

抗流感病毒製劑

紓伏效[®] 膜衣錠20毫克

XOFLUZA[®] Tablets 20 mg



台灣塩野義製藥

Baloxavir marboxil

本藥須由醫師處方使用

【特殊警語】

投與前應審慎評估使用本藥之必要性。(請參考「2.1適應症相關之使用注意事項」)

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

紓伏效[®]膜衣錠20毫克每一錠中含有Baloxavir marboxil 20 mg。

1.2 賦形劑

Lactose monohydrate、Croscarmellose sodium、Povidone k25、Microcrystalline cellulose、Sodium stearyl fumarate、Hypromellose、Titanium oxide、Talc

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

商品名	紓伏效 [®] 膜衣錠20毫克
性狀與劑型	白色~淡黃白色之橢圓形膜衣錠
外觀	正面
	反面
	側面
大小	長度約 8.5 mm 寬度約 4.4 mm 厚度約 3.40 mm
重量	約 127 mg
識別碼	Ⓢ 772:20

2. 適應症

適用於治療5歲以上且體重20公斤以上病人之A型及B型流行性感冒病毒急性感染。

適用於5歲以上且體重20公斤以上兒童、青少年及成人於密切接觸流感病人後預防流行性感冒。

2.1 適應症相關之使用注意事項

- 2.1.1 臨床上並非每一位A型及B型流感病人皆需要抗病毒製劑，因此投與XOFLUZA前應審慎評估給藥之必要性。
- 2.1.2 XOFLUZA對於需要住院的嚴重流感病人之有效性尚未建立。
- 2.1.3 請注意最新的病毒感受性資訊，以檢討投與XOFLUZA的適當性。
- 2.1.4 XOFLUZA對治療細菌感染無效。(請參考「5.1.2重要基本注意事項」)

3. 用法及用量

3.1 用法用量

治療流感

建議於症狀發生後48小時內單次使用。

暴露後預防流感

建議於密切接觸流感病人後48小時內單次使用。

用量：

體重20公斤以上未滿80公斤的5歲以上兒童、青少年及成人，建議劑量為單次口服投與20 mg錠2錠(Baloxavir marboxil 40 mg)。

體重80公斤以上者，建議劑量為單次口服投與20 mg錠4錠(Baloxavir marboxil 80 mg)。

服藥時，可與或不與食物併服，但應避免和乳製品、高鈣飲品、含多價陽離子緩瀉劑、抗酸劑或口服補充劑(例如：鈣、鐵、鎂、硒或鋅)併服。

3.1.1 用法用量相關之使用注意事項

宜於症狀發生後48小時內使用XOFLUZA。目前尚無資料可證實於症狀發生48小時後使用XOFLUZA之有效性。

4. 禁忌

對本藥中任一成分曾發生過敏症之病人請勿投與。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 下列病人請慎重投與

重度肝功能不全的病人。[尚無重度肝功能不全病人的使用經驗。(請參考「11. 藥物動力學特性」)]

5.1.2 重要基本注意事項

- (1) 罹患流感時，曾有出現異常行為之病例報告，但與是否服用抗流感病毒藥物或服用藥物之種類無關(請參考「8.1臨床重要副作用/不良反應」)。為了防止可能因異常行為所引發的墜落等意外事故，應對病人及其家人說明預防對策：① 病人可能有異常行為。② 居家療養時，至少自發燒起之2天內，監護人等應採取措施以預防墜落等事故。另外，目前已知有關導致墜落等事故的嚴重異常行為，較好發於男性學齡兒童、未成年男性，且經常在發燒後2天內表現出來。
- (2) 嚴重細菌感染時可能以類流感症狀表現，或於流感病毒感染後也可能合併繼發性的細菌感染。故已知細菌感染或懷疑為細菌感染時，請適當地投與抗生素治療。目前XOFLUZA尚未能證實可避免流感病毒感染引起的合併症。(請參考「2.1適應症相關之使用注意事項」)

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

對於孕婦或可能懷孕之婦女，在判斷其於治療上的有益性高於危險性時才可投與。[孕期投藥之相關安全性尚未確立。動物實驗(大鼠、兔子)中，雖認為無致畸胎性，但以高劑量投於兔子時，有流產及頸部贅生肋骨(extra cervical rib)的報告、於大鼠則認為本藥會通過胎盤²⁾、³⁾。]

6.2 哺乳

哺乳婦請於投藥療程中避免母乳哺餵。[尚未確立本藥是否會分泌至人類乳汁，但大鼠的研究中有本藥分泌至乳汁的報告³⁾。]

6.4 小兒

- (1) 低體重出生兒、新生兒及未滿1歲嬰兒之投藥安全性尚未確立。〔無臨床使用經驗〕
- (2) 5歲以上12歲以下且體重20公斤以上之兒童的使用療效及安全性主要來自隨機分配、雙盲的臨床試驗。(請參考「12.臨床試驗資料」)
- (3) 12歲以上，體重至少40公斤之兒童及青少年的使用療效及安全性主要來自一個隨機分配、雙盲、平行設計之臨床試驗。(請參考「12.臨床試驗資料」)

