Charlotte Allerton）說。儘管帕克洛維的研發進度比新冠疫苗晚了近一年，但艾勒頓認為他們還是寫下新紀錄，因為從來沒有一家藥廠能在這麼短的時間內，合成新型化學藥又證實有安全療效。

輝瑞針對未接種志願民眾進行測試後發現，新藥能降低重症機率達89%，這個測試結果也來得正是時候。確診與死亡人數當時即將創下新高，Omicron變種病毒散播迅速，美國每日確診人數達數百萬。2021年12月22日，美國核准帕克洛維上市銷售，總統拜登（Joe Biden）更稱它是「疫情重大突破」。

疫情發展至今，全球防疫重點仍舊以預防性疫苗為主，富裕國家亦追求高成本療法，靜脈注射抗體藥來阻斷病毒。反觀新的口服藥採泡殼包裝，而且即使三更半夜也能拿處方籤到藥局拿藥，未來可以做到醫師兼社群媒體名人塔波爾（Eric Topol）所說的：「用全新的方法打擊新冠病毒。」

這種蛋白酶最關鍵的一點在於，它是生物學家所謂的「高度保守」分子，即使病毒持續地進化，這部份也很少會改變。儘管新冠病毒迅速衍生出抵抗疫苗的變種株，但目前看來，帕克洛維對Omicron或下一個變種病毒可望仍舊有效。

事實上，輝瑞的實驗室測試顯示，

“

確診後拿處方籤到連鎖藥局拿藥，
就這麼簡單。

”

帕克洛維對所有冠狀病毒都有用，甚至是現在還在蝙蝠洞裡醞釀的病毒。倘若如此，輝瑞等於找到抗疫武器，得以迎戰下一次疫情。「它有機會成為泛冠狀病毒的藥劑，可以囤積起來因應未來疫情，」輝瑞化學家歐文說：「但它現在就能派上用場，因為我們的研發速度神速。」

輝瑞的新藥並非唯一前景看好的抗病毒藥物（請見P15圖表）。2020年底，美國核准以化學藥「瑞德西韋」（Remdesivir）治療新冠肺炎，但瑞德西韋必須以點滴注射，而且要連續施打5天，因此抗疫影響力有限。相較之下，輝瑞微調這款抗病毒新藥，讓人可以用吞的。

「我覺得，帕克洛維讓我們對抗這波疫情往前邁了一大步，」2020年經輝瑞延攬在老鼠測試新藥的紐約伊坎醫學院（Icahn School of Medicine）研究人員懷特（Kris White）說：「我相信以後治療新冠肺炎的藥物就是它了。」

正如他所說：「確診後拿處方籤到連鎖藥局拿藥，就這麼簡單。」

謹慎樂觀

輝瑞的新藥雖然初期引來各界叫好，但目前供給仍舊吃緊。

拜登政府急於終結疫情，立即在去年12月斥資53億美元，預購了1,000萬份療程的帕克洛維，幾週後又加碼1倍訂購量。但這2,000份療程的藥物必須等到年中才能到貨，要因應目前的Omicron疫情已經太晚。

此外，有些醫學研究人員認為，實際療效可能不如測試結果亮眼。帕克洛維的授權決議建立在人體試驗結果的基礎，但受測民眾只有2,000人左右，人數相對不多，因此應用於現實生活時，藥效可能不如預期優異。「我們不應該妄下定論，說它有神奇療效，」在日內瓦大學醫院（Geneva University Hospitals）專研醫學證據的醫生亞哥里查斯（Thomas Agoritsas）說。

帕克洛維的另一個缺點是，出現症狀後5天內就必須服用。輝瑞內部模型顯示，這點會是一大考驗。根據《急診醫學年鑑》（Annals of Emergency Medicine）在2021年8月的一份報告中指出，民眾平均出現症狀5、6天後才會就醫治療，但重症患者這時已經呼吸困難，面臨可能致命的肺部問題，但肇因不是病毒，而是患者身體





“

時間很急迫，只有2天檢測，
2天取得藥物。

”

