

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

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，目前本署採購儲備之藥劑，包括(1)日本藥證許可證藥劑(專案進口)，以及(2)105 年 8 月取得我國藥證許可證藥劑。該兩項藥劑之適應症均為用於治療 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

本署各區管制中心與連江縣、金門縣、澎湖縣等離島縣市衛生局。

五、使用流程

- (一) 醫療院所出現經醫師評估符合使用本藥劑之對象，並取得該患者或其法定代理人之用藥同意書(如附件二)後，填具申請單(如附件三)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或通知衛生局出貨予醫療院所使用，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。
- (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」(如附件四)，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五。

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六。

七、藥劑配送及調度管理：

(一) 藥劑由本署整備組直接配送予該署各區管制中心，以及離島縣市衛生局等配置點，各配置點間之藥劑調度作業由該組統籌辦理；

(二) 配置點藥劑庫存量不足時，應向本署整備組提出申請，由該組依庫存狀況核撥，並直接配送至該配置點，倘該組藥劑不敷配置點申請需求或無庫存時，則按配置點申請順序核配，並得進行各配置點間之藥劑調度作業；

(三) 各配置點受理醫療院所藥劑需求申請之用藥審核事宜，授權轄區醫療網區正/副指揮官全權處理。

(四) 附件一 仿單

國內藥證許可仿單

①
2016年3月

衛部藥輸字第026649號

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
$50 \leq Ccr$	300 mg
$30 \leq Ccr < 50$	100 mg
$10^{*1} \leq Ccr < 30$	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 [因鈉負擔及循環血液量增加，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)、-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			頻率不明
	1% 以上	0.5~<1%	<0.5%	
皮膚		發疹	濕疹、蕁麻疹	
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、 γ -GTP 上升	Al-P 上升	
腎臟	蛋白尿、尿中 β_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。¹⁾ 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 歲以上之病患人數，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²⁾。

11. 藥品成分

Rapiacta (Peramivir) 為流感病毒神經胺酶抑制劑。

一般名：Peramivir hydrate

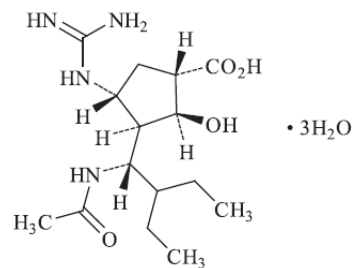
化學名：

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

分子量：382.45

分子式：C₁₅H₂₈N₄O₄ · 3H₂O

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_{max} 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³⁾。

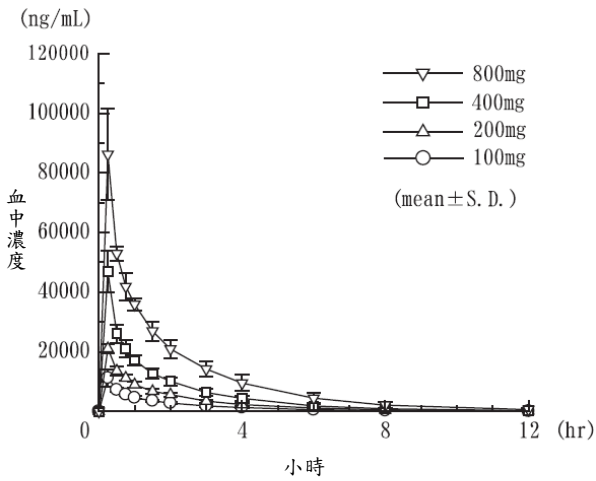


圖 1 單次投與時之血中濃度(健康成人)

表 3 健康成人藥物動力學參數

投與量 (mg)	n	單次投與				
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL ^{*1} (L/hr)	MRT (hr)	V _{ss} ^{*2} (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 _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{*3} (ng·hr/mL)	CL ^{*1} (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⁴⁾。

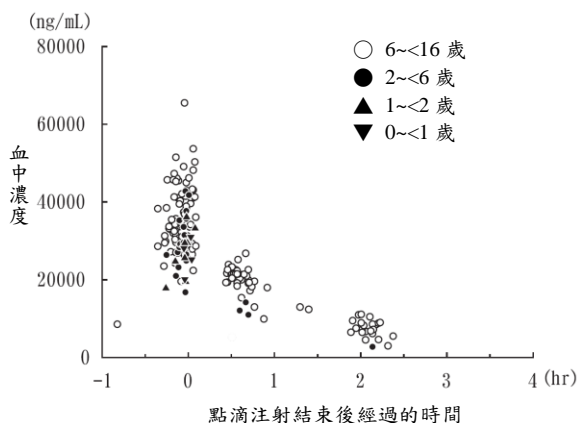


圖 2 單次投與時之血中濃度(兒童)

表 4 兒童藥物動力學參數^{*1}

	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (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[®] 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_{max} 相近⁵⁾，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 _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12hr} (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/mL³⁾。

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%⁶⁾。

12.3.2.3 (參考資料)

大鼠以 [¹⁴C]-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⁷⁾。

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³⁾。

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%³⁾。

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¹⁾。

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⁸⁾。

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_{max} 及 AUC 則如表 6 所示。

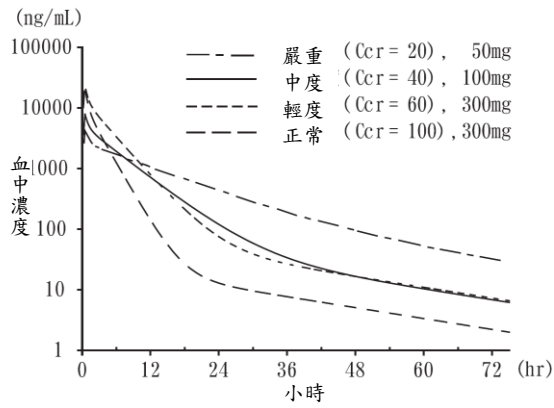


圖 3 腎功能不全族群在調整劑量時(相當於投與 300mg)所模擬之血中濃度

表 6 腎功能不全病患劑量調整時之 C_{max} 及 AUC^{*1}

Ccr (mL/min)	相當於投與 300 mg		相當於投與 600 mg	
	投與量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	投與量 (mg)	C_{max} (ng/mL)
10 Ccr<30	50	4742 (3192-7467)	100	9415 (6414-14591)
30 Ccr<50	100	9245 (6291-14323)	200	18471 (12564-28283)
50 Ccr<80	300	27044 (18652-40920)	600	54047 (37078-81364)
80 Ccr<140	300	26005 (18133-38645)	600	51814 (36020-76820)

*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²⁾。

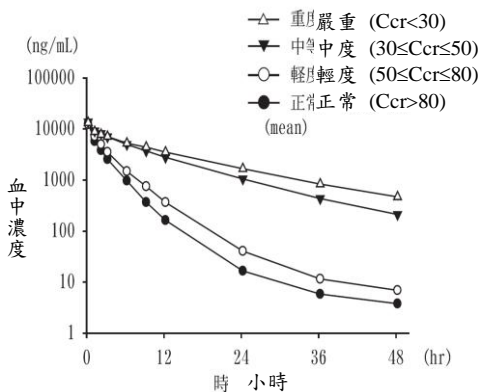


圖 4 單次投與時之血中濃度(腎功能不全病患)

表 7 腎功能不全病患藥物動力學參數

Ccr (mL/min)	n	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (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 1/4²⁾。

