


抗流感病毒製劑

# 紓伏效<sup>®</sup> 膜衣錠20毫克

## XOFLUZA<sup>®</sup> Tablets 20 mg

### Baloxavir marboxil

 塩野義製藥

#### 【警告】

投與前應審慎評估使用本藥之必要性。〔請參考「適應症相關之使用注意事項」〕

#### 【禁忌（下列病患請勿投與）】




對本藥中任一成分曾發生過敏症之病患。

#### 【組成與性狀】

##### 1. 組成

商品名	紓伏效 <sup>®</sup> 膜衣錠20毫克
成分與含量 (每1錠)	Baloxavir marboxil 20 mg
賦形劑	Lactose monohydrate、Croscarmellose sodium、 Povidone k25、Microcrystalline cellulose、Sodium stearyl fumarate、Hypromellose、Titanium oxide、Talc

##### 2. 性狀

商品名	紓伏效 <sup>®</sup> 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

#### 【適應症】

XOFLUZA適用於治療成人及12歲以上兒童之A型及B型流行性感冒病毒急性感染。

#### <適應症相關之使用注意事項>

1. 臨床上並非每一位A型及B型流感病患皆需要抗病毒製劑，因此投與XOFLUZA前應審慎評估給藥之必要性。
2. XOFLUZA用於流感預防性投藥之有效性及安全性尚未確立。
3. XOFLUZA對於需要住院的嚴重流感病患之有效性尚未建立。
4. 請注意最新的病毒抗藥性資訊，以檢討投與XOFLUZA的適當性。
5. XOFLUZA對治療細菌感染無效。〔請參考「重要基本注意事項」〕

#### 【用法用量】

本藥須由醫師處方使用。

體重40至80公斤的成人及12歲以上兒童，建議劑量為單次口服投與20 mg錠2錠(Baloxavir marboxil 40 mg)；體重80公斤以上病患則為單次口服投與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。

#### <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現48小時後使用XOFLUZA之有效性。

#### 【使用注意事項】

##### 1. 下列病患請慎重投與

重度肝功能不全的病患。〔尚無重度肝功能不全病患的使用經驗。請參考【藥物動力學】〕

##### 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「重大副作用」〕為了防止其因異常行為所引發的墜落等意外事故，應對病患及其家人說明預防對策：① 可能有異常行為。② 居家治療時，至少自發燒起之2天內，監護人等應採取措施以預防摔倒等事故。另外，目前已知有關導致摔倒等事故的嚴重異常行為，好發於學齡兒童、未成年男性，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「適應症相關之使用注意事項」〕

##### 3. 不良反應

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12歲兒童使用的療效及安全性尚未被確立)

##### (1) 臨床上顯著的不良反應

- 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「重要基本注意事項」〕

## (2) 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(BMI ≥40 kg/m<sup>2</sup>))之病患等<sup>1)2)</sup>。

## 4. 老年人的投與

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患狀況。

## 5. 孕婦、產婦、哺乳婦的投與

(1) 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<sup>3)4)</sup>。〕

(2) 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<sup>4)</sup>。〕

## 6. 兒童的投與

- (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) 目前臨床試驗資訊尚不足以確立小於12歲兒童使用XOFLUZA的安全性及臨床效益。
- (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【臨床試驗】〕。

## 7. 肝功能不全

輕度(Child-Pugh分類A)至中度(Child-Pugh分類B)的肝功能不全病患無需調整劑量。尚無重度肝功能不全病患投與本藥後之藥物動力學資料。

## 8. 腎功能不全

輕度或中度腎功能不全(CrCl ≥30 mL/min)的患者，不需要調整劑量。目前尚無重度腎功能不全病患(CrCl <30 mL/min)投與本藥後的藥物動力學資料〔請參考【藥物動力學】〕