對病毒的免疫反應。這時再吃帕克洛維，已經沒有效了。

也因為如此，帕克洛維實際上能否緩解疫情，我們還需打上問號。即使患者的病症不嚴重，檢驗過程往往也有時間差，因此輝瑞認為民眾等待檢驗結果時就應該預先服藥。

「速度是關鍵，」經營美國免預約診所的碳健康（Carbon Health）醫療照護部門總裁車明（Myoung Cha；音譯）說：「就算現在有口服藥可用，但檢測制度一團亂，可能會造成許多人接受不到治療。」

輝瑞目前也在進行一項研究：讓新冠病毒的初期接觸者服用帕克洛維，看是否能夠當作預防性治療。

目前的帕克洛維供給不足，因此只能採配給方式，但過程混亂。依照美國食品藥物管理局（FDA）的授權標準，帕克洛維可用於具有一個重症因子的確診患者，但哪個重症因子符合資格、哪類病患又有資格服藥仍有待商議。

加州大學舊金山分校醫院院長瓦赫特（Bob Wachter）在推特發文表示，該院將把新藥留給免疫系統不佳的民眾，例如腎臟移植或癌症患者。紐約州則指出，可能會以黑人和拉美裔民眾為優先，因為這兩類族群礙於醫療資源不公的現象，染病風險較高。

新冠肺炎最主要的重症因子是未接種疫苗，輝瑞的人體試驗正是針對這類族群。如果選擇不接種反而能優先取得新藥，有些人可能會堅

持不打疫苗。然而，在明尼蘇達大學研究新冠療法的醫師波威爾（David Boulware）認為，反疫苗民眾的就醫時機可能太晚，無法及時服用帕克洛維。波威爾在醫院加護病房的病人不是免疫系統異常、但接種過疫苗的民眾，就是就醫時呼吸急促、病況已經緊急的未接種民眾。後者有些人甚至試過偏方或有爭議性的療法，例如服用抗寄生蟲藥伊維菌素（Ivermectin）。

「時間很急迫，只有2天檢測，2天取得藥物，」他說：「如果你覺得疫情是一場騙局，會願意及早檢測嗎？等到你就醫時，身體早就已經發炎生病，到時再吃抗病毒藥的作用不大。」

世界衛生組織（WHO）發表聲明指出，該組織深信「預防勝於治療」，「這類藥物無法取代疫苗」。總部位於日內瓦的WHO也尚未正式將帕克洛維列為推薦藥物，表示將追蹤其是否有副作用。

「大規模使用帕克洛維恐怕是高難度的挑戰，因為民眾必須願意檢測與及早治療，」史丹佛大學醫學院教授薛佛（Robert Shafer）說：「它的影響力恐怕比不上疫苗，而且成本比疫苗高出很多。」

轉變策略

話雖如此，但帕克洛維仍是抗疫措施的重要生力軍。

疫情爆發初期，各個國際組織砸下數10億美元研發疫苗，同時以既有藥物為優先考量，希望從中找到有助於治療新冠肺炎的產品。相較之下，各界對於研發專用化學藥的支持度並不高。「新的抗病毒藥都還沒開始研發，全世界似乎就放棄了，」牛津大學研究人員黛夫特（Annette von Delft）去年在《自然》（Nature）期刊撰文寫道。

黛夫特所服務的「新冠登月」（COVID Moonshot）機構指出，新型抗病毒藥的研發資金難尋。然而，抗病毒藥不乏有成功案例，例如抗HIV藥物與近年的抗C肝病毒藥物。該組織指出，新冠藥物研發動能不足的原因之一在於，醫療主管機關認為從頭研發只是曠日廢時。

確實，研發過程難免會一次又一次從錯中學習。「沒辦法將一個酵素鍵入電腦，要它立刻設計出新藥。電腦可能跑出100個構想，但後續還需要合成，」史丹佛大學研究人員林麥可（Michael Lin；音譯）說。一款新藥的合成過程需要幾週時間，接著還必須研究它有何主要藥性，例如是否由腸道吸收還是在肝臟分解，這些都必須做了動物試驗才知道。