6.5 老年人

因一般老年人之生理功能下降，在投藥時應同時充分觀察病人狀況。

6.6 肝功能不全

輕度(Child-Pugh分類A)至中度(Child-Pugh分類B)的肝功能不全病人無需調整劑量。尚無重度肝功能不全病人投與本藥後之藥物動力學資料。(請參考「11.藥物動力學特性」)

6.7 腎功能不全

輕度或中度腎功能不全($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$)的病人，不需要調整劑量。目前尚無重度腎功能不全病人($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$)投與本藥後之藥物動力學資料。(請參考「11.藥物動力學特性」)

7. 交互作用

7.1 體外試驗

依據體外試驗結果，baloxavir marboxil為CYP2B6、CYP2C8、CYP3A的濃度依賴性弱抑制劑，baloxavir marboxil活性物則為CYP2B6、CYP3A濃度依賴性的弱抑制劑⁽⁴⁾。此外，baloxavir marboxil會抑制P-glycoprotein、baloxavir marboxil活性物則會抑制P-glycoprotein及BCRP。Baloxavir marboxil及其活性物為P-glycoprotein的受質⁽⁵⁾。

7.2 臨床試驗

Baloxavir marboxil及其活性代謝物baloxavir，對cytochrome P450 (CYP enzymes)受質、抑制劑或誘導劑、UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 酵素、Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)、或小腸、腎臟或肝臟轉運蛋白(transporters)受質或抑制劑之間沒有臨床顯著藥物交互作用⁽⁶⁾。以健康成人為對象探討藥物交互作用。併用藥對baloxavir marboxil活性物的藥物動力學之影響如表7-1，baloxavir marboxil對併用藥的藥物動力學之影響如表7-2所示⁽⁶⁾。

表7-1 併用藥對baloxavir marboxil活性物的藥物動力學之影響

併用藥	用法·用量		案例數	Baloxavir marboxil活性物的藥物動力學參數之比 [90%信賴區間] (併用投與/單獨投與)	
	併用藥	本藥		C_{\max}	$AUC_{0-\infty}$
Itraconazole (P-glycoprotein 抑制劑)	200 mg ^{*1} 1日1次	20 mg ^{*1} 單次	12	1.33 [1.14, 1.55]	1.23 [1.09, 1.38]
Probenecid (UGT抑制劑)	500 mg ^{*2} 1日2次	80 mg ^{*2} 單次	12	0.79 [0.65, 0.96]	0.75 [0.66, 0.86]

*1：以1日1次itraconazole 200 mg (第1日投與2次)連續19日重複投與，於投藥第5日時以單次空腹投與baloxavir marboxil 20 mg之方式併用之。

*2：以1日2次probenecid 500 mg連續18日重複投與，於投藥第4日時以單次空腹投與baloxavir marboxil 80 mg之方式併用之。

表7-2 Baloxavir marboxil對併用藥的藥物動力學之影響

併用藥	用法·用量		案例數	併用藥的藥物動力學參數之比 [90%信賴區間] (併用投與/單獨投與)	
	併用藥	本藥		C_{\max}	$AUC_{0-\infty}$
Midazolam (CYP3A受質)	5 mg 單次	40 mg 單次	12	1.00 [0.92, 1.09]	0.99 [0.94, 1.04]
Digoxin (P-glycoprotein 受質)	0.25 mg 單次	80 mg 單次	12	1.00 [0.81, 1.23]	0.86 [0.73, 1.01]
Rosuvastatin (BCRP受質)	10 mg 單次	80 mg 單次	12	0.82 [0.69, 0.98]	0.83 [0.72, 0.96]

7.3 與多價陽離子(Polyvalent Cations)的潛在交互作用

Baloxavir marboxil活性物可能會與食物或藥物中的多價陽離子(例如：鈣、鋁或鎂)形成螯合物。猴子試驗觀察到本藥與鈣、鋁、鎂或鐵併服後，baloxavir marboxil活性物之暴露量顯著降低。目前尚未於人體進行相關的試驗。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

- (1) 過敏性反應(頻率不明)：過敏性反應可能發生。若觀察到異常情形時，應做適當處理。
- (2) 異常行為(頻率不明)：雖然因果關係未知，但罹患流感或給予其他抗流感藥物後，曾經通報出現異常行為的事件。以非高風險群之成人及12歲以上兒童所執行之臨床試驗，使用XOFLUZA組未觀察到上述不良事件。(請參考「5.1.2重要基本注意事項」)

8.2 臨床試驗經驗

- (1) 以成人及12歲以上兒童為臨床試驗之安全性評估對象共910例，包含834例成人及76例青少年。藥物不良反應共49例(5.4%)，最主要為腹瀉12例(1.3%)。臨床檢查值異常的不良反應主要為ALT (GPT) 上升，發生8例(0.9%)。以1歲以上未滿12歲兒童為臨床試驗之安全性評估對象共107例，藥物不良反應共4例(3.8%)，主要為腹瀉2例(1.9%)。(小於5歲且體重小於20公斤之兒童使用的療效及安全性尚未被確立)於暴露後預防流感試驗之安全性評估對象共374例，由試驗主持人通報的藥物不良反應為XOFLUZA組7例(1.9%)，安慰劑組6例(1.6%)。整體而言，最常被通報的不良反應為噁心2例(0.5%)，來自XOFLUZA治療組⁽⁷⁾。

