

# 公費流感抗病毒藥劑 Rapiacta®(Peramivir)使用方案

99年6月8日公布  
99年12月6日修訂二版  
101年1月13日修訂三版  
103年3月24日修訂四版  
103年8月1日修訂五版  
105年1月29日修訂六版  
106年1月1日修訂七版  
108年5月21日修訂八版

## 一、前言：

為因應新型 A 型流感病患之防疫/治療需求，疾病管制署(下稱本署)爰向塩野義製藥股份有限公司採購儲備點滴注射型流感抗病毒藥劑 Rapiacta®，為利該藥劑之管理及使用，爰規劃訂定本使用方案。

## 二、使用對象：

符合新型 A 型流感通報定義，經醫師評估需使用，且經傳染病防治醫療網區指揮官審核同意者。

## 三、藥劑簡介：

- (一) 本藥劑係由日本塩野義製藥公司製造之靜脈注射劑型流感抗病毒藥劑，用於治療 A 型或 B 型流感病毒急性感染，且宜於症狀發生後 48 小時內使用。
- (二) 由於本藥劑係以點滴注射方式使用，有心臟、循環器官功能不良或腎功能不良病患使用時需慎重，且未有資料可證實於症狀發生後 48 小時後使用本藥劑之有效性，另需以發燒等之臨床症狀來判斷藥劑繼續投予之必要性，惟連續投藥 3 天以上之經驗有限。
- (三) 本藥劑於早產兒、新生兒投與之用法及用量尚未確立，且尚未有用於小兒腎功能不全者之使用經驗。
- (四) 有關本藥劑之使用及相關副作用等資料，請詳閱仿單（如附件一）。

## 四、配置點：

本署各區管制中心、東區管制中心臺東辦事處與連江縣、金門縣、澎湖縣等離島縣市衛生局。

## 五、藥劑之使用流程及配送/調度管理：

- (一) 醫療院所出現經醫師評估符合使用本藥劑之對象，填具申請單（如附件二）傳真轄區本署各區管制中心申請。
- (二) 經轄區傳染病防治醫療網指揮官審核同意使用後，由本署各區管制中心依下列原則辦理，並通報本署及至「防疫物資管理資訊系統」之「流感抗病毒藥劑」子系統回報：

1、申請之醫療院所所有自費藥劑庫存：依實際使用量，由本署各區管制中心通知本署合約廠商出貨予醫療院所。

2、申請之醫療院所無自費藥劑：

(1)離島縣市及臺東縣：由本署各區管制中心通知衛生局或本署臺東辦事處出貨，倘不足量則通知本署合約廠商出貨，剩餘未使用藥劑應送回衛生局或台東辦事處。

(2)其他縣市：由本署各區管制中心通知本署合約廠商出貨，倘有剩餘未使用藥劑應送回轄區本署各區管制中心，並由本署各區管制中心管控及調度使用。

(三) 醫療院所需將核撥/出貨藥劑所需作業時間，自行斟酌納入考量，或聯繫本署各區管制中心承辦人自取。

(四) 使用後請醫師協助填寫「使用紀錄表」(如附件三)，倘使用時如有不良反應應依規定填報食品藥物管理署之「藥物不良反應通報表」，並連同該不良反應通報表影本一併傳真轄區本署各區管制中心。

(五) 有關申請使用流程圖如附件四。

六、藥劑使用回報：

(一) 需求藥劑移撥至轄區本署各區管制中心庫存量，由各區管制中心於「防疫物資管理資訊系統」之「流感抗病毒藥劑」子系統回報 Rapiacta®使用量。

(二) 有關使用回報流程圖如附件五。

瑞貝塔® 點滴靜脈注射液  
**RAPIACTA® for Intravenous Drip Infusion 300 mg**  
Peramivir Hydrate 注射液

.....適應症.....

治療成人 A 型及 B 型流感病毒急性感染。(1)

使用限制

- 因顧慮並非每一位 A 型及 B 型流感病患皆需要抗病毒製劑，因此應徹底觀察病患的情況，審慎評估本藥投與之必要性。(1)
- 本藥用於預防使用之有效性及安全性尚未確立。(1)
- 請注意最新的病毒抗藥性資訊，以檢討投與本藥的適當性。(1)
- 本藥對 C 型流感病毒感染無效。(1)
- 本藥對細菌感染無效。(1)
- 對於需要住院的嚴重流感病患之有效性尚未建立。(1)
- 

.....用法用量.....

本藥限由醫師使用

- 宜於症狀發生後 48 小時內使用本藥。(2.1)
- 成人建議劑量為 300 mg，15 分鐘以上單次點滴靜脈注射。(2.1)
- 連續投與之經驗有限。(2.2)
- 腎功能不全病患：請依腎功能情況調整投與劑量，詳見 2.3 說明。(2.3)
- 血液透析病患請於透析後投與。(2.3)

.....劑型與含量.....

Rapiacta 點滴靜脈注射液，每袋 60 mL。1 袋(60 mL)中含 Peramivir hydrate 349.4 mg (相當於 Peramivir 300 mg)。賦形劑為氯化鈉 540.0 mg 及注射用水。(3)

.....禁忌.....

對本藥成分曾發生過敏症之病患，請勿投與。(4)

.....警語及注意事項.....

流感病患在疾病早期出現精神神經方面等異常行為的風險較高，必須監測異常行為之徵兆。(5.1)

.....不良反應.....

最常見的不良反應，在成人核准時之安全性評估對象 968 例中，主要為腹瀉 56 例(5.8%)，嗜中性白血球減少 27 例(2.8%)，蛋白尿 24 例(2.5%)。(6)

.....藥物交互作用.....

由體外試驗推知 Rapiacta 並不會誘導或抑制 CYP 450，故 Rapiacta 透過 CYP 機轉與其他藥物發生潛在交互作用之可能性很低。(7)

.....特殊族群之使用.....

- 懷孕：當利益大於風險時才使用。(8.1)
- 哺乳期婦女：應避免哺餵母乳。(8.3)

完整處方訊息

內容：

1. 適應症
2. 用法用量
  - 2.1 急性流感之劑量
  - 2.2 連續投與之經驗有限
  - 2.3 腎功能不全病患之劑量
3. 劑型與含量
4. 禁忌
5. 警語及注意事項
  - 5.1 精神神經症狀
  - 5.2 細菌感染的風險
  - 5.3 肝功能監測
  - 5.4 賦形劑(氯化鈉、注射用水)相關注意事項
6. 不良反應
  - 6.1 臨床試驗經驗
  - 6.2 重大副作用
  - 6.3 重大副作用(類似藥品)
  - 6.4 其他副作用
7. 藥物交互作用
8. 特殊族群之使用
  - 8.1 懷孕
  - 8.3 哺乳期婦女
  - 8.4 兒童
  - 8.5 老年人
  - 8.6 腎功能不全病患
  - 8.7 需住院之嚴重流感病患
10. 過量
11. 藥品成分
12. 臨床藥理學
  - 12.1 作用機轉
  - 12.2 心臟電生理學
  - 12.3 藥物動力學
  - 12.4 微生物學
13. 非臨床毒性
  - 13.1 致癌性、突變性及生殖性影響
  - 13.2 動物毒理學及藥理學
14. 臨床試驗
  - 14.1 急性流感
  - 14.2 需住院之重度流感
16. 包裝及儲存注意事項
17. 病患諮商訊息