## 9. 過量

目前尚無本藥過量投與的資料，發生不良反應時，請依其症狀進行適當處置。

## 10. 使用上注意事項

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

## 11. 其他注意事項

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<sup>5)</sup>。

## 【藥物動力學】

### 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 marboxil<sup>6)</sup>。

## (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1，平均血中濃度經時變化如圖1所示。與空腹時投藥相比，餐後投藥之C<sub>max</sub>降低48%、AUC降低36%，而兩者的T<sub>max</sub>中位數皆為4小時<sup>6)</sup>。

表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 <sub>max</sub> <sup>※1</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>※2</sup> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>※1</sup> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2,z</sub> <sup>※1</sup> (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)

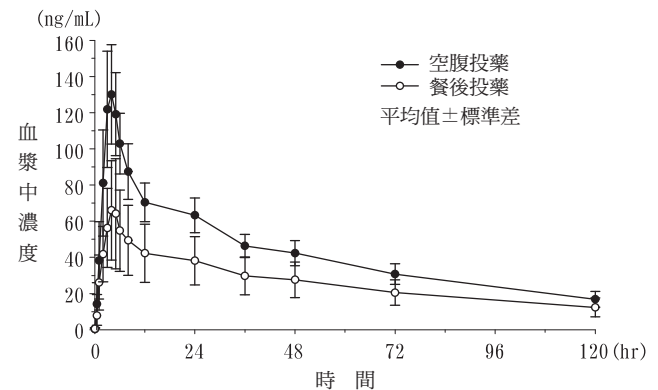


圖1 單次口服投與時，baloxavir marboxil活性物的平均血中濃度經時變化圖

## (2) 未滿65歲之成人及12歲以上兒童病患

自12歲以上未滿65歲的病患及健康成人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 kg者投與40 mg、80公斤以上者投與80 mg)343例日本人病患的藥物動力學參數進行估算，其估計值如表2所示<sup>6)</sup>。

表2 未滿65歲之成人病患及12歲以上兒童病患的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 <sup>※1</sup> (kg)	C <sub>max</sub> <sup>※2</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>※2</sup> (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)

## (3) 老年人病患

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 kg者投與40 mg、80公斤以上者投與80 mg)之65歲以上日本人病患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3所示。

表3 老年人病患的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 <sup>※1</sup> (kg)	C <sub>max</sub> <sup>※2</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>※2</sup> (ng·hr/mL)
40 mg (未滿80 kg)	52	60.3±10.7	110 (24.8-355)	6852 (2379-15340)
80mg (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)

**2. 肝功能不全病患**

對8位中度肝功能不全病患(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，中度肝功能不全病患的C<sub>max</sub>及AUC<sub>0-inf</sub>是肝功能正常者的0.8倍及1.1倍<sup>6)</sup>。輕度(Child-Pugh分類A)至中度(Child-Pugh分類B)的肝功能不全病患無需調整劑量。目前尚無重度肝功能不全病患投與本藥後的藥物動力學資料。

**3. 腎功能不全病患**

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患之藥物動力學。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)的患者，不需要調整劑量。目前尚無重度腎功能不全病患(CrCl <30 mL/min)投與本藥後的藥物動力學資料。

**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%<sup>7)</sup>。

**5. 代謝**

(1) 6位健康成年男性空腹單次口服投與40 mg [<sup>14</sup>C]-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<sup>6)</sup>。

(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<sup>8)</sup>。

**6. 排泄**

6位健康成年男性空腹單次口服投與40 mg [<sup>14</sup>C]-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%<sup>6)</sup>。

**7. 藥物交互作用**

**(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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。

**(2) 臨床試驗**

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4，baloxavir marboxil對併用藥的藥物動力學之影響如表5所示<sup>11)</sup>。

**表4 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 <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
Itraconazole (P-glycoprotein 抑制劑)	200 mg <sup>※1</sup> 1日1次	20 mg <sup>※1</sup> 單次	12	1.33 [1.14, 1.55]	1.23 [1.09, 1.38]
Probenecid (UGT抑制劑)	500 mg <sup>※2</sup> 1日2次	80 mg <sup>※2</sup> 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5 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 <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
Midazolam (CYP3A4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]