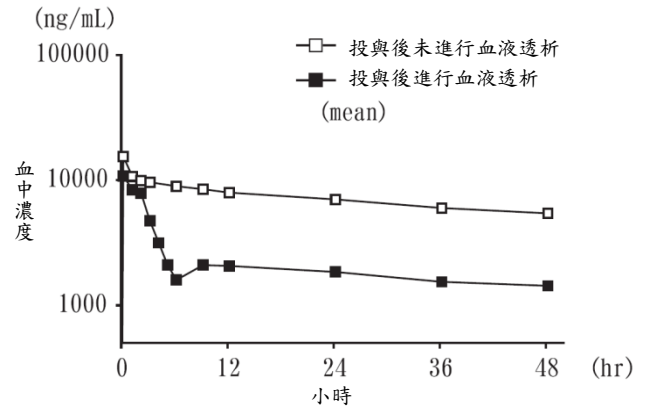


圖 5 單次投與時之血中濃度(血液透析病患)

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酶。流感病毒之神經胺酶具有切斷 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⁹⁾。

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酶具抑制活性, 其抑制 50% 酵素活性的濃度 (IC_{50}) 分別為 A 型 0.54~11 nmol/L, B 型 6.8~17 nmol/L⁹⁾。

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_{50}) 分別為 A 型 0.4-1.5 mg/kg, B 型 0.1-1.0 mg/kg⁹⁾。

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^{4), 10)}。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¹¹⁾。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^{12), 13)}。

13. 非臨床毒性¹⁴⁾

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

在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。

14. 臨床試驗

14.1 急性流感

14.1.1 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¹⁰⁾ (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¹¹⁾。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¹⁵⁾。

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 ^{※1}	3	14.6	13.2, 68.6
2~5 天	27 ^{※2}	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⁴⁾。

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 位需住院之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. 病患諮商訊息

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](tel:02-25516336)

製造廠：Nipro Pharma Corporation Ise Plant

廠址：647-240 Ureshino, Tengeji-cho, Matsusaka-City, Mie
515-2302, Japan

* 2013年7月改訂 (第6版, 薬食安通知等に基づく使用上の注意の項の改訂)
* 2011年8月改訂

日本標準商品分類番号
87625

貯 法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

抗インフルエンザウイルス剤

処方せん医薬品^(注1)

ラピアクタ[®]点滴静注液バッグ300mg
ラピアクタ[®]点滴静注液バイアル150mg
ペラミビル水和物注射液

	バッグ	バイアル
承認番号	22300AMX01162	22300AMX01151
薬種記載	2012年6月	2012年6月
販売開始	2010年1月	2010年1月
国際誕生	2010年1月	2010年1月

シオノギ製薬 **RAPIACTA[®]** for Intravenous Drip Infusion

【警告】

1. 本剤の投与にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。【効能・効果に関連する使用上の注意】の項参照
2. 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ラピアクタ点滴静注液 バッグ300mg	ラピアクタ点滴静注液 バイアル150mg
成分・含量	1袋 (50mL) 中 ペラミビル水和物 349.4mg (ペラミビルとして 300mg に 相当)	1瓶 (15mL) 中 ペラミビル水和物 174.7mg (ペラミビルとして 150mg に 相当)
添加物	塩化ナトリウム 540.0mg 注射用水	塩化ナトリウム 135.0mg 注射用水

2. 性状

販売名	ラピアクタ点滴静注液 バッグ300mg	ラピアクタ点滴静注液 バイアル150mg
性状・外形	無色澄明の液である。 (注射液)	無色澄明の液である。 (注射液)
pH	5.0~8.5	5.0~8.5
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	1.0~1.2	1.0~1.2

【効能・効果】

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与にあたっては、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること。
2. 本剤は点滴用製剤であることを踏まえ、経口剤や吸入剤等の他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を十分考慮した上で、本剤の投与の必要性を検討すること。
3. 流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、本剤投与の適切性を検討すること。
4. 本剤はC型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。
5. 本剤は細菌感染症には効果がない。【重要な基本的注意】の項参照

【用法・用量】

成人：通常、ペラミビルとして300mgを15分以上かけて単回点滴静注する。

合併症等により重症化するおそれのある患者には、1日1回600mgを15分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与とできる。

なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

小児：通常、ペラミビルとして1日1回10mg/kgを15分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与とできる。投与量の上限は、1回量として600mgまでとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与は、症状発現後、可能な限り速やかに開始することが望ましい。〔症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。〕
2. 反復投与は、体温等の臨床症状から継続が必要と判断した場合に行うこととし、漫然と投与を継続しないこと。なお、3日間以上反復投与した経験は限られている。【臨床成績】の項参照
3. 腎機能障害のある患者では、高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので、腎機能の低下に応じて、下表を目安に投与量を調節すること。本剤を反復投与する場合も、下表を目安とすること。小児等の腎機能障害者での使用経験はない。【重要な基本的注意】及び「薬物動態」の項参照

Cr _{cl} (mL/min)	1回投与量	
	通常の場合	重症化するおそれのある患者の場合
50 ≤ Cr _{cl}	300mg	600mg
30 ≤ Cr _{cl} < 50	100mg	200mg
10 ^{※1} ≤ Cr _{cl} < 30	50mg	100mg

Cr_{cl}：クレアチニンクリアランス

※1：クレアチニンクリアランス10mL/min未満及び透析患者の場合、慎重に投与量を調節の上投与すること。ペラミビルは血液透析により速やかに血漿中から除去される。

4. 本剤は点滴静注内注射にのみ使用すること。

【使用上の注意】**

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) ペラミビルに関する注意

腎機能障害のある患者 【用法・用量に関連する使用上の注意】及び「重要な基本的注意」の項参照
 - (2) 添加物 (塩化ナトリウム、注射用水) に関する注意
 - 1) 心臓、循環器系機能障害のある患者 [ナトリウムの負荷及び循環血液量を増やすことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。]
 - 2) 腎機能障害のある患者 [水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。]

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

2. 重要な基本的注意

- (1) 因果関係は不明であるものの、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神・神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
- (2) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので、本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランス値に応じた用量に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び「薬物動態」の項参照]
- (3) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合及び細菌感染症が疑われる場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。〔効能・効果に関連する使用上の注意〕の項参照]
- (4) 肝機能障害、黄疸が投与翌日等の早期にあらわれることがあるので、投与直後から肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。

3. 副作用

<成人>

承認時における安全性評価対象例 968 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 239 例 (24.7%) に認められた。主なものは、下痢 56 例 (5.8%)、好中球減少 27 例 (2.8%)、蛋白尿 24 例 (2.5%) であった。

<小児>

承認時における安全性評価対象例 117 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 34 例 (29.1%) に認められた。主なものは、下痢 12 例 (10.3%)、好中球減少 11 例 (9.4%)、嘔吐 6 例 (5.1%) であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック (頻度不明) : ショック (血圧低下、顔面蒼白、冷汗等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 白血球減少、好中球減少 (1~5%未満) : 白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が投与翌日等の早期にあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

他の抗インフルエンザウイルス薬で以下の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

- 1) アナフィラキシー
- 2) 肺炎
- 3) 劇症肝炎
- 4) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)
- 5) 急性腎不全
- 6) 血小板減少
- 7) 精神・神経症状 (意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)
- 8) 出血性大腸炎