完整處方內容

1. 適應症  
治療成人 A 型及 B 型流感病毒急性感染。

## 使用限制

- 因顧慮並非每一位 A 型及 B 型流感病患皆需要抗病毒製劑，因此應徹底觀察病患的情況，審慎評估本藥投與之必要性。
- 本藥用於預防使用之有效性及安全性尚未確立。
- 請注意最新的病毒抗藥性資訊，以檢討投與本藥的適當性 [請見臨床藥理學(12.4)]。
- 本藥對 C 型流感病毒無效。
- 本藥對細菌感染無效。
- 對於需要住院的嚴重流感病患之有效性尚未建立 [請見臨床試驗(14.2)]。

## 2. 用法用量

### 2.1 急性流感之劑量

宜於症狀發生後 48 小時內使用本藥[目前尚無資料可證實於症狀發現 48 小時後使用本藥之有效性]。  
對 18 歲以上成人急性流感病患之建議劑量為單次投與 300 mg，15 分鐘以上單次點滴靜脈注射給藥。

### 2.2 連續投與之經驗有限

連續投與之經驗有限 [請見臨床試驗(14.1)]。

### 2.3 腎功能不全病患之劑量

本藥透過腎臟排泄，因此當腎功能降低時會產生持續性的高血中濃度。故投與本藥時，應依表 1 之內容，按照肌酐清除率來調整劑量，並依病患狀態審慎投與。當肌酐清除率在 50 mL/min 或以上時無須調整劑量 [請見臨床藥理學(12.3)]。

當腎功能不全病患需要進行血液透析時，在血液透析後依腎功能(見表 1)調整其劑量 [請見臨床藥理學(12.3)]。

表 1 依病患之肌酐清除率調整劑量

Ccr (mL/min)	1 次投與量
	一般情形
50 ≤ Ccr	300 mg
30 ≤ Ccr < 50	100 mg
10 <sup>※1</sup> ≤ Ccr < 30	50 mg

Ccr: Creatinine clearance (肌酐清除率)

※1: Creatinine clearance < 10 mL/min 及接受血液透析的病患，請審慎調整投與量。Peramivir 會因血液透析而快速自血中清除。

## 3. 劑型與含量

Rapiacta 點滴靜脈注射液，每袋 60 mL，為澄清、無色溶液。1 袋(60 mL)中含 Peramivir hydrate 349.4 mg (相當於 Peramivir 300 mg)。賦形劑為氯化鈉 540.0 mg 及注射用水 [請見包裝及儲存注意事項(16)]。

## 4. 禁忌

對本藥成分曾發生過敏症之病患，請勿投與。

## 5. 警語及注意事項

### 5.1 精神神經症狀

流感可能和多種神經與行為症狀有關，包括幻覺、瞻妄與異常行為，在某些病例還會導致死亡。這些事件可能會出現在有併發腦炎或腦疾病時，但也會出現於無併發症流感。已經有上市後報告(日本)指出：曾有流感病患因投與神經胺酶抑制劑(包括 Rapiacta)出現瞻妄和異常行為而導致傷害。因為這些報告是自願性的通報，因此無法做發生率的評估，但是發生情形並不常見。這些事件主要是出現於小兒科病患，發生得很突然且快速解除，目前 Rapiacta 與上述情形的因果關係不明。流感病患應嚴密監測是否出現異常行為狀況。

### 5.2 細菌感染的風險

Rapiacta 對流感病毒以外的疾病(例如：細菌感染)無效。細菌感染合併流感病毒感染時，會混合類流感症狀，或引起併發症，或與併發症共存。Rapiacta 並未證實可預防這些併發症。故細菌感染或懷疑細菌感染時，請適當投與抗生素進行治療。

## 5.3 肝功能監測

治療早期(如給藥隔天)就可能會出現肝功能不良、黃疸等現象，所以在開始投與後應隨即進行肝功能檢查，並充分觀察病患的狀況。

## 5.4 賦形劑(氯化鈉、注射用水)相關注意事項

5.4.1 有心臟、循環器官功能不良者 [因鈉負擔及循環血量增加，而使得心臟負擔加重，可能會使症狀惡化]。

5.4.2 腎功能不全者 [易因過度給與水分以及氯化鈉，而使症狀更加惡化]。

## 6. 不良反應

下列不良反應請見其他章節詳細說明：

- 精神神經症狀 [請見警語及注意事項(5.1)]。

### 6.1 臨床試驗經驗

<成人>

核准時之安全性評估對象 968 例中，包括臨床檢查值異常之副作用有 239 例(24.7%)。主要為腹瀉 56 例(5.8%)，嗜中性白血球減少 27 例(2.8%)，蛋白尿 24 例(2.5%)。

<小兒> (參考資料)

小兒在一日本臨床試驗進行之安全性評估對象 117 例中，包括臨床檢查值異常之副作用有 34 例(29.1%)。主要為腹瀉 12 例(10.3%)，嗜中性白血球減少 11 例(9.4%)，嘔吐 6 例(5.1%)。

### 6.2 重大副作用

6.2.1 休克(頻率不明)：因為可能會出現休克(血壓降低、臉色蒼白、冒冷汗等)的情形，所以要注意觀察，如發現異常請中止給藥，並作適當處置。

6.2.2 白血球減少、嗜中性白血球減少(1~<5%)：因可能有白血球減少、嗜中性白血球減少的情形，故應充分觀察。若有異常時，請中止給藥，並做適當處理。

6.2.3 肝功能不良、黃疸(頻率不明)：因在投藥後的隔天可能就會出現伴隨 AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、Al-P 等數值顯著上升之肝功能障礙以及黃疸的現象，故應小心觀察，一旦發現異常情形，請立即中止給藥，並作適當處理。

### 6.3 重大副作用(類似藥品)

因其他的抗流感病毒藥有以下重大副作用的報告，故投與本藥時亦應充分觀察，若有異常情形時，請中止給藥，並做適當處理。

6.3.1 過敏性休克

6.3.2 肺炎

6.3.3 急性猛爆性肝炎

6.3.4 中毒性表皮壞死溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、史蒂芬強生症候群(Stevens-Johnson Syndrome: SJS)

6.3.5 急性腎衰竭

6.3.6 血小板減少

6.3.7 精神神經症狀(意識不清、行為異常、精神錯亂、幻覺、妄想、痙攣等)