此外，部分大藥廠近幾年已逐漸降低抗病毒藥的研發比重。儘管HIV與C肝藥物交出好成績，但放眼富裕國家，無疫苗可預防、又能讓藥廠賣藥賺

錢的病毒並不多，無怪乎相關學者紛紛覺得職涯前景日益黯淡。伊坎醫學院的懷特即是一例，他說：「大家覺得抗病毒藥已經無利可圖。有段時間留在這一行很辛苦。」

但事實證明，這些化學家有幾招法寶能夠打擊新冠病毒。

新冠病毒將遺傳物質注入細胞，造成細胞複製蛋白質，產生更多病毒，進而導致患者生病。這些病毒蛋白質中，有些是一長串一起產生，就好比一串香腸。化學家鎖定的那個蛋白酶，任務是用特別的分子凹口，將長串「多蛋白」（Polyprotein）切成幾個可運作的部分。

研究人員知道，如果用化學物質堵住那個凹口，而且要牢牢黏住無法脫離，蛋白酶就沒辦法作用，導致病毒複製不了。「要研製出蛋白酶抑制劑，就好像針對某個鎖打鑰匙一樣，」林說：「藥物必須完整貼合那個凹口，讓它使不上力。」

到了2020年中，包括林在內的化學家已陸續提議哪種化學形狀比較適合，但要迅速生產與測試化





學藥，就得靠研發資源豐富的大藥廠出手。輝瑞指出，公司總共合成了800種分子。

篩選出最有機會的幾種後，輝瑞在2020年9月立刻採取行動。當時的藥廠通常只願意投資小量生產，供作測試之用，但歐文希望事先備妥足夠產量，這樣一旦動物試驗成功，便能立即測試在人體。他決定賭上一把，加速生產過程。

到了2020年12月，首批新藥已有一部分送抵位於紐約的懷特。莫德納與輝瑞的疫苗也在這個月核准上市，成為各界焦點，但懷特在實驗室排除其他工作，準備將輝瑞的抗病毒藥用於患有新冠病毒的老鼠。「輝瑞寫信來的時候，我剛好忙的不得了，但雙方開了視訊會議後，我把他們的工作排到第一，」他說。

他試了第一批新藥，結果失敗。第二批就是帕克洛維，效果很好，老鼠體內的病毒量降低1,000倍以上。短短1年內，這款新藥便取得食品藥物管理局的授權。

成本效益高

美國斥資53億美元購買1,000萬份療程的帕克洛維，等於每份療程的藥物約530美元（療程為1天6錠，服藥5天）。義大利、德國與比利時陸續也下了訂單。輝瑞執行長柏爾拉（Albert Bourla）指出，新冠疫苗每劑約30美元，有助於決定這款新藥的價格。

對輝瑞而言，可輕易服用的新冠口服藥有機會成為另一款暢銷藥物。「我們等於拿到獲利門票。新藥能生產多少，就能銷售給各國政府多少，」柏爾拉說：「市場會供不應求，未來幾年預計也是這樣。」

即使每個人的成本約500美元，帕克洛維預計還是划算。倘若輝瑞的實驗數據站得住腳，醫師

開帕克洛維給高風險病患後，每100人可以救回約1人，等於5萬美元救回1條人命。醫學經濟分析師說，帕克洛維甚至可能達到「負成本」，亦即讓病患不必住院，省下每次住院花費數千美元的成本。

抗病毒口服藥有個優勢，那就是不怕未來出現新的變種株，甚至是尚未被人發現的新冠病毒。新冠病毒一再跌破科學家的眼鏡，不斷突變而加速擴散、甚至是躲過免疫力。觀察已獲得授權的新冠抗體藥物，有幾種已經無法對抗Omicron變種病毒，生技藥廠雷傑納隆（Regeneron）的藥物便是其一。

