

新藥介紹- Baloxavir (Xofluza®)

李欣璋 蘇連益

一. 前言

每年到了秋冬季便是流行性感冒發威的時刻，由台灣衛生福利部疾病管制署所統整的資料顯示，流行性感冒約自11月開始盛行，於12月至隔年2月進入高峰，3月後逐漸下降¹。流行性感冒的病程大約是一至兩星期，傳染途徑大多是由飛沫或接觸傳染。其臨床症狀若是輕症會有咳嗽、頭痛、喉嚨痛、鼻塞、發燒或畏寒、肌肉或關節疼痛等情況；若不幸地併發重症，則可能併發肺炎、腦炎或心肌炎甚至死亡。重症之高危險族群為老年人、嬰幼兒、孕婦、肥胖病人、免疫系統不全的病人²。對於流行性感冒的預防，政府不但對於高風險族群提供公費流感疫苗，在流感季節也不斷地宣導與推廣接種流感疫苗來防堵流感的大流行³。另外，在疾病的治療上更是有不同劑型與機轉的藥物提供選擇，目前

依機轉大致可分為三類，第一類為Adamantanes，這類藥物可抑制A型流感病毒包膜上的M2離子通道，阻止感染性核酸從病毒釋放到宿主細胞中，僅對於A型流感初期有效，但對於缺乏M2離子通道的B型流感幾乎無效。但因為對此類藥物耐藥性的病毒株顯著增加，目前已不建議使用來治療流感。第二類為Neuraminidase inhibitors，此類藥物對A型流感和B型流感都有活性，其機轉為阻斷成熟的流感病毒脫離宿主細胞來阻止病毒在人體內傳播。至於第三類則是在2018年10月由美國食品藥物管理署核准的抗流感藥物，其機轉不同於過去常用的Neuraminidase inhibitors，由於機轉上的不同，因此對於病毒的控制效果也有別以往地更加優異，以下開始介紹Baloxavir這項藥品⁴。

二. Baloxavir的作用機轉及特性^{4,5,6}

Baloxavir marboxil (BXM)，為一個前驅藥(Prodrug)，其在體內活化後的活性物質選擇性地抑制A型與B型流感病毒之CAP依存性內切酶(Cap-Dependent Endonuclease, CEN)。流感病毒在轉錄mRNA時，為了要啟動轉錄作用必須用到核酸內切酶(endo-

nuclease inhibitors)來切除宿主細胞部分的RNA來作為mRNA的5'帽(cap)，因此，Baloxavir藉由抑制CAP依存性內切酶來終止病毒mRNA的轉錄，破壞流感病毒增值的重要環節，減少體內病毒量。

三. 適應症與用法用量

目前衛生福利部食品藥物管理署只核准用於12歲以上且體重大於40公斤 (含)的青少年或成人急性非複雜型的A型或B型流感病毒的感染，宜於症狀發生後的48小時內使用Baloxavir。劑量則根據病人體重的不同做調整，體重介於40至80公斤的病人其建議劑量

為口服單次給予40mg；而體重大於80公斤的病人則是建議口服單次給予80mg。目前對於小於12歲的病人並未有Baloxavir的安全性與臨床效益的臨床試驗，所以並未核准用於小於12歲的病人。

四. 副作用與藥物交互作用^{5,6}

副作用主要為腹瀉 (2%)、噁心嘔吐、頭痛、嗅覺異常。交互作用主要是因Baloxavir會與食物或藥物中的多價離子螯合而顯著地降低體內的濃度，因此應避免與乳製品、含多價陽離子緩瀉劑、制酸劑或口服

補充劑 (例如：鈣、鐵、鎂、鋅) 併服。另外，由於抗流感病毒的藥物可能會影響流感疫苗的效果，因此在接種流感病毒疫苗之前的48小時內和結束後的2週之間，應避免使用抗流感病毒的藥物。

五. 特殊族群的劑量調整^{5,6}

對於輕中度肝功能不全 (Child-Pugh A & B) 的病人不用調整劑量，至於重度肝功能不全病人 (Child-Pugh C) 則是沒有臨床數據佐證是否需要調整劑量；對於輕中度腎功能

不全 ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$) 的病人不需要調整劑量，至於重度腎功能不全 ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) 病人的劑量調整目前並沒有臨床數據。

六. Baloxavir相關的臨床試驗^{7,8}

CAPSTONE-1是一個雙盲且隨機分配的試驗，主要為觀察Baloxavir與安慰劑或Oseltamivir的差別，試驗執行的時間為2016與2017在日本與美國流感季節時，以下簡短介紹試驗結果。

在與對照組病人相比中，Baloxavir明顯地減緩流感所帶來的症狀，其症狀緩解的中位數時間比安慰劑減少26.5小時。Baloxavir組為53.7小時 (95% CI 49.5-58.5)，安慰劑則為80.2 小時 (95% CI 72.6-87.1, $P < 0.001$)。在縮短發燒的時程上，比安慰劑組在中位數

上快上17.5小時。Baloxavir 組為24.5小時 (95% CI 22.6-26.6)，安慰組則為42.0 小時 (95% CI 37.4-44.6, $P < 0.0001$)。在減少病毒於體內持續製造釋出的時間的部分(體內病毒量達偵測極限，即低於 $0.7 \log_{10}[\text{TCID}_{50}/\text{mL}]$)，也可以觀察出有顯著差異的，Baloxavir 組為24.0小時 (95% CI 24-48)，安慰組則為96.0 小時 (95% CI 96.0-96.0, $P < 0.0001$)。這個試驗顯示出cap-dependent endonuclease 抑制劑Baloxavir相較於安慰劑的組別在緩解流感症狀上突出許多，並且臨