(3) その他の副作用

種類\頻度	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満	頻度不明
皮膚		発疹	湿疹、蕁麻疹	
消化器	下痢 (6.3%)、悪心、嘔吐	腹痛	食欲不振、腹部不快感、口内炎	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	LDH 上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇	Al-P 上昇	
腎臓	蛋白尿、尿中 β_2 ミクログロブリン上昇、NAG 上昇	BUN 上昇		
血液	リンパ球増加	好酸球増加	血小板減少	
精神神経系			めまい、不眠	
その他	血中ブドウ糖増加	尿中血尿性、CK (CPK) 上昇、尿酸	露視	血管痛

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。〔「薬物動態」の項参照]

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットで胎盤通過性、ウサギで流産及び早産が報告されている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ラットで乳汁中に移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。本剤は血液透析により速やかに血漿中から除去されることが報告されている¹⁾。

8. 適用上の注意

投与経路：本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性各 8 例に 100ng、200ng、400ng、800ng (承認外用量) を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図 1 に、単回/反復点滴静注したときの薬物動態パラメータを表 1 に示す。C_{max} 及び AUC は用量比例的に増加し、平均滞留時間 (MRT) は約 3 時間でベラミビルは速やかに消失した。反復投与での体内動態は単回投与時とほとんど変わらず、蓄積性は認められなかった²⁾。

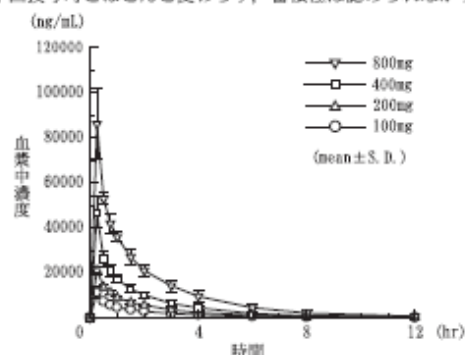


図 1 単回投与時の血漿中濃度 (健康成人)

表1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	単回投与				
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL ^{W1} (L/hr)	MRT (hr)	V _{ss} ^{W2} (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	15.55±1.71
800	6	86200±15400	133795±19972	6.10±0.96	2.83±0.49	16.96±1.53

投与量 (mg)	n	反復投与 (6日目)		
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} ^{W3} (ng·hr/mL)	CL ^{W1} (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: 全身クリアランス
 ※2: 定常状態分布容積
 ※3: 定常状態の投与間隔 (24時間) での AUC
 (測定法: LC/MS/MS) (mean±S. D.)

(2) 小児患者

小児患者 115 例 (4 ヶ月～15 歳) に 10mg/kg (体重 60kg 以上は 600mg) を単回点滴静注したときの点滴終了後 4 時間までの血漿中濃度 (185 ポイント) を図 2 に示す。また、血漿中濃度が測定できた全 297 ポイントを用いて母集団薬物動態解析を行い、得られた薬物動態パラメータを表 2 に示す^{※1}。

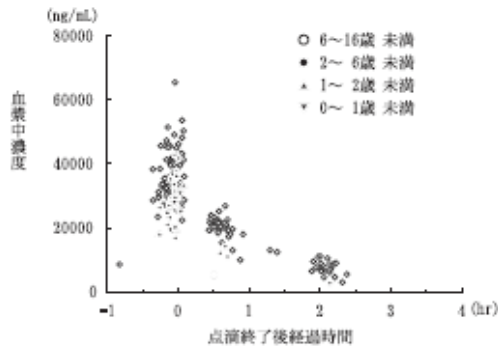


図2 単回投与時の血漿中濃度 (小児患者)

表2 薬物動態パラメータ^{※1}

	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
全体	115	38768 (23830-58835)	56569 (37531-82620)
0~1歳未満	4	25848 (23830-28319)	47941 (43040-53535)
1~2歳未満	8	27587 (24793-37604)	44472 (41398-52018)
2~6歳未満	19	35804 (26787-42224)	46784 (37531-61870)
6~16歳未満	84	41127 (27216-58835)	60478 (41801-82620)

※1: 中央値 (最小値-最大値), 母集団薬物動態解析ソフト NONMEM[®] に基づく薬物動態パラメータを用いたベジアン推定値

(3) 腎機能障害者

1) 日本人健康成人及びインフルエンザ患者、並びに外国人健康成人、腎機能障害者及び健康高齢者を対象とした臨床試験より得られた 332 症例、3199 ポイントの血漿中濃度について、母集団薬物動態解析を行った。ペラミビルの薬物動態 (CL) に対する影響因子として、腎機能障害の程度 (C_{cr}) が薬物動態に与える影響が大きく、C_{cr} に応じた投与量の調節が必要であると考えられた⁴⁾。

腎機能障害者群における用量調節時 (300mg 投与相当) の血漿中濃度シミュレーションを図 3 に示す。また、各腎機能障害者群における用量調節時の C_{max} 及び AUC を表 3 に示す。

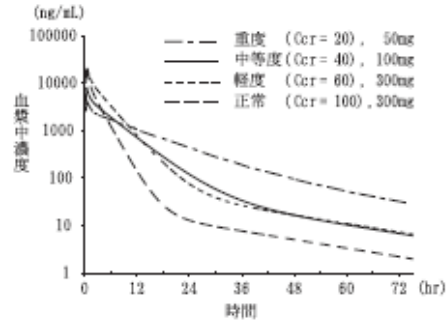


図3 腎機能障害者群における用量調節時 (300mg 投与相当) の血漿中濃度シミュレーション

表3 腎機能障害者群における用量調節時の C_{max} 及び AUC^{※1}

C _{cr} (mL/min)	300mg 投与相当			600mg 投与相当		
	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)
10≤C _{cr} <30	50	4742 (3192-7467)	57162 (21433-87284)	100	9415 (6414-14591)	75745 (42922-173312)
30≤C _{cr} <50	100	9245 (6291-14323)	53669 (22976-50453)	200	18471 (12564-28283)	67786 (45769-102417)
50≤C _{cr} <80	300	27044 (18652-40920)	60233 (41298-87803)	600	54047 (37078-81564)	119015 (83155-175174)
80≤C _{cr} <140	300	26005 (18133-38645)	56423 (26114-52916)	600	51814 (36020-76820)	72307 (51520-104974)

※1: 中央値 (90%予測範囲), 母集団薬物動態解析ソフト NONMEM[®] に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

2) 腎機能障害者を含む 22 例に 2mg/kg (承認外用量) を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図 4 に、薬物動態パラメータを表 4 に示す。腎機能の低下に伴い、ペラミビルの血漿中からの消失が遅延し、AUC が增大することが示された¹⁾。(外国人によるデータ)

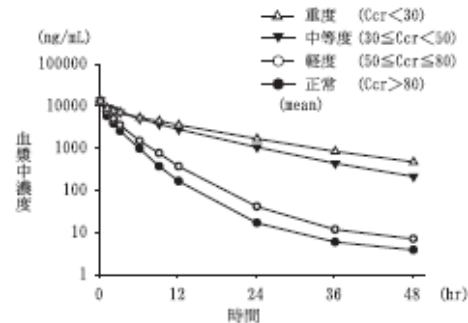


図4 単回投与時の血漿中濃度 (腎機能障害者)

表4 薬物動態パラメータ

C _{cr} (mL/min)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL (mL/min)
C _{cr} <30	5	13200±2910	157000±41100	21.1±4.68
30≤C _{cr} <50	6	13700±3780	108000±31200	26.8±5.35
50≤C _{cr} ≤80	5	12500±3590	53900±7380	77.9±21.4
C _{cr} >80	6	12800±2860	26000±3180	108±9.90

(測定法: LC/MS/MS) (mean±S. D.)