其他不良反應

種類	頻率	1%以上	未滿1%	頻率不明
過敏反應			蕁麻疹	血管性水腫
神經、精神系統			頭痛、味覺障礙、嗅覺異常	
消化系統		腹瀉	噁心、嘔吐	
其他			ALT上升、AST上升	

ALT : Alanine aminotransferase, AST : Aspartate aminotransferase

於疾病管制單位認可為流感併發症之高風險族群的成人及12歲以上兒童，作為臨床試驗之安全性評估對象共730例^(註)，藥物不良反應共41例(5.6%)，主要為噁心16例(2.2%)及腹瀉9例(1.2%)。

註：該試驗納入65歲(含)以上，或具有合併症(氣喘、慢性肺部疾病、心臟病(如心衰竭)、免疫不全、內分泌疾病(如糖尿病)、神經性疾病、肥胖($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$))之病人等^(1, 8)。

- (2) 一項活性對照、雙盲的臨床試驗(CP40563)中，共有79名5至<12歲兒童依體重接受了建議劑量的XOFLUZA⁽¹³⁾。最常被通報的不良事件($\geq 5\%$)為嘔吐(5%)及腹瀉(5%)。在這個試驗中接受活性對照藥物oseltamivir的兒童，通報不良事件——嘔吐的比例為18%。

9. 過量

在臨床試驗與上市後經驗曾有用藥過量的報告。在服藥過量之多數案例中，並未觀察到不良事件。儘管曾在為數有限的過量案例觀察到不良事件，但仍不足以確認服藥過量後會出現哪些症狀。XOFLUZA目前無特定解毒劑，如服藥過量時，請依照病人徵象與症狀進行標準支持性療法。由於本藥具高血清蛋白結合性，故無法以透析方式移除。

10. 藥理特性

ATC Code : J05AX25

10.1 作用機轉

Baloxavir marboxil活性物選擇性抑制A型及B型流感病毒之CAP依存性內切酶(Cap-Dependent Endonuclease)。CAP依存性內切酶為一種能夠識別並切斷宿主細胞mRNA前驅物，從而產生病毒mRNA合成必需之引子(primer)的RNA片段之酵素。Baloxavir marboxil活性物，抑制CAP

依存性內切酶，進而阻斷病毒mRNA合成，以達到抑制病毒增殖作用⁹⁾。

(1) 體外(in vitro)抑制病毒增殖效果

對於被A型及B型流感病毒的實驗室株或臨床分離株(包含對神經胺酶抑制劑敏感度低的NA/H274Y變異株)感染的MDCK細胞(源自犬類腎臟之細胞株)，baloxavir marboxil活性物顯示其具有抑制病毒增殖之效果。〔關於抑制病毒力價的9/10之有效濃度(EC90)，A型為0.46~0.98 nmol/L，B型為2.21~6.48 nmol/L〕

此外，亦對於被H5N1及H7N9亞型的禽流感(包含對神經胺酶抑制劑敏感度低的NA/H274Y、NA/R292K變異株)感染的MDCK細胞有效⁹⁾。(EC90為0.80~3.16 nmol/L)

(2) 體內(in vivo)抗病毒作用

對於感染A型及B型流感病毒實驗室株或臨床分離株(包含對神經胺酶抑制劑敏感度低的NA/H274Y變異株)之小鼠模式中，投與baloxavir marboxil之次日發現小鼠肺內病毒力價降低，並具劑量依存性¹⁰⁾。此效果亦在感染A型流感病毒之免疫抑制小鼠模式¹¹⁾，及感染禽流感病毒株(H5N1、H7N9)之小鼠模式中確立¹⁰⁾。

另外，感染A型及B型流感病毒株或禽流感病毒株(H5N1、H7N9)的小鼠致死模式中，投與baloxavir marboxil後死亡率獲得改善¹⁰⁾。而此治療效果，在感染A型流感病毒之小鼠模式中，即使延遲治療(感染病毒24~96小時後開始投藥)亦確立¹¹⁾。

對於感染A型流感病毒株的雪貂模式中，投與baloxavir marboxil之次日發現其降低了鼻腔清洗液內的病毒力價，也抑制了體溫上升狀況¹²⁾。

10.2 藥效藥理特性

10.2.1 感受性

臨床試驗

以未滿12歲的兒童病人為對象之日本第三期臨床試驗，投與本藥之病人群內，分析投藥前後之鹼基序列之77例中發現到18例(皆為感染A型流感病毒者) baloxavir marboxil結合位置之聚合酶酸性蛋白質(polymerase acidic protein)之胺基酸I38突變。

以流感併發症高風險病人為對象之多國多中心第三期臨床試驗發現，290例有15例治療後發現的(treatment-emergent)胺基酸I38突變(其中14例為A型流感病毒，1例為B型流感病毒)。