床上並沒有出現顯著的副作用。在第三期的試驗中，在緩解症狀的時間軸上，可以發現在疾病發生早期立即給予Baloxavir (< 24小時) 相對於延後給予Baloxavir的組別，結果跟其他neuraminidase inhibitors相似，都是越早給予效果越好。

跟Oseltamivir比較的結果，在緩解流感症狀還有退燒的程度兩組間無顯著差異。緩解流感症狀 Baloxavir 組為53.5小時 (95% CI 48.0-58.5)，Oseltamivir 組則為 53.8 小時 (95% CI 50.2-56.4, P=0.7560)。退燒的效果 Baloxavir 組為24.4小時 (95% CI 22.2-26.5)，Oseltamivir組則為24.0 小時 (95% CI 22.1-25.9, P=0.9225)。但在病毒於體內持續釋放製造的時間可以觀察到顯著的差異，使用Baloxavir 的組別在一天即達標，比Oseltamivir的組別快上整整兩天，Baloxavir 組為 24.0 小時 (95% CI 24.0-48.0)，Oseltamivir組則為72.0 小時 (95% CI 72.0-96.0, P<0.0001)。在抗病毒的能力上，Baloxavir不管在抑制病毒數量或者效率上都比對照組和Oseltamivir來的顯著。

在不良事件上，可以發現Baloxavir不良事件的發生率 (20.7%) 比安慰劑組(24.6%) 與Oseltamivir (24.8%) 都來的低。最常見的不良事件為腹瀉(2.95%)、噁心 (1.31%)、支氣

管炎 (2.62%)、鼻竇炎 (1.15%)，然而這些不良事件的發生率大多都比安慰劑組別的發生率來的低，安慰劑組別的發生率分別是腹瀉 (4.53%)、噁心 (1.29%)、支氣管炎 (5.50%)、鼻竇炎(2.59%)。

另外有研究顯示若病毒本身有I38T/M/F取代變異的特性將會使得Baloxavir對於該病毒的抑制效果較不佳。對於已投予Baloxavir的流感病人中，有9.7%的病人(n= 36/370)在三至九天後又再次檢測到流感病毒，而這些流感病毒皆為在38位有取代變異特性的聚合酶酸性蛋白 (polymerase acidic protein)，簡稱PA/I38X，而其中有85.3%的病人其體內的病毒量又開始增加。另外，對於含PA/I38X的病毒與不含PA/I38X的病毒這兩個組別，在投與Baloxavir其能有效持續抑制病毒至偵測不到的濃度的時間之中位數分別為192小時與48小時。至於緩解流感症狀的中位數則分別為63.1小時 (95% CI 52.2-87.7) 與51.0小時 (95% CI 46.0-56.0)，可以發現含有PA/I38X的病毒的組別其緩解流感症狀的時間較後者多了約12小時；五天後症狀漸漸復發的比率在投予Baloxavir中含PA/I38X的病毒、不含PA/I38X的病毒這兩個組別與投與Oseltamivir的組別中分別為11.5% (n=3/26)、8.0% (n=20/249)與8.9% (n=26/291)。

七. 結論

人類在對抗流感病毒的歷史上經歷了幾次大流行，記取不少教訓，在這過程也不斷地建立應對機制、策略與研發新型藥物。自1999年Oseltamivir經食品藥物管理署許可治

療流感以來，過去二十年一直都是使用Neuraminidase inhibitors作為對抗流感病毒的主要武器，Baloxavir這次以其新穎的機轉、單一劑量的便利性與在臨床試驗中抑制流感

病毒量的優異表現在抗流感病毒藥物中打出一塊領域，在試驗的結果也無明顯且嚴重的副作用發生。基於試驗的結果，可以看到其對於非複雜型流感的抗病毒能力，因此於治療嚴重複雜型的流感是一個非常具有潛力的角色。但對於抗藥性病毒株的抑制效果較不理想，與病毒量經一段時間後明顯反彈的現象，在臨床上須多加注意以避免抗藥

性病毒株的大流行。另外，由於目前Baloxavir試驗對象為輕、中度流感症狀的非複雜型病人與非住院病人，期待未來有更多對於重症病人其在抗流感藥物合併使用的試驗與對於高危險族群，例如：懷孕婦女、住院病人、高齡病人、12歲以下的孩童與未滿40公斤的病人與肝腎功能不全的族群其相關的臨床試驗結果。

八. 參考資料

1. 衛生福利部疾病管制署。傳染病統計資料查詢系統。摘自網路
<https://nidss.cdc.gov.tw/ch/Default.aspx?op=2>。資料擷取日期：2020/05/14。
2. Raphael Dolin, Martin S Hirsch. Clinical manifestations of seasonal influenza in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on May 14, 2020.)
3. 衛生福利部疾病管制署。疫苗接種計畫篇。摘自網路
https://www.cdc.gov.tw/Category/QAPage/jWgiO_d826X_F9TURP2_Qg。資料擷取日期：2020/05/14
4. Kimon C Zachary, Martin S Hirsch, Allyson Bloom. Treatment of seasonal influenza in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on May 14, 2020.)
5. Baloxavir Marboxil – Lexicomp
6. Xofluza®仿單
7. Frederick G. Hayden, Norio Sugaya, Nobuo Hirotsu, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *New England Journal of Medicine* 2018; 379:913-923.
8. Takeki Uehara, Frederick G Hayden, Keiko Kawaguchi, et al. Treatment-Emergent Influenza Variant Viruses With Reduced Baloxavir Susceptibility: Impact on Clinical and Virologic Outcomes in Uncomplicated Influenza, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 221, Issue 3, 1 February 2020, Pages 346–355.