(4) 血液透析患者

血液透析患者 6 例に 2mg/kg (承認外用量) を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図 5 に示す。点滴開始 2 時間後から 4 時間かけて血液透析することによって血漿中濃度は約 1/4 まで低下した¹⁾。(外国人によるデータ)

ラビアクタ点滴静注液バッグ・バイアル (4)

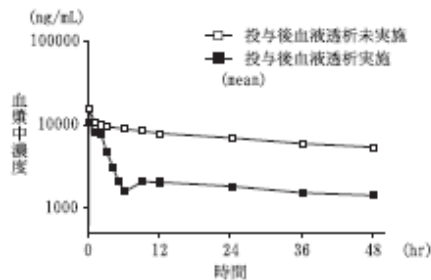


図5 単回投与時の血漿中濃度 (血液透析患者)

(5) 高齢者

健康高齢者 (65歳以上) 20例, 健康非高齢者 6例に4mg/kg (承認外用量) を単回点滴静注したときの薬物動態パラメータを表5に示す。高齢者のAUCは非高齢者の約1.3倍であったが, Cmaxは類似していた⁹⁾。(外国人によるデータ)

表5 薬物動態パラメータ

	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
高齢者	20	22648±4824	61534±8793
非高齢者	6	20490±3908	46200±4460

(測定法: LC/MS/MS) (mean±S. D.)

2. 分布

- 健康成人男性各6例に100mg, 200mg, 400mg, 800mg (承認外用量) を単回点滴静注したとき, 上気道分泌液 (咽頭分泌液及び鼻腔分泌液) 中の薬物濃度は投与量の増加に伴い増大した。上気道分泌液中には血漿中に比し, AUCとして3~9%が移行することが確認された。また, 400 mg投与時の咽頭分泌液及び鼻腔分泌液中の濃度は最高濃度としてそれぞれ平均930及び1210ng/mLであった⁹⁾。
- 限外ろ過法により測定したヒト血清蛋白結合率は, 1~100µg/mLの濃度範囲において0.3~1.8%であった⁹⁾。
- (参考)

ラットに¹⁴C-ベラミビル24mg/kgを単回静脈内投与したとき, すべての組織中放射能濃度は投与5分後に最高濃度を示した。また, 作用部位である肺及び気管においても良好な分布が認められ, 主排泄臓器である腎臓ではより高い分布が認められた。すべての組織中放射能濃度は, 投与48時間後までに定量限界未満となり, 組織への蓄積性及び残留性は低いことが示唆された。一方, 脳内への移行性は極めて低いことが示された⁹⁾。

3. 代謝・排泄

- 健康成人男性6例に400mgを単回点滴静注したときの血漿及び尿中に代謝物は検出されず, 未変化体のみが検出された⁹⁾。
- 健康成人男性各6例に100mg, 200mg, 400mg, 800mg (承認外用量) を単回点滴静注したときの投与開始後48時間までの尿中排泄率 (平均値) は86.3~95.4%, 6日間反復投与したときの総投与量に対する尿中排泄率 (平均値) は77.2~92.6%であった⁹⁾。
- In vitro* 試験において, ベラミビルは主要なヒト肝チトクロームP450 (CYP) 酵素であるCYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1及び3A4に対して阻害作用を示さず, CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6及び3A4に対して誘導作用を示さなかった。また, ベラミビルはP-糖蛋白の基質ではなく, P-糖蛋白による薬物輸送も阻害しないことが示された⁹⁾。

【臨床成績】

1. 成人を対象とした臨床試験

(1) 国内第III相試験

ベラミビル300mg, 600mgを単回点滴静注したときの有効性について, プラセボを対照に二重盲検下で比較した。296例におけるインフルエンザ罹病期間 (主要7症状が改善するまでの時間) の中央値を表6に示す。ベラミビルの各用量群はプラセボ

群よりインフルエンザ罹病期間を有意に短縮させた⁹⁾。(いずれも $p < 0.05$)

表6 国内第II相試験でのインフルエンザ罹病期間

投与群	投与経路	n	中央値 (hr)	95%信頼区間
ベラミビル	300mg 静脈内	99	59.1	50.9, 72.4
	600mg 静脈内	97	59.9	54.4, 68.1
プラセボ	静脈内	100	81.8	68.0, 101.5

(2) 国際共同第III相試験

ベラミビル300mg, 600mgを単回点滴静注したときの有効性について, オセルタミビル (75mg 1日2回, 5日間) を対照に検討した。1091例 (日本742例, 台湾244例, 韓国105例) におけるインフルエンザ罹病期間の中央値を表7に示す¹⁰⁾。

表7 国際共同第III相試験でのインフルエンザ罹病期間

投与群	投与経路	n	中央値 (hr)	95%信頼区間
ベラミビル	300mg 静脈内	364	78.0	68.4, 88.6
	600mg 静脈内	362	81.0	72.7, 91.5
オセルタミビル75mg	経口	365	81.8	73.2, 91.1

(3) 国内第III相試験 (反復投与)

ハイリスク因子 (糖尿病, 慢性呼吸器疾患を合併, あるいは免疫抑制剤服用中) を有する患者を対象とし, ベラミビル300mg又は600mgを1日1回1~5日間投与した。600mg群 (19例) でのインフルエンザ罹病期間の中央値は42.3時間 (90%信頼区間: 30.0, 82.7) であり, ハイリスク因子を有する患者に対する効果が示された。なお, 300mg群 (18例) では114.4時間 (90%信頼区間: 40.2, 235.3) であった。また, ハイリスク因子を有する患者にベラミビルを反復投与することで, インフルエンザ罹病期間の短縮傾向が認められた。

投与群別投与期間別のインフルエンザ罹病期間の中央値を表8に示す¹¹⁾。

表8 投与群別投与期間別のインフルエンザ罹病期間 (ハイリスク因子を有する患者)

投与期間	併合 n=37		300mg群 n=18		600mg群 n=19	
	n	中央値 (hr)	n	中央値 (hr)	n	中央値 (hr)
1日	10	92.0	7	132.0	3	14.6
2~5日間	27 ^{※2)}	64.1	11	111.2	16	42.7

※1: 無限大

※2: 2日間23例, 3日間2例, 4日間1例, 5日間1例

2. 小児等を対象とした国内第III相試験

小児等を対象とし, ベラミビル10mg/kg (体重60kg以上は600mg) を1日1回1~2日間投与した。115例 (4ヵ月~15歳) におけるインフルエンザ罹病期間の中央値は27.9時間 (95%信頼区間: 21.7, 31.7) であった。インフルエンザ罹病期間について, 年齢別の中央値を表9に, 投与期間別の中央値を表10に示す⁹⁾。

表9 年齢別のインフルエンザ罹病期間 (小児等)

年齢	n	中央値 (hr)	95%信頼区間
0~2歳未満	12	31.0	20.8, 50.9
2~6歳未満	20	28.4	17.8, 68.9
6~12歳未満	46	25.6	20.8, 51.7
12~16歳未満	37	29.1	20.9, 56.3

表10 投与期間別のインフルエンザ罹病期間 (小児等)

投与期間	n	中央値 (hr)	95%信頼区間
1日	105	25.3	21.2, 30.6
2日間	10	47.8	29.4, 91.3

【薬効薬理】

- インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼに対する阻害作用
ヒトA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼに対して阻害活性を示し, その50%阻害濃度はA型で0.54~