以成人及12歲以上兒童病人為對象之多國多中心第三期臨床試驗中，投與本藥之病人群內，分析投藥前後之鹼基序列之370例中發現到36例(皆為感染A/H3型流感病毒者)治療後發現的(treatment-emergent)胺基酸I38突變，其中1例為重複感染A型及B型流感病毒，兩型皆發現胺基酸I38突變。

在兒童病人的第三期臨床試驗(CP40563)中，XOFLUZA治療組57名流感感染病人中有11名(19.3%)檢測到PA/I38T/M/S¹³⁾。另外，任一臨床試驗中，檢測出胺基酸I38突變之病人族群內，投與本藥第3日後發現到短暫性病毒力價上升。除此之外，以成人及12歲以上兒童患者為對象之多國多中心第三期臨床試驗中，投與本藥病人有無胺基酸I38突變之於病毒力價變化如圖10-1所示¹⁴⁾。

於暴露後預防流感試驗中，投與本藥之374例內發現到10例治療相關的PA/I38T/M突變。

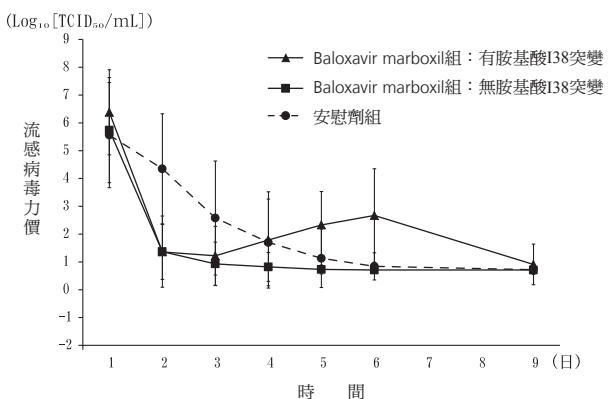


圖10-1 多國多中心第三期臨床試驗中，聚合酶酸性蛋白質之胺基酸I38有無突變之病毒力價變化圖(平均值±標準差)

非臨床試驗

以A型及B型流感病毒實驗室分離株進行體外感受性分離試驗，與母株相比，於A型病毒株中可發現對baloxavir marboxil活性物的感受性最大降低約100倍，而此病毒株，觀察到具有胺基酸I38T突變。此外，具I38T胺基酸變異之病毒株在培養細胞中顯示其增殖能力下降。另一方面，B型病毒株中，未分離出胺基酸變異株¹⁵⁾。

另外，以反向遺傳學法(reverse genetics)而得之重組A型流感病毒株進行體外試驗發現，具有胺基酸I38突變者，對於baloxavir marboxil活性物的感受性最大降低約50倍¹⁴⁾。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性

未進行本藥的致癌性試驗。

10.3.2 突變性

在細菌回復突變試驗(bacterial reverse mutation test)中發現，baloxavir marboxil及其活性物baloxavir之試驗結果皆為陰性；以培養的哺乳動物細胞中進行微核試驗(Micronucleus test)時，於啮齒類動物的微核分析試驗中發現，baloxavir marboxil亦為陰性。

10.3.3 生殖力影響

提高本藥口服劑量至1000 mg/kg/day時，相當於人體曝藥量AUC_{0-24hr}的5倍，並未發現對雄性及雌性大鼠生育力之影響。

10.3.4 生殖發育毒性

本藥未見大鼠或兔子之致畸胎作用。在胚胎發育試驗中顯示，於孕期第6至17天口服給與大鼠每日劑量，其最高劑量為1000 mg/kg/day時(若基於AUC_{0-24hr}換算，此劑量相當於人體曝藥量的5倍)，於大鼠母體或胎兒未見影響。在兔子試驗中發現，劑量為1000 mg/kg/day時(依臨床建議最大用量(MRHD) 40 mg之AUC_{0-24hr}換算，此劑量相當於人體曝藥量的12倍)，19例中曾有2次流產，並增加新生兒骨骼變異(頸部肋骨)之機率但無畸胎。這種微小骨骼變異會在相鄰頸椎的生長過程中被重新吸收。在100 mg/kg/day下(若基於AUC_{0-24hr}換算，此劑量相當於人體曝藥量的7倍)，未發生藥物不良反應。在大鼠的產前和產後的試驗中，在最高劑量1000 mg/kg/day下(若基於AUC_{0-24hr}換算，此劑量相當於人體曝藥量的5倍)，大鼠母體或幼鼠未發生藥物不良反應。

10.3.5 其他

在大鼠投與本藥後發現，雖有凝血酶原時間(prothrombin time; PT)和活化部分凝血活酶時間(activated partial thromboplastin time; APTT)延長，但與維他命K併用時則未發現PT及APTT延長之現象¹⁶⁾

基於安全性藥理傳統試驗、單次和重複劑量毒性試驗，臨床前數據顯示本藥對人體並無特殊危害。

11. 藥物動力學特性

11.1 血中濃度

Baloxavir marboxil會被小腸、血液、肝臟的酯酶(esterase)迅速水解為baloxavir marboxil活性物，故血漿中幾乎無法檢測到baloxavir marboxil¹⁷⁾。