6.3.8 出血性大腸炎

### 6.4 其他副作用

有關其他副作用詳見表 2 之說明

表 2 其他副作用

種類 頻率	1%以上	0.5~<1%	<0.5%	頻率 不明
	皮膚		發疹	
消化道	腹瀉(6.3%)、噁心、嘔吐	腹痛	食慾不振、腹部不舒服、口內炎	

肝臟	AST(GOT) 上升、ALT(GPT) 上升	LDH 上升、Bilirubin 上升、 $\gamma$ -GTP 上升	Al-P 上升	
腎臟	蛋白尿、尿中 $\beta_2$ -microglobulin 上升、NAG 上升	BUN 上升		
血液	淋巴球增加	嗜酸性白血球增多	血小板減少	
精神神經系統			暈眩、失眠	
其他	血中葡萄糖增加	尿中有潛血反應、CK (CPK) 上升、尿糖	視力模糊	血管痛

### 7. 藥物交互作用

Rapiacta 因不經肝代謝，故透過 CYP 機轉與其他藥物發生交互作用之可能性應該很低，就目前所知的排除途徑以及從體外試驗可推知 Rapiacta 並不會誘導或抑制 CYP 450。<sup>1)</sup>

當以 Rapiacta 併用口服 rimantadine、oseltamivir，或是併用含有 ethinyl estradiol 和 levonorgestrel 的口服避孕藥；或是以 IM 投與 Rapiacta 併用口服 probenecid 時，並無證據顯示藥物交互作用的產生。

Rapiacta 是透過腎絲球過濾排除到尿液中。

### 8. 特殊族群之使用

#### 8.1 懷孕

FDA 懷孕用藥分類為 C 級。

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 [懷孕期投與之相關安全性尚未確立。於大鼠，藥劑會通過胎盤。於兔子，有流產及早產的報告]。

#### 8.3 哺乳期婦女

投與中應避免哺餵母乳 [大鼠中有藥物分布至母乳的報告]。

#### 8.4 兒童

有關兒童投與之安全性尚未確立。

#### 8.5 老年人

Rapiacta 的臨床試驗中並未包含足夠的 65 歲以上之病人數，以確認高齡者是否與年輕受試者不同。而其他臨床試驗報告亦未指出老年人的藥物曝露量與年輕族群不同，不過，由於老年人生理功能下降，故在投藥時請小心觀察 [請見臨床藥理學(12.3)]。

#### 8.6 腎功能不全病患

對肌酐清除率在 50 mL/min 以下之病患，投與 Rapiacta 時建議減量 [請見用法用量(2.3)與臨床藥理學(12.3)]。

對肌酐清除率為 50 mL/min 或更高之病患，則不須調整劑量 [請見用法用量(2.3)與臨床藥理學(12.3)]。

對於需要進行血液透析的慢性腎功能不全病患投與 Rapiacta，應在透析完畢後投與，並依據腎功能調整劑量給藥 [請見用法用量(2.3)與臨床藥理學(12.3)]。

#### 8.7 需住院之嚴重流感病患

Rapiacta 對需住院之嚴重流感病患的有效性尚未確立 [請見適應症(1)與臨床試驗(14.2)]。

### 10. 過量

目前尚無 Rapiacta 投與過量的資訊。

Rapiacta 有經由血液透析而快速自血中清除的報告<sup>2)</sup>。

## 11. 藥品成分

Rapiacta (Peramivir) 為流感病毒神經胺酶抑制劑。

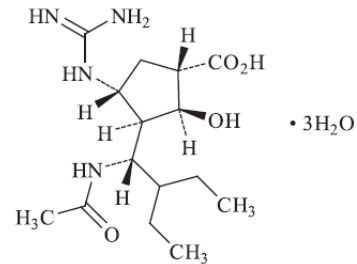
一般名：Peramivir hydrate

化學名：(1S,2S,3R,4R)-3-[(1S)-1-(acetylamino)-2-ethylbutyl]-4-(carbamimidoylamino)-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid, trihydrate

分子量：382.45

分子式：C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 3H<sub>2</sub>O

化學結構式：



主成分原料性狀：白色~淡黃褐色粉末

略溶於水，微溶於甲醇或乙醇(99.5)，極微溶於 N,N-dimethylformamide

熔點：242.0~243.5°C (分解)

分配係數：log P=-1.16 (P=0.069) [1-Octanol/水]

成品性狀：Rapiacta 注射液為澄清、無色溶液，pH 值為 5.0~8.5，滲透壓比(對生理食鹽水之比)為 1.0~1.2

## 12. 臨床藥理學

### 12.1 作用機轉

Peramivir 為具有抗流感病毒效果之抗病毒藥物 [請見臨床藥理學(12.4)]。

### 12.2 心臟電生理學

以最高投與劑量的 2 倍給與 Peramivir 進行單劑投與試驗，顯示本藥品並不會延長 QTc 間隔。

### 12.3 藥物動力學

#### 12.3.1 血中濃度

##### 12.3.1.1 健康成人

健康成年男性各 6 例，以 100 mg、200 mg、400 mg、800 mg (未核准劑量) 進行單次點滴靜脈注射時之血中濃度如圖 1 所示，單次/連續點滴靜脈注射之藥物動力學參數如表 3 所示。C<sub>max</sub> 及 AUC 與劑量成比率增加，平均滯留時間(MRT)約 3 小時，顯示 Peramivir 快速自血中排除。連續投與之體內藥物動力學與單次投與時幾乎無差異變化，亦未發現蓄積性<sup>3)</sup>。

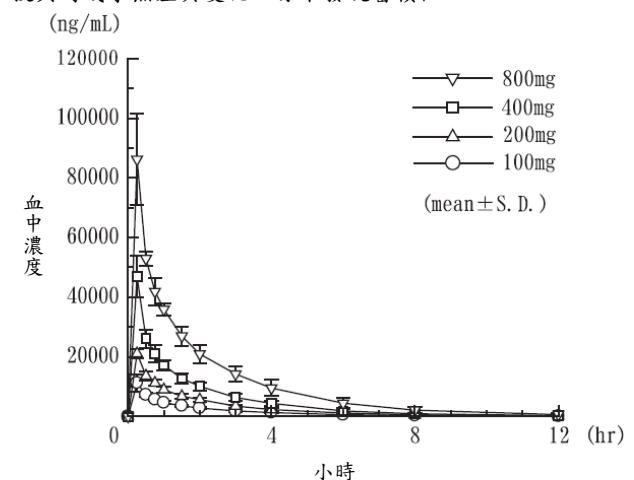


圖 1 單次投與時之血中濃度(健康成人)

表 3 健康成人藥物動力學參數

投與量 (mg)	n	單次投與				
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	CL <sup>*1</sup> (L/hr)	MRT (hr)	V <sub>ss</sub> <sup>*2</sup> (L)
100	6	11200±2900	17513±2001	5.77±0.61	2.64±0.33	15.16±2.14
200	6	21100±1600	33695±3622	5.99±0.65	2.65±0.27	15.77±1.35
400	6	46800±7000	63403±8620	6.41±0.90	2.44±0.28	15.53±1.71
800	6	86200±15400	133795±19972	6.10±0.96	2.83±0.49	16.96±1.53

投與量 (mg)	n	連續投與(第6天)		
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>*3</sup> (ng·hr/mL)	CL <sup>*1</sup> (L/hr)
100	6	10900±2000	16436±1540	6.13±0.56
200	6	19800±2300	30358±2980	6.64±0.69
400	6	45300±8000	65409±9498	6.23±0.93
800	6	85500±13100	131385±12871	6.14±0.58

※1：全身清除率

※2：穩定狀態之分佈體積

※3：穩定狀態之投與間隔(24小時)之 AUC (測定法：LC/MS/MS) (mean ± S.D.)