11nmol/L, B型で6.8~17nmol/Lであった¹²⁾。

2. インフルエンザウイルス感染マウスに対する治療効果

ヒトA型及びB型インフルエンザウイルス感染マウス致死モデルにおいて、ペラミビルの単回静脈内投与により用量依存的に生存数の増加が認められ、その50%有効量はA型で0.4~1.5mg/kg, B型で0.1~1.0mg/kgであった¹²⁾。

3. 作用機序

ヒトA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害する。インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼはシアル酸切断活性を有し、糖鎖末端のシアル酸を切断することで、子孫ウイルスが感染細胞の表面から遊離できるように働く。ペラミビルはノイラミニダーゼを阻害することによって感染細胞の表面から子孫ウイルスが遊離するステップを抑制し、ウイルスが別の細胞へ拡散することを防ぎ、結果的にウイルス増殖抑制作用を示す¹²⁾。

4. 耐性

国内第Ⅱ相試験及び小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤投与前後で、本剤に対する感受性が3倍以上低下した株がA型のみ少数例に認められた^{3), 9)}。なお、国際共同第Ⅲ相試験では、これらの感受性低下株と同じ亜型で同程度の感受性を示す株に感染した患者で治療効果が確認されている¹⁰⁾。また、*in vitro*耐性ウイルス分離試験において、類薬との交叉耐性を示す耐性株の出現が報告されているが、本剤に特有の耐性株は報告されていない^{13), 14)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ペラミビル水和物 (JAN)

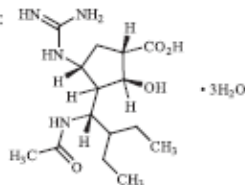
Peramivir Hydrate

化学名：(1S, 2S, 3R, 4R)-3-[(1S)-1-(Acetylamino)-2-ethylbutyl]-4-guanidino-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid trihydrate

分子式：C₁₈H₂₉N₅O₄・3H₂O

分子量：382.45

化学構造式：



性状：白色～微黄褐色の粉末である。

水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けにくく、*N,N*-ジメチルホルムアミドに極めて溶けにくい。

融点：242.0~243.5℃ (分解)

分配係数：log P=-1.16 (P=0.069) [1-オクタノール/水]

【承認条件】

1. 本薬の安全性及び有効性を確認するために、使用実態を踏まえた適切な製造販売後調査を行うこと。
2. インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する国内外の調査結果・情報については、随時、規制当局に報告すること。

【包装】

ラビアクタ点滴静注液バッグ 300mg：60mL×1袋、

60mL×10袋

ラビアクタ点滴静注液バイアル 150mg：15mL×10瓶

【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) 社内資料 (腎機能障害者における薬物動態) [200902650]
- 2) 社内資料 (健康成人における薬物動態) [200902651]

- 3) 社内資料 (小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験) [201001514]
- 4) 社内資料 (母集団薬物動態解析) [200902652]
- 5) 社内資料 (高齢者における薬物動態) [200902653]
- 6) 社内資料 (蛋白結合に関する試験) [200902654]
- 7) 社内資料 (ラットにおける分布) [200902655]
- 8) 社内資料 (薬物動態学的薬物相互作用) [200902656]
- 9) 社内資料 (国内第Ⅱ相試験) [200902657]
- 10) 社内資料 (国際共同第Ⅲ相試験) [200902658]
- 11) 社内資料 (国内第Ⅲ相試験) [200902659]
- 12) 社内資料 (効力を裏付ける試験) [200902660]
- 13) Baz, M. et al. : Antiviral Res., 2007, 74, 159 [200902920]
- 14) Baum, E. Z. et al. : Antiviral Res., 2003, 59, 13 [200902921]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

http://www.shionogi.co.jp/med/



製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

日本專案進口仿單之中文譯本

* * 2013 年 7 月修訂(第 6 版, 依藥物食品安全通知修訂使用注意事項)

* 2011 年 8 月修訂

儲存方式: 室溫儲存

保存期限: 標示於外盒

日本標準商品分類號碼
87625

	bag
核准字號	22300AMX01152
藥價收載	2012 年 6 月
開始販賣	2010 年 1 月
國際誕生日	2010 年 1 月

抗流感病毒製劑

處方藥^{註 1)}

瑞貝塔[®] 點滴靜脈注射液 Bag 300mg Rapiacta[®] for Intravenous Drip Infusion 300mg Peramivir Hydrate 注射液

 塩野義製藥

【警告】

1. 投與本藥前, 應審慎評估本藥使用的必要性。[請參考「適應症相關之使用注意事項」]
2. 本藥用於預防使用之有效性及安全性尚未確立。

【禁忌(下列病患請勿投與)】

對本藥成份曾發生過敏症之病患。

【組成·性狀】

1. 組成

商品名	Rapiacta 點滴靜脈注射液 Bag 300mg
成份·含量	1 袋(60mL)中 Peramivir hydrate 349.4mg (相當於 Peramivir 300mg)
添加物	氯化鈉 540.0mg 注射用水

2. 性狀

商品名	Rapiacta 點滴靜脈注射液 Bag 300mg
性狀·劑型	無色澄清液體(注射液)
pH 值	5.0~8.5
滲透壓比 (對生理食 鹽水之比)	1.0~1.2

【適應症】

A 型或 B 型流感病毒感染。

<適應症相關之使用注意事項>

1. 因顧慮並非每一位 A 型或 B 型流感病患皆需要抗病毒製劑, 因此應於徹底觀察病患的情況後, 審慎評估本藥投與之必要性。
2. 因本藥為點滴注射用, 較其他口服及吸入等抗流感病毒製劑的使用需更謹慎考慮, 故應評估本藥投與之必要性。
3. 請注意最新的病毒抗藥性資訊, 以檢討投與本藥的適當性。
4. 本藥對 C 型流感病毒感染無效。
5. 本藥對細菌感染無效。[請參考「重要的基本注意事項」]

【用法·用量】

成人: 通常投與 Peramivir 300mg, 單次點滴靜脈注射 15 分鐘以上。因併發症等可能有惡化之虞的病患, 1 天 1 次 600mg, 單次點滴靜脈注射 15 分鐘以上, 可依症狀連續多日反覆投與。

可視年齡、症狀做適當減量。

小兒: 通常 Peramivir 以 1 天 1 次 10mg/kg 投與, 單次點滴靜脈注射 15 分鐘以上, 可依症狀連續多日反覆投與。最高投與劑量, 每次最多

不得超過 600mg。

註 1) 注意—請依醫師處方使用

<用法·用量相關之使用注意事項>

1. 請儘可能於症狀發現後迅速使用本藥。[尚未有資料可證實, 於症狀發現 48 小時後使用本藥之有效性]
2. 反覆投與時, 請以發燒等之臨床症狀來判斷本藥繼續投與之必要性, 故請勿冒然持續使用。另, 連續投與 3 天以上之經驗有限。[請參考「臨床成績」]
3. 因本藥在腎功能不良病患中會出現持續性高血中濃度, 故此類病人的使用劑量請參照下表, 依病患腎功能來調整投與量。本藥反覆投與時亦以下表為投與標準。尚未有於小兒腎功能不良者的使用經驗。[請參考「重要的基本注意事項」及「藥物動力學」]

Ccr (mL/min)	1 次投與量	
	一般情形	可能會惡化之情形
50 ≤ Ccr	300mg	600mg
30 ≤ Ccr < 50	100mg	200mg
10 ^{註 1)} ≤ Ccr < 30	50mg	100mg

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。

4. 本藥限以點滴靜脈注射使用之。

【使用注意事項】

1. 慎重投與(下列病患請慎重投與之)