11.1.1 健康成人

健康成年男性，空腹時(14例)或正常飲食後(14例)，單次口服投與40 mg baloxavir marboxil後，baloxavir marboxil活性物的藥物動力學參數如表11-1，平均血中濃度經時變化如圖11-1所示。與空腹時投藥相比，餐後投藥之C_{max}降低48%、AUC降低36%，而兩者的T_{max}中位數皆為4小時¹⁷⁾。

表11-1 單次口服投與時，baloxavir marboxil活性物的藥物動力學參數

投與量	用餐狀況	案例數	C _{max} ^{※1} (ng/mL)	T _{max} ^{※2} (hr)	AUC _{0-inf} ^{※1} (ng·hr/mL)	T _{1/2,z} ^{※1} (hr)
40 mg	空腹	14	133±26.3	4 (3-5)	7206±1325	95.8±18.2
40 mg	餐後	14	72.5±28.3	4 (0.5-5)	4846±1814	99.6±19.6

※1 平均值±標準差

※2 中位數(最小值-最大值)

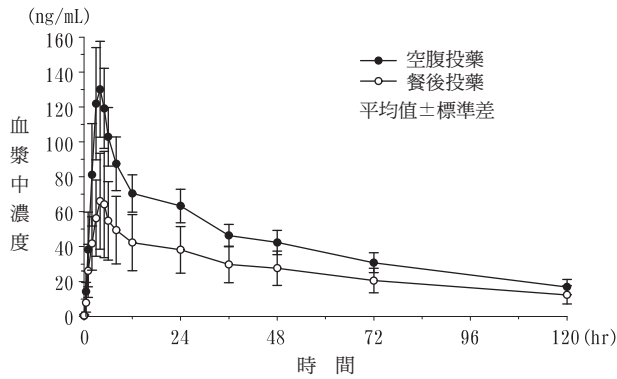


圖11-1 單次口服投與時，baloxavir marboxil活性物的平均血中濃度經時變化圖

11.1.2 未滿65歲之成人及12歲以上兒童病人

自12歲以上未滿65歲的病人及健康成人1109例中所得之baloxavir marboxil活性物的血中濃度(共8310個採血點)進行族群藥物動力學分析。以此族群藥物動力學分析結果為依據，對多國多中心第三期臨床試驗中(體重未達80公斤者投與40 mg、80公斤以上者投與80 mg) 343例日本人病人的藥物動力學參數進行估算，其估計值如表11-2所示¹⁷⁾。

表11-2 未滿65歲之成人病人及12歲以上兒童病人的baloxavir marboxil活性物的藥物動力學參數估計值

投與量(體重)	案例數	體重 ^{※1} (kg)	C _{max} ^{※2} (ng/mL)	AUC _{0-inf} ^{※2} (ng • hr/mL)
40 mg (未達80 kg)	309	59.1±9.62	102 (23.9-244)	6598 (2186-14690)
80 mg (80 kg以上)	34	88.8±7.64	126 (33.3-243)	9949 (4122-18330)

※1：平均值±標準差

※2：貝氏(Bayesian)估計平均值(最小值-最大值)

11.1.3 5歲以上未滿12歲之兒童病人

表11-3顯示5歲以上未滿12歲且體重20公斤以上未滿40公斤的亞洲兒童族群模擬投與40 mg baloxavir之藥物動力學參數估計值。

表11-3 5歲以上未滿12歲且體重20公斤以上未滿40公斤的亞洲兒童以40 mg劑量模擬的藥物動力學參數

藥物動力學參數	平均值	SD	第5百分位數	中位數	第95百分位數
C _{max} (ng/mL)	152	78.1	63.0	136	300
AUC _{0-inf} (ng•hr/mL)	10570	5312	4367	9453	20440
C ₂₄ (ng/mL)	109	54.9	46.1	96.6	212
C ₇₂ (ng/mL)	44.8	22.0	19.3	40.3	85.6

SD：標準差

11.1.4 老年人病人

以族群藥物動力學分析結果為依據，多國多中心第三期臨床試驗(體重未達80公斤者投與40 mg、80公斤以上者投與80 mg)之65歲以上日本人病人58例，屬流感併發症高風險群，其藥物動力學參數估計值如表11-4所示。

表11-4 老年人病人的baloxavir marboxil活性物的藥物動力學參數估計值

投與量(體重)	案例數	體重 ^{※1} (kg)	C _{max} ^{※2} (ng/mL)	AUC _{0-inf} ^{※2} (ng • hr/mL)
40 mg (未滿80 kg)	52	60.3±10.7	110 (24.8-355)	6852 (2379-15340)
80 mg (80 kg以上)	6	85.3±4.17	136 (40.5-204)	10420 (4804-15610)

※1：平均值±標準差

※2：貝氏(Bayesian)估計平均值(最小值-最大值)