### 12.3.1.2 兒童 (參考資料)

小兒科病患 115 例(4 個月~15 歲)，以 10 mg/kg (體重 60 kg 以上為 600 mg) 單次點滴靜脈注射，注射結束後的 4 小時為止的血液中濃度(185 個採血點)如圖 2 所示。另外，再利用所有可測得之 297 個採血點的血液中濃度，進行母群體的藥物動力學分析，所得的藥物動力學參數如表 4 所示<sup>4)</sup>。

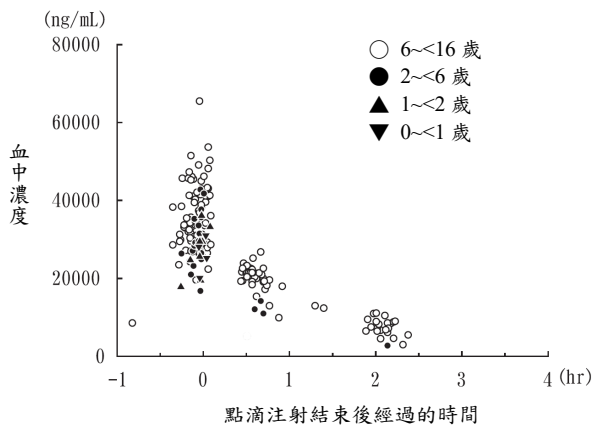


圖 2 單次投與時之血中濃度(兒童)

表 4 兒童藥物動力學參數<sup>\*1</sup>

	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)
全體	115	38768 (23880-58835)	56569 (37531-82620)
0~<1 歲	4	25848 (23880-28319)	47941 (43040-53535)
1~<2 歲	8	27587 (24793-37604)	44472 (41398-52018)
2~<6 歲	19	33804 (26787-42224)	46784 (37531-61870)
6~<16 歲	84	41127 (27216-58835)	60478 (41801-82620)

※1：中位數(最小值-最大值)，這是以母群體藥物動力學分析軟體 NONMEM<sup>®</sup>為基礎，利用藥物動力學參數所得之 Bayesian 推論值

### 12.3.1.3 老年人

健康老年人(65 歲以上) 20 例，健康非老年人 6 例，以 4 mg/kg (未核准劑量) 單次點滴靜脈注射時之藥物動力學參數如表 5 所示。老年人之 AUC 約為非老年人之 1.3 倍，但 C<sub>max</sub> 相近<sup>5)</sup>，所以對老年人投與時，原則上無需調整劑量。

表 5 老年人藥物動力學參數

	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-12hr</sub> (ng·hr/mL)
老年人	20	22648±4824	61334±8793
非老年人	6	20490±3908	46200±4460

(測定法：LC/MS/MS) (mean ± S.D.)

### 12.3.2 分布

12.3.2.1 健康成年男性各 6 例，分別單次點滴靜脈注射 100 mg、200 mg、400 mg、800 mg (未核准劑量) 時，上呼吸道分

泌物(咽頭分泌物及鼻腔分泌物)中的藥物濃度會隨著投與量的增加而提高。若比較上呼吸道分泌物與血中藥物濃度之分佈，以 AUC 來看約 3~9% 分布至上呼吸道。再者，以 400 mg 投與時之咽頭分泌物及鼻腔分泌物之平均最高濃度分別為 930 及 1210 ng/mL<sup>3)</sup>。

12.3.2.2 以超過濾法測定所得之人類血清蛋白結合率，於濃度範圍為 1~100 µg/mL 時為 0.3~1.8%<sup>6)</sup>。

### 12.3.2.3 (參考資料)

大鼠以 [<sup>14</sup>C]-Peramivir 24mg/kg 單次靜脈投與 5 分鐘後，於組織中顯示其最高放射濃度。而於作用部位肺及氣管有良好的分佈，主要的排泄器官—腎臟有更高的分佈。於所有組織中之放射濃度，投與 48 小時後小於最低可定量濃度，顯示於組織內的蓄積性及殘留性很低。另一方面，分布至腦部內的濃度亦極低<sup>7)</sup>。

### 12.3.3 代謝與排除

12.3.3.1 健康成年男性 6 例，單次點滴靜脈注射 400 mg，其於血漿及尿中未檢測出代謝物，只有檢測出未代謝之活性物<sup>3)</sup>。

12.3.3.2 健康成年男性各 6 例，分別單次點滴靜脈注射 100 mg、200 mg、400 mg、800 mg (未核准劑量) 時，至開始投與後 48 小時之尿中排泄率(平均值)為 86.3~95.4%，6 天連續投與時之總投與量對應尿中排泄率(平均值)為 77.2~92.6%<sup>3)</sup>。

12.3.3.3 Peramivir 於體外試驗對主要人體肝酵素 Cytochrome P450 (CYP) 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及 3A4 並未出現抑制作用，對 CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6 及 3A4 亦無誘導作用。再者，因 Peramivir 非 P-glycoprotein 的受質，故不會抑制 P-glycoprotein 之藥物輸送作用<sup>1)</sup>。

### 12.3.4 特殊族群

#### 12.3.4.1 腎功能不全病患

對於肌酐清除率低於 50 mL/min 的病患建議減少劑量 [請見用法用量(2.3)]。

以日本健康成人與流感病患，以及他國健康成人、腎功能不全病患與健康老年人為對象，共收集 332 例之臨床試驗，採取 3199 點血中濃度進行母群體之藥物動力學分析，顯示腎功能損害程度(Ccr)對 Peramivir 的藥物動力學影響很大，因此必須根據 Ccr 調整劑量<sup>8)</sup>。

腎功能不全族群在調整劑量時(相當於投與 300mg)所模擬之血中濃度如圖 3 所示，至於各腎功能不全族群劑量調整時之 C<sub>max</sub> 及 AUC 則如表 6 所示。