(1) Peramivir 相關注意事項

腎功能不良者。[請參考「用法·用量相關之使用注意事項」及「重要的基本注意事項」]

(2) 添加物(氯化鈉、注射用水)相關注意事項

- 1) 有心臟、循環器官功能不良者。[因鈉負擔及循環血流量增加, 而使得心臟負擔加重, 可能會使症狀惡化]
- 2) 腎功能不良者。[易過度投與水分、氯化鈉, 而可能會使症狀惡化]

2. 重要的基本注意事項

- (1) 包含本藥品在內的抗流感病毒藥品, 發現有於投藥後出現行為異常等精神·神經症狀之病例報告, 但其與藥品之因果關係仍不明確。對於兒童、未成年者, 為了防止其因行為異常所引發的墜落等意外之預防對策, 於本藥開始治療後, 應對病患及其家人說明: ① 可能會有行為異常。② 居家治療時, 監護人等不應使兒童、未成年者獨自在家超過 2 天。另, 因流感腦炎亦有上述類似症狀發生的報告, 同樣須加以說明。
- (2) 本藥為透過腎排泄, 腎功能降低時因會產生持續性的高血中濃度, 故投與本藥時, 應依照肌酐清除率來調整劑量, 應觀察病患狀態而審慎投與。[請參考「用法·用量相關之使用注意事項」及「藥物動力學」]
- (3) 細菌感染合併流感病毒感染時, 會混合有類流感症狀。故細菌感染或懷疑為細菌感染時, 請適當的投與抗生素治療。[請參考「適應症相關之使用注意事項」]
- (4) 在投與隔天可能早期出現肝功能不良, 黃疸等現象, 所以在開始投與後就要進行肝功能檢查等, 充分觀察病患的狀況。

3. 副作用

<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>

核准時之安全性評估對象 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%)。

(1) 重大副作用

- 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，如發現異常請立即中止給藥並作適當處置。
- 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，故應充分觀察，若有異常情形時，請中止投與，並做適當處理。
- 3) 肝功能不良、黃疸(頻率不明)：因在投與後的隔天可能有伴隨 AST(GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P 等顯著上升之肝功能不良，投與隔日可能會出現黃疸，所以要充分觀察，一發現異常情形即中止投與，並作適當處理。

(2) 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，故應充分觀察，若有異常情形時，請中止投與，並做適當處理。

- 1) 過敏性休克症狀。
- 2) 肺炎。
- 3) 急性爆发性肝炎。
- 4) 中毒性表皮壞死溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、史蒂文斯氏強生症候群(Stevens-Johnson 症候群)。
- 5) 急性腎衰竭。
- 6) 血小板減少。
- 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)。
- 8) 出血性大腸炎。

(3) 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	濕疹、蕁麻疹	
消化道	腹瀉(6.3%)、嘔心、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、 γ -GTP 上升	Al-P 上升	
腎臟	蛋白尿、尿中 β_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

4. 老年人的投與

因大多數老年人之生理功能降低，投與時應觀察病患狀況。[請參考「藥物動力學」]

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。[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]
- (2) 投與中應避免哺餵母乳。[大鼠中有藥物分布至母乳的報告]

6. 小兒等的投與

早產兒、新生兒投與之安全性尚未確立。[尚未有使用經驗]

7. 投與過量

尚未有本藥投與過量的資訊。

本藥有經由血液透析而快速自血中清除的報告¹⁾。

8. 使用時的注意事項

投與途徑：本藥限以點滴靜脈注射使用之。

【藥物動力學】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

健康成年男性 6 例，以 100mg, 200mg, 400mg, 800mg(未核准劑量)單次點滴靜脈注射時之血中濃度如圖 1 所示，單次/反覆點滴靜脈注射時之藥物動力學參數如表 1 所示。Cmax 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。反覆投與之體內藥物動力學與單次投與時幾乎無變化，故未發現有蓄積性²⁾。

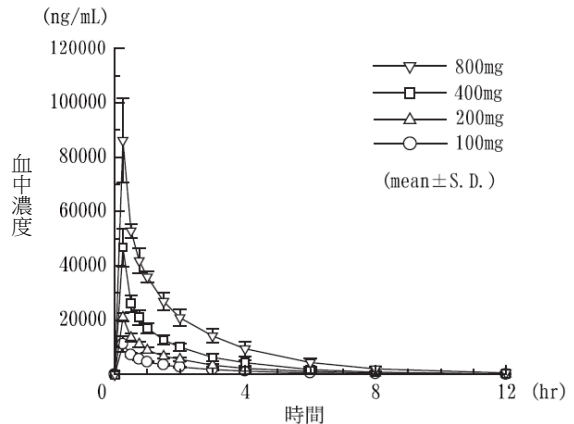


圖 1 單次投與時之血中濃度(健康成人)

表 1 藥物動力學參數

投與量 (mg)	n	單次投與				
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL ^{*1} (L/hr)	MRT (hr)	V _{ss} ^{*2} (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	反覆投與(第 6 天)		
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-τ} ^{*3} (ng·hr/mL)	CL ^{*1} (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.)

(2) 小兒病患

小兒病患 115 例(4 個月~15 歲)，以 10mg/kg(體重 60kg 以上為 600mg)單次點滴靜脈注射，注射結束後的 4 小時為止的血中濃度(185 個採血點)如圖 2 所示。另外，再利用所有可測得之 297 個採血點的血中濃度，以所有族群數據執行藥物動力學分析所得的藥物動力學參數如表 2 所示³⁾。

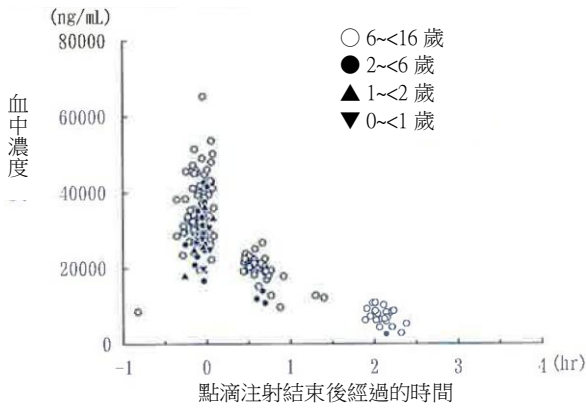


圖 2 單次投與時之血中濃度(小兒病患)

表 2 藥物動力學參數^{*1}

	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (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)，所有族群藥物動力學分析是用軟體 NONMEM[®]以藥物動力學參數之 Bayesian 推論值

(3) 腎功能不良者

1) 日本健康成人與流感病患，及外國健康成人，腎功能不良者與健康老年人，共 332 例為對象之臨床試驗，採取 3199 點血中濃度進行所有族群之藥物動力學分析。Peramivir 的藥物動力學(CL)之影響因子，腎功能損害程度(Ccr)對藥物動力學之影響很大，因此必須針對 Ccr 調整劑量⁴⁾。