之所以會產生抗藥性，是因為病毒持續轉變「棘突」（Spike），也就是病毒用來進入細胞的分子，這也是疫苗與抗體鎖定攻擊的目標。棘突基因是病毒最外顯的一部分，能夠變形，這或許是冠狀病毒的生存演化策略，藉此適應新的物種，躲避免疫反應。但研究人員認為，新冠病毒再怎麼演化，恐怕也難以抵擋帕克洛維，因為蛋白酶的作用非常專門，即使是關係很遠的病毒，蛋白酶也都極為相似。

帕克洛維會產生抗藥性嗎？是有可能的，因為蛋白酶理論上能夠演化到一定程度，避開藥效。但這樣的變種株可能複製能力不高，無法廣泛散播。「我認為抗藥性的問題不大，」在史丹佛大學建有HIV病毒抗藥性類型資料庫的薛佛說：「蛋白酶變了，對病毒是壞事，」他說，由於療程只有5天，病毒也沒有很多時間演化出抗藥性。

新冠藥物

| 藥廠名稱 | 藥物 | 現況 |
|------------------|----------------------|--------------|
| 吉利德 (Gilead) | 瑞德西韋 | 2020年在美國獲得核准 |
| 默克 (Merck) | 莫納皮拉韋 (Molnupiravir) | 2020年在美國獲得授權 |
| 輝瑞 | 帕克洛維 | 2020年在美國獲得授權 |
| Atea | AT-527 | 測試階段 |
| 鹽野義製藥 (Shionogi) | S-217622 | 進階測試階段 |

正因為蛋白酶基因相對不易變異（即使是同類型病毒也是如此），輝瑞的新藥可能有助於對抗尚未浮出檯面的病毒。輝瑞進行實驗室測試後發現，帕克洛維不但可以阻斷新冠病毒在細胞成長，也能抑制其他6種冠狀病毒，包括：中東呼吸症候群冠狀病毒（MERS）（由駱駝傳染的危險病毒，已有三分之一的患者喪命）、2003年的原始SARS病毒及幾種只會造成感冒的冠狀病毒。

儘管帕克洛維是目前治療新冠肺炎最具潛力的抗病毒藥，但現在已有10幾種抗病毒新藥正在研發當中，次世代新藥的效果甚至可能更好。HIV藥物發展是很好的例子，市面現在有許多有效的HIV藥物，原始的蛋白酶抑制劑已退為二線治療。

其他病毒性疾病的新藥也在醞釀當中。2021年6月，美國終於再度積極聚焦在抗病毒藥，宣布將投入30億美元經費，大規模尋找次世代藥物。約半數經費將興建8到10座抗病毒藥物研究中心，各家中心均會以新冠病毒為主，另可選擇一種病毒（如伊波拉與

普通感冒）進行研究。

「目標在於研發出新藥，在下一場爆發大型公衛危機時就能有現成藥物可用。事實上，我們希望達到很多目標，」也在申請政府經費的馬里蘭大學醫學院冠狀病毒專家傅立曼（Matthew Frieman）說。根據傅立曼的說法，研發用意在於讓冠狀病毒有一天能以綜合抗病毒藥來治療，類似控制HIV病毒的雞尾酒療法。「概念是一樣的。合併愈多藥物，效果愈好，」他說：「這樣能夠抵抗變種病毒，因為病毒可能躲得過一種藥，但躲不過兩種藥。我認為我們需要有一整套鎖定新冠病毒的抗病毒藥。」

未來甚至可能研發出萬能新藥，幾乎可以抵擋所有病毒，像是流感等級的輕微病毒，或是伊波拉等級的嚴重病毒。傅立曼說，他發現有些化合物可能有這樣的效果，因為不必鎖定病毒的某個部分，而是在人體作用。「我們希望能有各種不同的新方法打擊病毒，」他說：「有待大家趕快找到。過去沒有經費，因為沒有人在乎，我覺得現在還只是隔靴搔癢的階段，成長潛力龐大。」■

羅格拉多 (Antonio Regalado) 為《麻省理工科技評論》(MIT Technology Review) 資深生物醫學編輯。

Copyright©2022, Technology Review. All Rights Reserved.