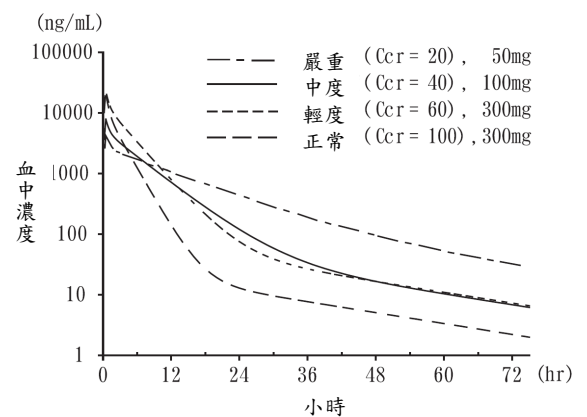


圖 3 腎功能不全族群在調整劑量時(相當於投與 300mg)所模擬之血中濃度

表 6 腎功能不全病患劑量調整時之 C<sub>max</sub> 及 AUC<sup>\*1</sup>

Ccr (mL/min)	相當於投與 300 mg		相當於投與 600 mg	
	投與量 (mg)	AUC (ng·hr/mL)	投與量 (mg)	AUC (ng·hr/mL)
n)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)

10 Ccr<30	50	4742 (3192-7467)	37162 (21433-87284)	100	9415 (6414-14591)	75745 (42922-173312)
30 Ccr<50	100	9245 (6291-14323)	33669 (22976-50453)	200	18471 (12564-28283)	67786 (45769-102417)
50 Ccr<80	300	27044 (18652-40920)	60233 (41298-87803)	600	54047 (37078-81364)	119015 (83155-175174)
80 Ccr<140	300	26005 (18133-38645)	36423 (26114-52916)	600	51814 (36020-76820)	72307 (51520-104974)

※1：中位數(90%預測範圍)，以母群體藥物動力學分析軟體 NONMEM 為基礎，利用藥物動力學參數所得之模擬結果

包括腎功能不全病患 22 例，以單次點滴靜脈注射 2 mg/kg (未核准劑量)時之血中濃度如圖 4，藥物動力學參數如表 7 所示。由於腎功能下降，使得 Peramivir 自血中之清除會延遲，而有 AUC 上升的情形<sup>2)</sup>。

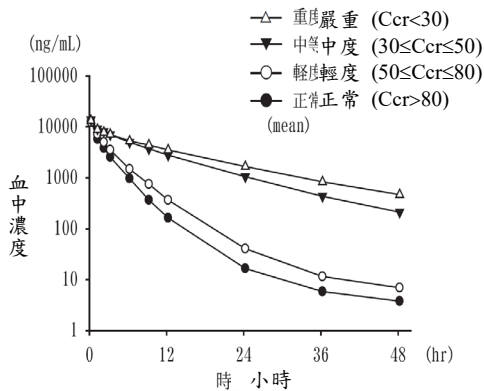


圖 4 單次投與時之血中濃度(腎功能不全病患)

表 7 腎功能不全病患藥物動力學參數

Ccr (mL/min)	n	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng · hr/mL)	CL (mL/min)
Ccr<30	5	13200±2910	137000±41100	21.1±4.68
30 ≤ Ccr < 50	6	13700±3780	108000±31200	26.8±5.35
50 ≤ Ccr ≤ 80	5	12500±3590	33900±7880	77.9±21.4
Ccr>80	6	12800±2860	26000±3180	108±9.90

(測定法：LC/MS/MS) (mean ± S.D.)

#### 12.3.4.2 血液透析病患

血液透析病患 6 例，以 2 mg/kg (未核准劑量)單次點滴靜脈注射之血漿中濃度如圖 5 所示。自點滴開始 2 小時後，開始血液透析 4 小時，其血漿中濃度降低至約 1/4<sup>2)</sup>。

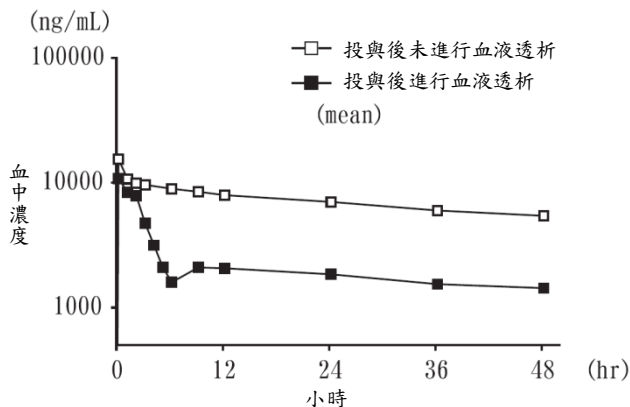


圖 5 單次投與時之血中濃度(血液透析病患)

#### 12.3.4.3 肝功能不全病患

Peramivir 在肝功能不全病患的藥動學尚未確立。惟就 Peramivir 排除途徑來看，肝功能不全病患的藥動學參數應不會有改變。

#### 12.4 微生物學

##### 作用機轉

Peramivir 選擇性抑制人類 A 型及 B 型流感病毒之神經胺酸酶。流感病毒之神經胺酸酶具有切斷 sialic acid 的活性，當其切斷 Oligosaccharide 末端的 sialic acid 時，病毒的子代會開始自感染細胞的表面游離出來。Peramivir 則是藉由抑制神經胺酸酶來抑制子代病毒自感染細胞的表面游離出來，以防止病毒擴散至其他細胞，故對病毒增殖有抑制作用<sup>9)</sup>。

##### 抗病毒作用

此藥顯示對人類 A 型及 B 型流感病毒之神經胺酸酶具抑制活性，其抑制 50%酵素活性的濃度(IC<sub>50</sub>)分別為 A 型 0.54-11 nmol/L，B 型 6.8~17 nmol/L<sup>9)</sup>。

對人類 A 型及 B 型流感病毒感染的小鼠之致死模型，以單次靜脈內注射 Peramivir，其生存數量會隨著投與量增加而增加，其 50%有效劑量(EC<sub>50</sub>)分別為 A 型 0.4-1.5 mg/kg，B 型 0.1-1.0 mg/kg<sup>9)</sup>。

##### 抗藥性

在日本所進行的第二期臨床試驗及以小兒為對象的日本第三期臨床試驗中，Peramivir 投與前後，只發現少數感染 A 型流感病毒病例對本藥的感受性降低至 1/3 以下<sup>4), 10)</sup>。另外，國際共同第三期臨床試驗中，已確認 Peramivir 對感染相同亞型之低感受性病毒株仍有治療效果<sup>11)</sup>。再者，於體外抗藥性病毒分離試驗中，其報告指出有同類藥品交叉抗藥性病毒株的出現，但並無 Peramivir 特有的抗藥性病毒株的報告<sup>12), 13)</sup>。

#### 13. 非臨床毒性<sup>14)</sup>

##### 13.1 致癌性、突變性及生殖性影響

###### 致癌性

未進行靜脈注射 Peramivir 的致癌性試驗。

###### 突變性

Peramivir 在靜脈投與後一系列體內及體外的分析研究，包括 Ames 細菌回復突變試驗、中國倉鼠卵巢細胞染色體結構變異分析及小鼠活體微核試驗，並未發現突變或致染色體斷裂情形。