11.2 肝功能不全病人

對8位中度肝功能不全病人(Child-Pugh分類B)及8位肝功能正常者，空腹單次口服投與40 mg baloxavir marboxil後，中度肝功能不全病人的C_{max}及AUC_{0-inf}是肝功能正常者的0.8倍及1.1倍¹⁷⁾。輕度(Child-Pugh分類A)至中度(Child-Pugh分類B)的肝功能不全病人無需調整劑量。目前尚無重度肝功能不全病人投與本藥後的藥物動力學資料。

11.3 腎功能不全病人

尚未進行具體臨床試驗以評估baloxavir marboxil及其活性物在腎功能不全病人之藥物動力學。根據族群藥物動力學分析，未觀察到腎功能不全對baloxavir marboxil活性物的藥物動力學具有臨床意義的影響。輕度或中度腎功能不全(CrCl ≥30 mL/min)的病人，不需要調整劑量。目前尚無重度腎功能不全病人(CrCl <30 mL/min)投與本藥後的藥物動力學資料。

11.4 分布

Baloxavir marboxil活性物的人類血清蛋白結合率為92.9~93.9%，人類血球移行率為48.5~54.4%¹⁸⁾。

11.5 代謝

(1) 6位健康成年男性空腹單次口服投與40 mg [¹⁴C]-baloxavir marboxil，其血漿內主要檢測出baloxavir marboxil活性物，其他為baloxavir marboxil活性物之glucuronide結合物及氧化物¹⁷⁾。

(2) 體外代謝試驗結果推論，baloxavir marboxil活性物經UGT1A3代謝為glucuronide conjugates，經CYP3A代謝為sulfoxide代謝物¹⁹⁾。

11.6 排泄

6位健康成年男性空腹單次口服投與40 mg [¹⁴C]-baloxavir marboxil，80%及14.7%的放射物分別經由糞便及尿液排泄。

Baloxavir marboxil活性物在尿液內約占投與劑量之3.28%¹⁷⁾。

12. 臨床試驗資料

<治療流感>

12.1 未滿65歲之成人及12歲以上兒童為對象之多國多中心第三期臨床試驗

以探討藥物有效性及安全性為目的，於感染流感病毒之12歲以上、未滿65歲之病人687例為對象、進行單次口服投與本藥(baloxavir marboxil 40 mg或80 mg)或安慰劑(placebo)之隨機分配、雙盲、平行設計之臨床試驗，其結果如表12-1及圖12-1所示，證實本藥相對於安慰劑組具有優越性²⁰⁾。

表12-1 多國多中心第三期臨床試驗中流感症狀持續時間^{※1}

分組	案例數 ^{※2}	中位數(hr) [95%信賴區間]	p值 ^{※3}
Baloxavir marboxil組	455	53.7 [49.5, 58.5]	P<0.0001
安慰劑組	230	80.2 [72.6, 87.1]	

※1：流感各種症狀(咳嗽、喉嚨痛、頭痛、鼻塞、發燒或畏寒、肌肉或關節疼痛、疲勞感)之所有症狀皆恢復至「無」或「輕微」的所需時間，但其前提為流感症狀消失至少持續21.5小時以上

※2：遺漏例排除(Baloxavir marboxil組1例、Placebo組1例)

※3：generalized Wilcoxon test，以流感7種症狀合計總分(11分以下，12分以上)及區域(日本/亞洲，其他國家/區域)分層統計。

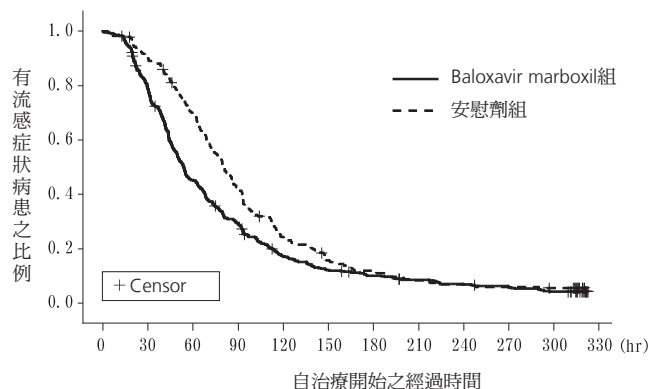


圖12-1 多國多中心第三期臨床試驗之Kaplan-Meier曲線

12.2 5歲以上未滿12歲兒童病人之臨床試驗

試驗CP40563以評估藥物的安全性、有效性和藥物動力學為目的，以有類流感症狀的兒童病人為對象(包括5歲以上未滿12歲之兒童)，進行單次口服投與本藥(baloxavir marboxil)或oseltamivir的一項隨機、雙盲、多中心的活性對照研究。

共118例5歲以上未滿12歲的病人經由隨機分配並根據體重接受單次口服投與本藥(N=79)(體重<20 kg病人其投與劑量為2 mg/kg，體重≥20 kg病人其投與劑量為40 mg)或接受oseltamivir (N=39)投與5天(劑量依體重而定)。此試驗主要目的為比較單次口服投與本藥，及每日兩次投與五天oseltamivir的安全性。次要療效指標包括流感症狀緩解所需時間，定義為滿足以下所有條件至少21.5小時的所需時間：受試者的咳嗽和鼻部症狀經照護者評估為沒有問題或輕微問題、受試者恢復正常的日常活動，且受試者沒有發燒(耳溫≤37.2°C)。分配到Baloxavir marboxil組的5歲以上未滿12歲的病人在流感症狀緩解所需時間的中位數為138小時(95%信賴區間：117, 163)，分配到oseltamivir組的5歲以上未滿12歲的病人則為126小時(95%信賴區間：96, 166)¹³⁾。