腎功能不良族群在調整劑量時(相當於投與 300mg)所模擬之血中濃度如圖 3 所示，至於各腎功能不良族群劑量調整時之 Cmax 及 AUC 則如表 3 所示。

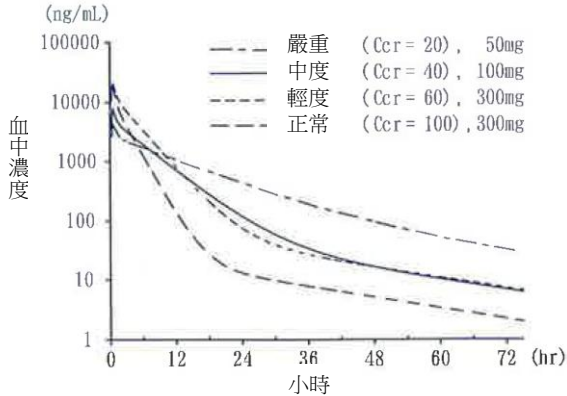


圖 3 腎功能不良族群在調整劑量時(相當於投與 300mg)所模擬之血中濃度

表 3 腎功能不良者劑量調整時之 Cmax 及 AUC^{*1}

Ccr (mL/min)	相當於投與 300mg		相當於投與 600mg	
	投與量 (mg)	AUC (ng · hr/mL)	投與量 (mg)	AUC (ng · hr/mL)
10 ≤ Ccr < 30	50	4742 (3192-7467)	100	9415 (6414-14591)
	100	9245 (6291-14323)	200	18471 (12564-28283)
30 ≤ Ccr < 50	300	27044 (18652-40920)	600	54047 (37078-81364)
	300	26005 (18133-38645)	600	51814 (36020-76820)

※1：中位數(90%預測範圍)，所有族群藥物動力學分析是用軟體 NONMEM[®]以藥物動力學參數之模擬結果

2) 包括腎功能不良者 22 例，以單次點滴靜脈注射 2mg/kg (未核准劑量)時之血中濃度如圖 4，藥物動力學參數如表 4 所示。腎功能降低，Peramivir 自血中之清除會延遲，而顯示 AUC 上升¹⁾。(外國人的資料)

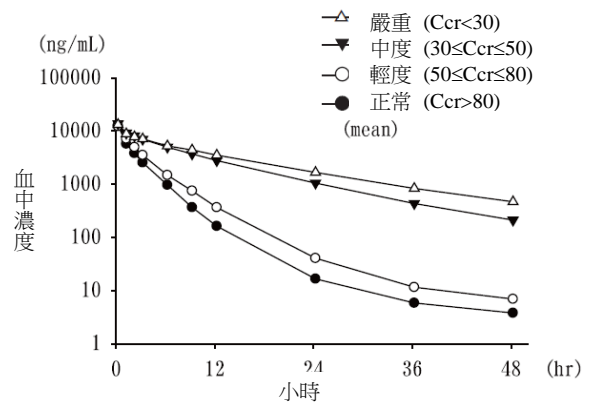


圖 4 單次投與時之血中濃度(腎功能不良者)

表 4 藥物動力學參數

Ccr (mL/min)	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (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.)

(4) 血液透析病患

血液透析病患 6 例，以 2mg/kg(未核准劑量)單次點滴靜脈注射時之血中濃度如圖 5 所示。自點滴開始 2 小時後，開始血液透析 4 小時，其血中濃度降低至約 1/4¹⁾。(外國人的資料)

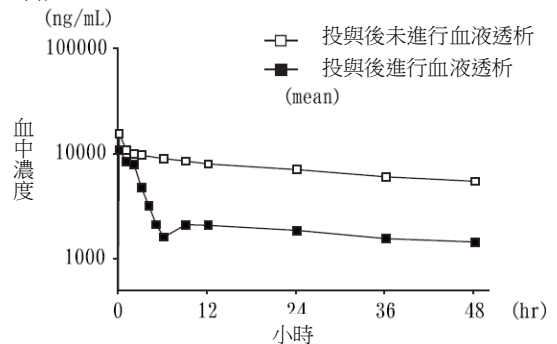


圖 5 單次投與時之血中濃度(血液透析病患)

(5) 老年人

健康老年人(65 歲以上)20 例，健康非老年人 6 例，以 4mg/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 Cmax 相近⁵⁾。(外國人的資料)

表 5 藥物動力學參數

	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12hr} (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.)

2. 分佈

(1) 健康成年男性各 6 例，分別單次點滴靜脈注射 100mg, 200mg, 400mg, 800mg (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。以 AUC 比較上呼吸道分泌物與血中藥物濃度，

已確認有 3~9% 分布至上呼吸道。又，以 400mg 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 1210ng/mL²⁾。

(2) 以超過濾法測定人類血清蛋白結合率，於濃度 1~100µg/mL 為 0.3~1.8%⁶⁾。

(3) (參考)

大鼠以 [¹⁴C]-Peramivir 24mg/kg 單次靜脈投與 5 分鐘後，於組織中顯示其最高放射能濃度。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能濃度，投與 48 小時後小於最低定量濃度，顯示於組織內的蓄積性及殘留性低。另一方面，亦顯示分布至腦部內的濃度極低⁷⁾。

3. 代謝·排泄

(1) 健康成年男性 6 例，單次點滴靜脈注射 400mg，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²⁾。

(2) 健康成年男性各 6 例，分別單次點滴靜脈注射 100mg, 200mg, 400mg, 800mg (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 天反覆投與時之總投與量對應尿中排泄率(平均值)為 77.2~92.6%²⁾。

(3) 於體外試驗，顯示 Peramivir 對主要人體肝酵素 Cytochrome P450 (CYP) 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及 3A4 沒有抑制作用，對 CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6 及 3A4 沒有誘導作用。又，Peramivir 非 P-glycoprotein 的基質，故不會抑制 P-glycoprotein 之藥物輸送作用⁸⁾。

【臨床成績】

1. 成人之臨床試驗

(1) 日本第二期臨床試驗

關於單次點滴靜脈注射 Peramivir 300mg, 600mg 之有效性，與安慰劑做對照之雙盲比較試驗。296 例流感罹病期間(至主要的 7 種症狀改善的時間)之中位數如表 6 所示。Peramivir 之各投與劑量群組較投與安慰劑群組之罹病期間呈有意義縮短⁹⁾。(均為 p<0.05)

表 6 日本第二期臨床試驗中流感的罹病期間

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

(2) 國際共同第三期臨床試驗

關於單次點滴靜脈注射 Peramivir 300mg, 600mg 之有效性，與 Oseltamivir (75mg, 1 天 2 次, 投與 5 天) 做對照檢討。1091 例(日本 742 例、台灣 244 例、韓國 105 例) 流感罹病期間之中位數如表 7 所示¹⁰⁾。

表 7 國際共同第三期臨床試驗中流感的罹病期間

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

(3) 日本第三期臨床試驗(反覆投與)

以具高危險因子(糖尿病、合併慢性呼吸道疾病、或服用免疫抑制劑中)之病患為對象，以 Peramivir 300mg 或 600mg, 1 天 1 次，投與 1~5 日。投與 600mg 群組(19 例)中之流感罹病期間的中位數為 42.3 小時(90% 信賴區間: 30.0, 82.7)，顯示對具高危險因子病患的有效性。另，投與 300mg(18 例)群組中為 114.4 小時(90% 信賴區間: 40.2, 235.3)。另外，對具高危險因子之流感病患反覆投與 Peramivir，發現有縮短流感罹病期間的傾向。投與群組別與投與期間別之流感罹病期間的中位數如表 8 所示¹¹⁾。

表 8 投與群組別與投與期間別之流感罹病期間 (具高危險因子之病患)

投與期間	合併 n=37			300mg 投與群 n=18			600mg 投與群 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 ^{※1)}	3	14.6	13.2, 68.6
2~5 天	27 ^{※2)}	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

2. 以小兒等為對象之日本第三期臨床試驗

以小兒等為對象，1 天 1 次，1~2 天投與 Peramivir 10mg/kg (體重 60kg 以上為 600mg)，115 例(4 個月~15 歲)之流感罹病期間的中位數為 27.9 小時(95% 信賴區間: 21.7, 31.7)。至於流感罹病期間之評估，依年齡別之中位數如表 9 所示，依投與期間分析之中位數如表 10 所示³⁾。