###### 生殖性影響

Peramivir 對老鼠投與高達 600 mg/kg/day 劑量後，並未發現對交配及生殖的影響。

##### 13.2 動物毒理學及藥理學

以兔子進行的試驗中發現 Peramivir 會造成腎小管壞死和腎功能異常，毒性包括在腎臟皮質區有蛋白質型的腎小管擴張和壞死，在皮質與髓質交界區擴張的腎小管有礦物質化的情形，以及多病灶的腎小管再生現象。

#### 4. 臨床試驗

##### 4.1 急性流感

###### 4.1.1 日本第二期臨床試驗

本試驗評估單次點滴靜脈注射 Peramivir 300 mg、600 mg 之療效與安全性，為安慰劑對照之雙盲比較試驗。296 例(其中 A 型流感病人數占 98.99%，而 B 型流感為 1.01%)流感症狀緩和時間(主要的 7 種症狀得到改善所需的時間)之中位數如表 8 所示。Peramivir 之各投與劑量組，相較於安慰劑組，顯著縮短流感症狀緩和時間<sup>10)</sup> (p 值均 < 0.05)。

表 8 日本第二期臨床試驗中各治療組流感症狀緩和時間

治療組別	投與途徑	n	中位數(hr)	95%信賴區間	
Peramivir	300 mg	靜脈內	99	59.1	50.9, 72.4
	600 mg	靜脈內	97	59.9	54.4, 68.1
Placebo	靜脈內	100	81.8	68.0, 101.5	

#### 14.1.2 多國多中心第三期臨床試驗

本試驗評估單次點滴靜脈注射 Peramivir 300 mg、600 mg 之療效與安全性，為 Oseltamivir (75 mg, 1 天 2 次, 投與 5 天) 有效藥對照之雙盲比較試驗。1091 例(日本 742 例、台灣 244 例、韓國 105 例, 而 A 型及 B 型流感病人比例分別為 89.83% 及 6.42%, 另有 3.76% 未知) 流感症狀緩和時間之中位數如表 9 所示<sup>11)</sup>。Peramivir 各投與劑量組之流感症狀緩和時間, 皆顯著不劣於 Oseltamivir 組。

表 9 多國多中心第三期臨床試驗中各治療組流感症狀緩和時間

治療組別	投與途徑	n	中位數(hr)	95%信賴區間	
Peramivir	300 mg	靜脈內	364	78.0	68.4, 88.6
	600 mg	靜脈內	362	81.0	72.7, 91.5
Oseltamivir 75 mg	口服	365	81.8	73.2, 91.1	

#### 14.1.3 日本第三期臨床試驗(連續投與)

以具高危險因子(糖尿病、合併慢性呼吸道疾病、或正在服用免疫抑制劑)之病患為對象, 以 Peramivir 300 mg 或 600 mg, 1 天 1 次, 投與 1~5 日。投與 600 mg 組(19 例) 流感症狀緩和時間的中位數為 42.3 小時(90%信賴區間: 30.0, 82.7)。另外, 投與 300 mg 組(18 例) 為 114.4 小時(90%信賴區間: 40.2, 235.3)。

依治療組別與投與期間別之流感症狀緩和時間中位數如表 10 所示<sup>15)</sup>。

表 10 依治療組別與投與期間別之流感症狀緩和時間(具高危險因子之病患)

投與期間	合併 (n=37)			300 mg (n=18)			600 mg (n=19)		
	n	中位數(hr)	90%信賴區間	n	中位數(hr)	90%信賴區間	n	中位數(hr)	90%信賴區間
1 天	10	92.0	14.6, 253.3	7	132.0	23.2, inf <sup>※1</sup>	3	14.6	13.2, 68.6
2~5 天	27 <sup>※2</sup>	64.1	41.5, 111.2	11	111.2	40.2, 123.1	16	42.7	30.0, 103.3

※1: 無限大

※2: 2 天 23 例、3 天 2 例、4 天 1 例、5 天 1 例

#### 14.1.4 以兒童為對象之日本第三期臨床試驗

以兒童等為對象, 1 天 1 次, 連續 1~2 天投與 Peramivir 10 mg/kg (體重 60 kg 以上單次最大劑量為 600 mg), 115 例(4 個月~15 歲) 流感症狀緩和時間的中位數為 27.9 小時(95%信賴區間: 21.7, 31.7)。至於流感症狀緩和時間之評估, 依年齡別之中位數如表 11 所示, 依投與期間分析之中位數如表 12 所示<sup>4)</sup>。

表 11 依年齡別之流感症狀緩和時間評估(兒童)

年齡	n	中位數(hr)	95%信賴區間
0~<2 歲	12	31.0	20.8, 50.9
2~<6 歲	20	26.4	17.8, 68.9
6~<12 歲	46	25.6	20.8, 31.7
12~<16 歲	37	29.1	20.9, 36.3

表 12 依投與期間別之流感症狀緩和時間評估(兒童)

投與期間	n	中位數(hr)	95%信賴區間
1 天	105	25.3	21.2, 30.6
2 天內	10	47.8	29.4, 91.3

#### 14.2 需住院之重度流感病患

Peramivir 對需住院之重度流感病患的有效性尚未確立 [請見適應症(1)]。

針對 398 位需住院的重度流感病患進行的隨機、雙盲、多中心、與安慰劑對照之臨床試驗 (Study 301), 在病患出現症狀後 72 小時內, 每天投與 Peramivir 600 mg, 連續投與 5 天, 再加上標準照護流程, 與投與安慰劑加上標準照護流程的安慰劑組做對照。主要療效指標為至臨床緩解(Time to clinical resolution)之時間。其定義為開始治療後到 5 種症狀當中(體溫、氧氣飽和度、呼吸速率、心跳速率或收縮壓)至少有 4 種獲得緩解, 並維持至少 24 小時。投與 Peramivir 加上標準照護流程與單以標準照護流程治療組相較, 臨床緩解時間的中位數並未顯示有改善的情形。

#### 16. 包裝及儲存注意事項

Rapiacta 點滴靜脈注射液, 每袋 60 mL。1 袋(60 mL) 中含 Peramivir hydrate 349.4 mg (相當於 Peramivir 300 mg)。軟袋包裝材質為 polypropylene。

儲存方式: 25°C 以下

保存期限: 標示於外盒

#### 17. 病患諮詢訊息

告知病患以下訊息:

- 流感病患出現精神神經症狀之風險。如病患在投與 Rapiacta 時出現不正常行為之徵兆時應與醫師連繫 [請見警語及注意事項(5.1)]。

#### 【主要文獻】

- 1) 內部資料 (藥物動力學之藥物交互作用)
- 2) 內部資料 (腎功能不全者之藥物動力學)
- 3) 內部資料 (健康成人之藥物動力學)
- 4) 內部資料 (以小兒等為對象之日本第三期臨床試驗)
- 5) 內部資料 (老年人之藥物動力學)
- 6) 內部資料 (蛋白質結合之相關試驗)
- 7) 內部資料 (大鼠之體內分佈)
- 8) 內部資料 (全族群之藥物動力學分析)
- 9) 內部資料 (效果驗證試驗)
- 10) 內部資料 (日本第二期臨床試驗)
- 11) 內部資料 (國際共同第三期臨床試驗)
- 12) Baz, M. et al.: Antiviral Res., 2007, 74, 159
- 13) Baum, E. Z. et al.: Antiviral Res., 2003, 59, 13
- 14) 內部資料 (非臨床毒性試驗)
- 15) 內部資料 (日本第三期臨床試驗)

Licensed from



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

TEL: 02-25516336

製造廠: Nipro Pharma Corporation Ise Plant  
廠址: 647-240 Ureshino, Tengeji-cho, Matsusaka-City, Mie 515-2302, Japan





## 疾病管制署\_\_\_\_\_區管制中心

## Rapiacta® (Peramivir)申請單(傳真)

本院所\_\_\_\_\_擬申請疾病管制署採購之 Rapiacta® (Peramivir)

點滴注射劑型流感抗病毒藥劑，供本院所符合新型 A 型流感通報定義患者(通報編號：\_\_\_\_\_ )之緊急治療。

申請日期：\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

聯繫資料			
聯絡/收件人			
聯絡電話及傳真		TEL :	FAX :
配送方式： <input type="checkbox"/> 自取，請聯繫轄區疾病管制署各區管制中心後自取 <input type="checkbox"/> 寄送，配送地址： <input type="checkbox"/> 先由本院所自費庫存使用後再依實際使用量補送，配送地址：			
申請明細			
申請項目	申請數量(300mg/袋)	主治醫師	
Rapiacta® (Peramivir)	袋		
區指揮官同意	疾管署各區 管制中心承辦人	決行	
本次實際使用情形 (300mg/袋)	使用批號	使用量	效期
		袋	年 月
		袋	年 月

備註：

1. 本藥劑採購量有限，本申請案至藥劑使用完畢截止。
2. 有關藥劑存量可於申請前先電話詢問，並於本申請單填妥後，回傳疾管署各區管制中心承辦人，並電話確認。謝謝合作！各區管制中心流感抗病毒藥劑承辦窗口聯絡方式如下表。
3. 院所需將核撥/出貨藥劑所需作業時間，自行斟酌納入考量，或聯繫疾管署各區管制中心承辦人自取。

疾病管制署流感抗病毒藥劑業務承辦窗口

單位	電話	傳真	值班電話	轄區
台北區管制中心	(02)8590-5000 分機 5010	(02)2550-5876	(02)2550-9831	新北市、台北市、基隆市、宜蘭縣、連江縣、金門縣
北區管制中心	(03)398-2789 轉 130	(03)393-1723	(03)398-3647	桃園市、新竹縣、新竹市、苗栗縣
中區管制中心	(04)2473-9940 轉 208	(04)2473-9774	(04)2472-5110	台中市、彰化縣、南投縣
南區管制中心	(06)269-6211 轉 206	(06)290-6714	(06)290-6684	雲林縣、嘉義縣、嘉義市、台南市
高屏區管制中心	(07)557-0025 轉 604	(07)557-4664	0912-204-709	高雄市、屏東縣、澎湖縣
東區管制中心	(03)822-3106 轉 308	(03)822-4732	(03)822-269	花蓮縣、台東縣
整備組	(02)2395-9825 轉 3042	(02)2357-0944		庫存調度



## Rapiacta 使用紀錄表

填表日期(西元)： \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

醫院名稱： \_\_\_\_\_

處方醫師： \_\_\_\_\_

病歷號碼		年齡	_____歲 _____月	性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
流感類型	<input type="checkbox"/> A 型→H_____N_____ <input type="checkbox"/> B 型 <input type="checkbox"/> 不明	投與首日		_____年_____月_____日	
是否懷孕	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否		是否正在哺乳		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
用藥紀錄	單次劑量，頻率，使用天數(如有更改劑量請註明)		使用批號	使用量	效期
				袋	年 月
				袋	年 月
				袋	年 月
本次總計使用_____袋					
藥物 不良事件	1. 是否有不良事件發生？ <input type="checkbox"/> 有 (承 2、3 題) <input type="checkbox"/> 沒有 <input type="checkbox"/> 不明 2. 此不良事件與藥物的關聯性？ <input type="checkbox"/> 與藥物有關 <input type="checkbox"/> 與藥物無關 <input type="checkbox"/> 不明 此不良事件的結果？ <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 危及生命 <input type="checkbox"/> 造成永久性殘疾 <input type="checkbox"/> 胎嬰兒先天性畸形 <input type="checkbox"/> 導致病人住院或延長病人住院時間 <input type="checkbox"/> 其他可能導致永久性傷害需做處置者 <input type="checkbox"/> 其他，非以上六項(請指出不良反應，並簡述相關狀況與數據)				
(如符合上述不良事件結果，請同時將已通報衛生福利部食品藥物管理署之藥物不良反應通報表影本附上，並請連同此表回傳)					

(01)

<p><b>藥物不良反應通報表</b> 行政院衛生福利部</p> <p>電話: (02)2396-0100 台北市 100 中正區愛國東路 22 號 10 樓 網址: <a href="https://adr.fda.gov.tw">https://adr.fda.gov.tw</a> 電子信箱: <a href="mailto:adr@tdrf.org.tw">adr@tdrf.org.tw</a></p>	1. 發生日期: _____ 年 _____ 月 _____ 日	2. 通報者獲知日期: _____ 年 _____ 月 _____ 日
	3. 通報中心接獲通報日期: _____ 年 _____ 月 _____ 日 (由通報中心填寫)	
	4. 通報者 姓名: _____ 服務機構: _____ 電話: _____ 電子郵件信箱: _____ 地址: _____ 屬性: <input type="checkbox"/> 醫療人員 (職稱: <input type="checkbox"/> 醫師 <input type="checkbox"/> 藥師 <input type="checkbox"/> 護理人員 <input type="checkbox"/> 其他: _____) <input type="checkbox"/> 廠商 <input type="checkbox"/> 民眾	
原始藥物不良反應獲知來源: <input type="checkbox"/> 由醫療人員轉知 (職稱: <input type="checkbox"/> 醫師 <input type="checkbox"/> 藥師 <input type="checkbox"/> 護理人員 <input type="checkbox"/> 其他: _____) <input type="checkbox"/> 由衛生單位得知 ( <input type="checkbox"/> 疾管署 <input type="checkbox"/> 衛生局(所) <input type="checkbox"/> 其他: _____) <input type="checkbox"/> 廠商 <input type="checkbox"/> 由民眾主動告知		

**I. 病人基本資料**

5. 識別代號: _____	6 性別: <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	8 體重: _____ 公斤
(原通報單位識別代號: _____)	7 出生日期: _____ 年 _____ 月 _____ 日 或年齡: _____ 歲	9 身高: _____ 公分