12.3 以流感併發症高風險病人為對象之多國多中心第三期臨床試驗以探討藥物有效性及安全性為目的，於12歲以上、屬於流感併發症高風險病人^{註1} 774例為對象，進行單次口服投與本藥(baloxavir marboxil 40 mg或80 mg)或安慰劑(placebo)之隨機分配、雙盲、平行設計之臨床試驗，其結果如表12-2及圖12-2所示，證實本藥相對於安慰劑組具有優越性⁸⁾。

表12-2 多國多中心第三期臨床試驗(於流感併發症高風險病人^{註2)}之流感症狀緩解所需時間^{註1}

分組	案例數 ^{註3}	中位數(hr) [95%信賴區間]	p值 ^{註4}
Baloxavir marboxil組	385	73.2 [67.2, 85.1]	P<0.0001
安慰劑組	385	102.3 [92.7, 113.1]	

※1：流感造成的新症狀(咳嗽、喉嚨痛、頭痛、鼻塞、發燒或畏寒、肌肉或關節疼痛、疲勞感)改善至「無」或「輕微」的所需時間；若感染前因本身疾患(例如慢性肺病)已有上述流感症狀，未惡化者應維持基礎值時的嚴重度，惡化者應改善至少1分時，才視為症狀緩解。其前提為流感症狀緩解至少持續21.5小時以上。

※2：包含65歲(含)以上，或氣喘、慢性肺部疾病、心臟病(如心衰竭)、免疫不全、內分泌疾病(如糖尿病)、神經性疾病、肥胖(BMI ≥40 kg/m²)之病人。

※3：遺漏例排除(Baloxavir marboxil組3例、Placebo組1例)。

※4：generalized Wilcoxon test，以流感7種症狀合計總分(14分以下，15分以上)、預先存在或惡化的疾病(是或否)及區域(日本/亞洲，其他國家/區域)分層統計。

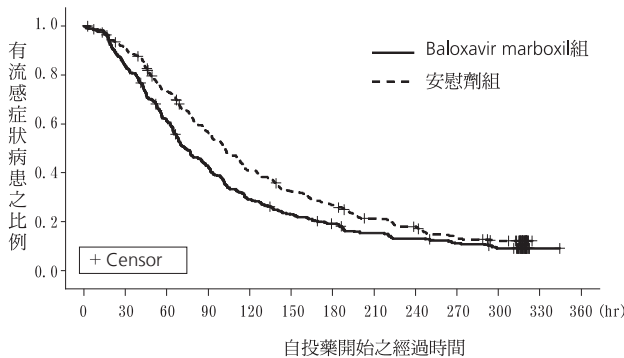


圖12-2 多國多中心第三期臨床試驗(於流感併發症高風險病人)症狀緩解所需時間之Kaplan-Meier曲線

<預防流感>

12.4. 以暴露後預防流感者為對象之日本多中心第三期臨床試驗

本試驗是一個第三期、隨機、雙盲、多中心、具安慰劑對照組之臨床試驗。以與感染流感的指標病人(influenza-infected index patients)之同住成員為對象，和安慰劑組相比，評估單次口服本藥預防流感

之有效性。感染流感的指標病人需在簽署受試者同意書前48小時以內出現症狀，而受試者需與感染流感的指標病人同住大於48小時。總數749例，於第1天隨機分配於Baloxavir marboxil組(依體重及年齡投藥)或安慰劑組。12歲以上病人，依其體重投與本藥40 mg或80 mg (40公斤以上未滿80公斤、80公斤以上)。未滿12歲病人則依照體重給藥。在本試驗中感染流感的指標病人，其主要流感病毒株為A/H3NX (48.4%、48.8%)、A/H1N1 pdm (47.1%、48.0%)，其次為B (0.5%、0.8%)。主要療效指標為第1天到第10天內、與流感病人同住者被流感病毒感染，並出現發燒及至少一種呼吸道症狀的比例。流感病毒陽性係以RT-PCR判定；發燒定義為體溫(腋溫)37.5°C以上；呼吸道症狀定義則為受試者日誌中「咳嗽」或「流鼻涕/鼻塞」為「2：中度」或「3：重度」以上。

結果顯示，Baloxavir marboxil組具統計意義地減少經實驗室檢測確定之流感受試者比例，自安慰劑組13.6%減少至baloxavir marboxil組1.9% (見表12-3)⁷⁾。

表12-3 日本第三期臨床試驗之出現發燒及至少一種呼吸道症狀之流感病毒陽性受試者比例

出現發燒及至少一種呼吸道症狀之流感病毒陽性受試者比例(%)			
Baloxavir marboxil組 (95%信賴區間) N=374	安慰劑組 (95%信賴區間) N=375	調整風險比 (95%信賴區間)	p值
1.9 (0.8, 3.8)	13.6 (10.3, 17.5)	0.14 (0.06, 0.30)	<0.0001