**(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。

**【臨床試驗】**

**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歲之病患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6及圖2所示，證實本藥相對於安慰劑具有優越性<sup>12)</sup>。

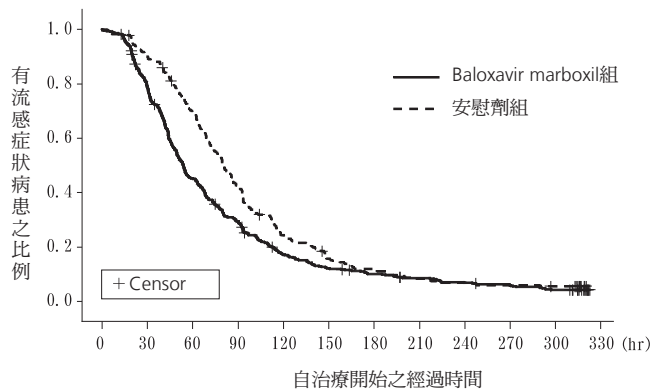
**表6 多國多中心第三期臨床試驗中流感症狀持續時間<sup>※1</sup>**

分組	案例數 <sup>※2</sup>	中位數(hr) [95%信賴區間]	p值 <sup>※3</sup>
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2 多國多中心第三期臨床試驗之Kaplan-Meier曲線**

**2. 以流感併發症高風險病患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患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7及圖3所示，證實本藥相對於安慰劑具有優越性<sup>12)</sup>。



表7 多國多中心第三期臨床試驗(於流感併發症高風險病患<sup>※2</sup>)之流感症狀緩解所需時間<sup>※1</sup>

分組	案例數 <sup>※3</sup>	中位數(hr) [95%信賴區間]	p值 <sup>※4</sup>
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、肥胖(BMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ )之病患

※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。

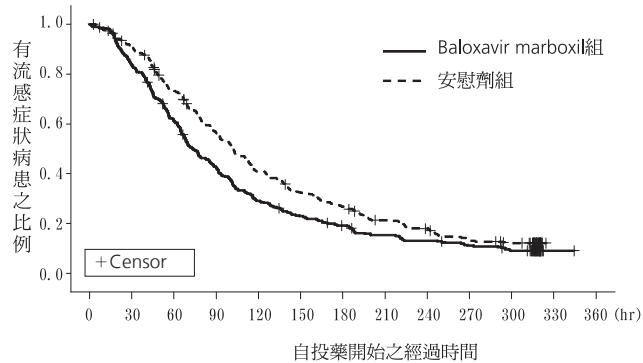


圖3 多國多中心第三期臨床試驗(於流感併發症高風險病患)症狀緩解所需時間之Kaplan-Meier曲線

【藥理作用】

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(EC<sub>90</sub>)，A型為0.46~0.98nmol/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<sup>14)</sup>。(EC<sub>90</sub>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<sup>15)</sup>。此效果亦在感染A型流感病毒之免疫抑制小鼠模式<sup>16)</sup>，及感染禽流感病毒株(H5N1、H7N9)之小鼠模式中確立<sup>15)</sup>。

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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。

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<sup>17)</sup>。

3. 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<sup>14)</sup>。

4. 抗藥性

以未滿12歲的兒童病患為對象之日本第三期臨床試驗，投與本藥之病患群內，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患為對象之多國多中心第三期臨床試驗發現，290例有15例治療相關的(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歲以上兒童病患為對象之多國多中心第三期臨床試驗中，投與本藥之病患群內，分析投藥前後之鹼基序列之370例中發現到36例(感染A/H3型流感病毒者)治療相關的(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。

另外，任一臨床試驗中，檢測出胺基酸I38突變之病患族群內，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，投與本藥病患無胺基酸I38突變之於病毒力價變化如圖4所示<sup>18)</sup>。