**II. 不良反應相關資料**

10. 不良反應結果 <input type="checkbox"/> A. 死亡, 日期: _____ 年 _____ 月 _____ 日, 死亡原因: _____ <input type="checkbox"/> B. 危及生命 <input type="checkbox"/> C. 造成永久性殘疾 <input type="checkbox"/> D. 胎兒先天性畸形 <input type="checkbox"/> E. 導致病人住院或延長病人住院時間 <input type="checkbox"/> F. 其他嚴重不良反應(具重要臨床意義之事件) <input type="checkbox"/> G. 非嚴重不良事件 (非上述選項者)	12. 相關檢查及檢驗數據 (請附日期) (例如: 藥品血中濃度、肝/腎功能指數……等)
11. 通報案件之描述 (請依案件發生前後時序填寫, 應包括使用藥物治療之疾病/症狀、用藥後發生不良反應之時間及部位、症狀、嚴重程度及處置) 不良反應症狀: _____ 不良反應描述: _____ 文獻來源 (若為文獻通報案例時請填寫): _____	13. 其他相關資料 (例如: 診斷、過敏、懷孕、吸菸、喝酒、習慣、其他疾病、肝/腎功能不全……等)

**III. 併用的醫療器材**

14. 商品名	
15. 許可證字號	
16. 器材種類	
17 a. 製造廠 _____	18. 型號 # _____ 序號 # _____ 批號 # _____ 製造日期: _____ 年 _____ 月 _____ 日 效期: _____ 年 _____ 月 _____ 日
17 b. 供應商 _____	
19. 醫療器材操作者 <input type="checkbox"/> 醫療人員 <input type="checkbox"/> 病人或其家屬 <input type="checkbox"/> 其他 _____	20. 使用日期: _____ 年 _____ 月 _____ 日 21. 停用日期: _____ 年 _____ 月 _____ 日 22. 使用原因:
23. 是否可提供器材作評估 <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 已於 _____ 年 _____ 月 _____ 日 退還給廠商	

**IV. 用藥相關資料**

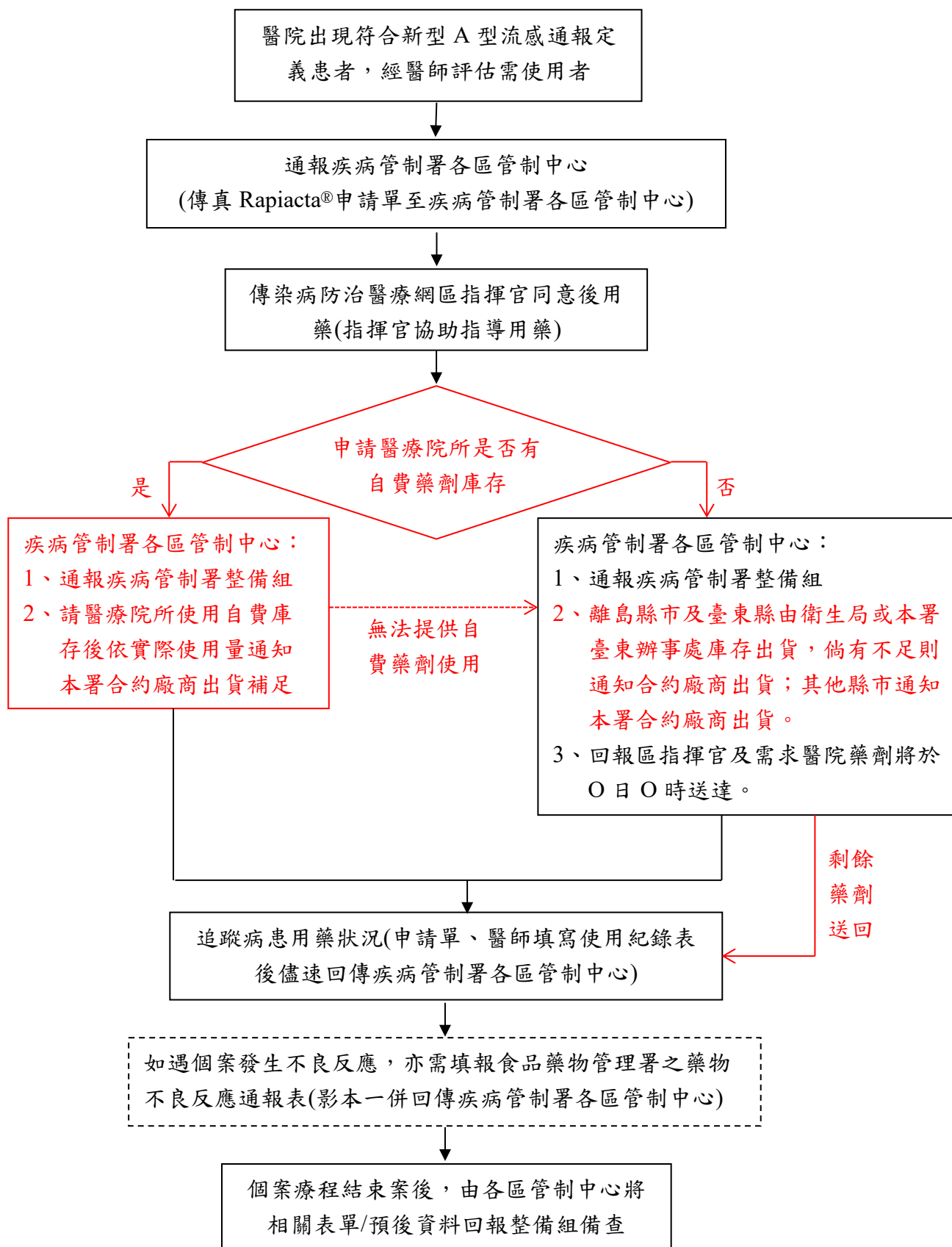
	學名/商品名	含量/劑型	給藥途徑	劑量/頻率	起迄日期	用藥原因	廠牌/批號	效期
24. 可疑藥品	#1							
	#2							
25. 是否同時使用 <input type="checkbox"/> 西藥* <input type="checkbox"/> 中草藥* <input type="checkbox"/> 健康食品* <input type="checkbox"/> 其他: _____ *若有同時使用, 請填入併用產品內。								
	學名/商品名	含量/劑型	給藥途徑	劑量/頻率	起迄日期	用藥原因	廠牌/批號	效期
26. 併用產品 (西藥、中藥、健康食品)	#1							
	#2							

27. 曾使用同類藥品之經驗	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 無法得知	藥品： _____	不良反應： _____
28. 停藥後不良反應是否減輕	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 無法得知		
29. 再投藥是否出現同樣反應	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 無法得知		

**通報表必填欄位**

2012.02

### Rapiacta®(Peramivir) 使用流程圖





### Rapiacta®(Peramivir) 資訊系統使用回報流程圖