將主要療效指標按年齡進行次族群分析後顯示，在第1天到第10天內，有流感症狀的流感病毒陽性者(RT-PCR陽性)中，12歲以上族群亦然(1.3% vs. 13.2%，調整風險比：0.10 [95%信賴區間：0.04, 0.28])⁷⁾。

本試驗中≥5歲受試者的平均年齡為35歲；年齡在5歲至<12歲之間108人(15%)，年齡在≥12歲至<18歲之間33人(5%)，年齡在18歲至<65歲之間551人(77%)，年齡在≥65歲23人(3%)。所有受試者都是亞洲人，80%是女性，20%是男性。

在參加本試驗的108名5歲以上未滿12歲兒童病人中，有57名接受本藥和51名接受安慰劑。在這個年齡組中，有實驗室確診臨床流感的病人比例在baloxavir marboxil組為4%，安慰劑組為14%。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

紓伏效[®] 膜衣錠20 mg：PTP 10錠(10錠x1)

13.2 效期

標示於外盒上

13.3 儲存條件

25°C以下保存。

14. 病人使用須知

藥物交付時：請指導病人如何自PTP鋁箔包裝取出本藥。(報告指出，如誤食PTP鋁箔片，可能使其尖端銳刺入食道黏膜、甚而引起穿孔導致縱膈腔炎等嚴重併發症)。

15. 其他

15.1 有效成分的物理化學性質

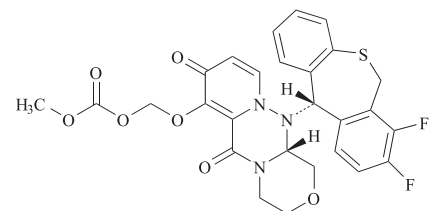
一般名：baloxavir marboxil

化學名：({(12aR)-12-[(11S)-7,8-Difluoro-6,11-dihydrodibenzo[*b,e*]thiepin-11-yl]-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pyrido[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl]oxy)methyl methyl carbonate

分子式：C₂₇H₂₃F₂N₃O₇S

分子量：571.55

化學結構式：



性狀：白色~淡黃白色粉末。

易溶於二甲基亞砒(DMSO)，略溶於乙腈，難溶於甲醇、乙醇(95%)，幾乎不溶於水。

熔點：約228°C (分解)

分配係數：log P=2.26 [1-octanol /水]

15.2 主要文獻

[文獻請求編號]

- 1) 疾病管制與預防中心(CDC)：流感併發症高風險病人
(http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm最後確認日：2020年11月6日)
- 2) 內部資料(Baloxavir marboxil之生殖毒性試驗) [201800035]
- 3) 內部資料(大鼠組織分布及乳汁分泌性) [201800028]
- 4) 內部資料(使用人類代謝酵素之體外藥物交互作用) [201800025]
- 5) 內部資料(使用人類轉運蛋白之體外藥物交互作用) [201800026]
- 6) 內部資料(Baloxavir marboxil之藥物交互作用) [201800013]
- 7) 內部資料(暴露後預防流感病毒感染試驗)(2020/11/27承認、申請資料概要2.7.6.1) [202000356]
- 8) 內部資料(以流感併發症高風險病人為對象之多國多中心第三期臨床試驗) [201800479]
- 9) 內部資料(Baloxavir marboxil活性物之效果驗證試驗(體外)) [201800018]
- 10) 內部資料(Baloxavir marboxil之抑制流感病毒增殖作用及治療效果(小鼠)) [201800019]
- 11) 內部資料(Baloxavir marboxil之其他治療效果(小鼠)) [201800021]
- 12) 內部資料(Baloxavir marboxil對於A型流感病毒感染的雪貂之治療效果) [201800020]
- 13) 內部資料 CP40563; A Phase 3 randomized, double-blind, active-controlled study to evaluate the safety, efficacy, and pharmacokinetics of single oral dose of XOFLUZA compared with oseltamivir in otherwise healthy pediatric patients with influenza-like symptoms.
- 14) 內部資料(Baloxavir marboxil之病毒藥物敏感性) [201800023]
- 15) 內部資料(使用實驗室分離株之體外感受性測試) [201800022]
- 16) 內部資料(PT及APTT延長之原因確認試驗) [201800037]
- 17) 內部資料(Baloxavir marboxil之藥物動力學) [201800012]
- 18) 內部資料(Baloxavir marboxil活性物的體外血清蛋白結合及血球移行性) [201800027]
- 19) 內部資料(體外代謝試驗) [201800029]
- 20) 內部資料(以成人及青少年病人為對象之第三期安慰劑及藥物對照試驗) [201800011]

製造廠：Shionogi Pharma Co., Ltd. Settsu Plant

廠 址：5-1, Mishima 2-chome, Settsu, Osaka 566-0022, Japan

藥 商：台灣塩野義製藥股份有限公司

地 址：台北市南京東路二段2號4樓

電 話：02-25516336