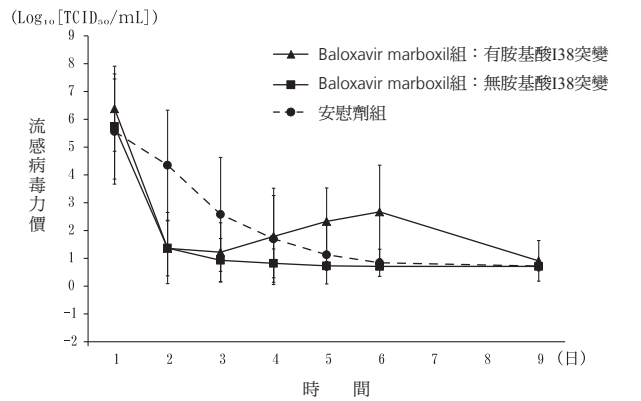


圖4 多國多中心第三期臨床試驗中，聚合酶酸性蛋白質之胺基酸I38有無突變之病毒力價變化圖(平均值±標準差)

以A型及B型流感病毒實驗室分離株進行體外抗藥性分離試驗，與母株相比，於A型病毒株中可發現對baloxavir marboxil活性物的敏感性最大降低約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<sup>19)</sup>。

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活性物的敏感性最大降低約50倍<sup>18)</sup>。

【臨床前安全性資料】

1. 致癌性

未進行本藥的致癌性試驗。

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。

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<sub>0-24hr</sub>的5倍，並未發現對雄性及雌性大鼠生育力之影響。

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<sub>0-24hr</sub>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<sub>0-24hr</sub>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<sub>0-24hr</sub>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<sub>0-24hr</sub>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。

## 5. 其他

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。

### 【有效成分的物理化學性質】

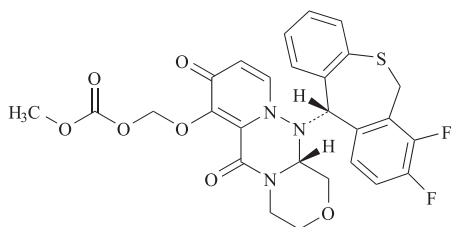
一般名：Baloxavir Marboxil

化學名：(1-(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：C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S

分子量：571.55

化學結構式：



性狀：白色~淡黃白色粉末。

易溶於二甲基亞砜(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]

### 【包裝】

紓伏效<sup>®</sup>膜衣錠 20 mg：PTP10錠(10錠x1)

### 【儲存方法】

25°C以下保存。

### 【主要文獻】

[文獻請求編號]

- 1) 內部資料(以流感併發症高風險病患為對象之多國多中心第三期臨床試驗)[201800479]
- 2) 疾病管制與預防中心(CDC)：流感併發症高風險病患 ([http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high\\_risk.htm](http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm) 最後確認日：2016年8月5日)
- 3) 內部資料(Baloxavir marboxil之生殖毒性試驗)[201800035]
- 4) 內部資料(大鼠組織分布及乳汁分泌性)[201800028]
- 5) 內部資料(PT及APTT延長之原因確認試驗)[201800037]
- 6) 內部資料(Baloxavir marboxil之藥物動力學)[201800012]
- 7) 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]
- 8) 內部資料(體外代謝試驗)[201800029]
- 9) 內部資料(使用人類代謝酵素之體外藥物交互作用)[201800025]
- 10) 內部資料(使用人類轉運蛋白之體外藥物交互作用)[201800026]
- 11) 內部資料(Baloxavir marboxil之藥物交互作用)[201800013]
- 12) 內部資料(以成人及青少年病患為對象之第三期安慰劑及藥物對照試驗)[201800011]

14) 內部資料(Baloxavir marboxil活性物之效果驗證試驗(體外)) [201800018]

15) 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]

16) 內部資料(Baloxavir marboxil之其他治療效果(小鼠))[201800021]

17) 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]

18) 內部資料(Baloxavir marboxil之病毒藥物敏感性)[201800023]

19) 內部資料(使用實驗室分離株之體外抗藥性測試)[201800022]

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