表 9 依年齡別之流感罹病期間評估 (小兒等)

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 10 依投與期間別之流感罹病期間評估(小兒等)

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	29.1, 91.3

【藥效藥理】

1. 對流感病毒之神經胺酶(Neuraminidase)的抑制作用

此藥顯示對人類 A 型及 B 型流感病毒之神經胺酶具抑制活性，其 50% 抑制濃度(IC₅₀)分別為 A 型 0.54~11nmol/L, B 型 6.8~17nmol/L¹²⁾。

2. 對於感染流感病毒小鼠的治療效果

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(EC₅₀)分別為 A 型 0.4~1.5mg/kg, B 型 0.1~1.0mg/kg¹²⁾。

3. 作用機轉

選擇性抑制人類 A 型及 B 型流感病毒之神經胺酶。流感病毒之神經胺酶具有切斷 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¹²⁾。

4. 抗藥性

日本第二期臨床試驗及以小兒等為對象之日本第三期臨床試驗中，本藥投與前後，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^{3), 9)}。另，國際共同第三期臨床試驗中，已確認本藥對感染相同亞型之低感受性病毒株仍有治療效果¹⁰⁾。又，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，但並未本藥特有的抗藥性病毒株的報告^{13), 14)}。

【有效成份的物理化學性質】

一般名: Peramivir hydrate

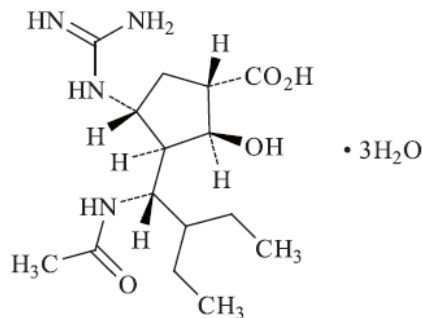
化學名: (1S,2S,3R,4R)-3-[(1S)-1-(Acetylamino)-2-ethylbutyl]

-4-guanidino-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid
trihydrate

分子式：C₁₅H₂₈N₄O₄ · 3H₂O

分子量：382.45

化學結構式：



性狀：白色~淡黃褐色粉末。

略難溶於水，難溶於甲醇或乙醇(99.5)，極難溶於
N,N-dimethylformamide。

融點：242.0~243.5°C(分解)

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

【包裝】

Rapiacta 點滴靜脈注射液 Bag 300mg：60mL×1 袋

【主要文獻】

- | | |
|---|-------------|
| | [文獻請求編號] |
| 1) 內部資料 (腎功能不良者之藥物動力學) | [200902650] |
| 2) 內部資料 (健康成人之藥物動力學) | [200902651] |
| 3) 內部資料 (以小兒等為對象之日本第三期臨床試驗) | [201001514] |
| 4) 內部資料 (全族群之藥物動力學分析) | [200902652] |
| 5) 內部資料 (老年人之藥物動力學) | [200902653] |
| 6) 內部資料 (蛋白質結合之相關試驗) | [200902654] |
| 7) 內部資料 (大鼠之體內分佈) | [200902655] |
| 8) 內部資料 (藥物動力學之藥物交互作用) | [200902656] |
| 9) 內部資料 (日本第二期臨床試驗) | [200902657] |
| 10) 內部資料 (國際共同第三期臨床試驗) | [200902658] |
| 11) 內部資料 (日本第三期臨床試驗) | [200902659] |
| 12) 內部資料 (效果的驗證試驗) | [200902660] |
| 13) Baz, M. et al. : Antiviral Res., 2007, 74, 159 | [200902920] |
| 14) Baum, E. Z. et al. : Antiviral Res., 2003, 59, 13 | [200902921] |

塩野義製藥株式會社 醫藥情報中心

〒541-0045 大阪市中央區道修町 3 丁目 1 番 8 號

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

<http://www.shionogi.co.jp/med/>

Licensed by
BioCRYST
PHARMACEUTICALS, INC.

製造販賣

塩野義製藥株式會社

〒541-0045 大阪市中央區道修町 3 丁目 1 番 8 號

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

製造廠：Nipro Pharma Corporation Ise Plant for Shionogi Japan
(注射袋)

廠 址：647-240, Ureshinotengeji-cho, Matsusaka-shi, Mie,
515-2302, Japan

Rapiacta® (Peramivir) 用藥須知及同意書

一、藥劑說明：

為因應符合新型 A 型流感通報定義患者之緊急治療需求，爰採購儲備 Rapiacta® 點滴注射劑型之抗病毒藥劑供前開病患使用。

二、藥劑組成：

商品名	Rapiacta 點滴用注射袋 300mg
成分・含量	1 袋(60ml)中 Peramivir Hydrate 349.4mg(相當於 Peramivir 300mg)
添加物	氯化鈉 540.0mg 注射用水

三、注意事項：

- 1、A 型及 B 型流感病毒治療以外之用藥屬仿單外用藥，請醫師依醫療專業判斷審慎評估。
- 2、本藥劑使用後主要副作用為腹瀉，有心臟、循環器官功能不良或腎功能不良病患使用需慎重。
- 3、本藥劑屬神經胺酸酶抑制劑，同類藥品發現有於投藥後出現行為異常等神經精神事件報告，但其與藥品之因果關係仍不明確，故於使用期中，應特別注意異常行為之發生。
- 4、早產兒、新生兒投與之用法及用量尚未確立。
- 5、有關本藥劑詳細使用及相關副作用等資料請參閱仿單或洽詢主治醫師。

Rapiacta® (Peramivir) 用藥同意書

使用人姓名：	性別： <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
填寫人： <input type="checkbox"/> 本人 <input type="checkbox"/> 家屬，與病患之關係：_____ <input type="checkbox"/> 關係人	
填寫人姓名： <input type="checkbox"/> 同上	填寫日期： 年 月 日
聯絡電話：()	手機：
是否已詳閱並了解 Rapiacta® 用藥須知並同意用藥？	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
_____醫院	主治醫師：

註：請主治醫師將本同意書影本交由轄區疾病管制署各區管制中心備查

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			
院所地址			
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：			
申請明細			
申請項目	申請數量 (300mg/袋)	核撥數量 (300mg/袋)	核撥批號
Rapiacta® (Peramivir)	袋	袋	
主治醫師	區指揮官同意	疾管署各區管制中心承辦人	決行

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，請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

更新日期：107.1.1

單位	聯絡人	電話	傳真	值班電話	轄區
台北區管制中心	吳修儀	(02)8590-500 0分機 5022	(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	許昕媛	(03)398-2789 轉 121	(03)3931723	(03)3983647	桃園市、新竹縣、新竹市、苗栗縣
中區管制中心	石雅莉	(04)2473994 0轉 213	(04)24739774	(04)24725110	台中市、彰化縣、南投縣
南區管制中心	廖悅淳	(06)2696211 轉 206	(06)2906714	(06)2906684	雲林縣、嘉義縣、嘉義市、台南市
高屏區管制中心	林靜麗	(07)5570025 轉 625	(07)5574664	0912-204709	高雄市、屏東縣、澎湖縣
東區管制中心	余幸璇	(038)223106 轉 210	(038)224732	(03)8222690	花蓮縣、台東縣
整備組	林美凌	(02)2395982 5轉 3678	(02)23570944		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： _____

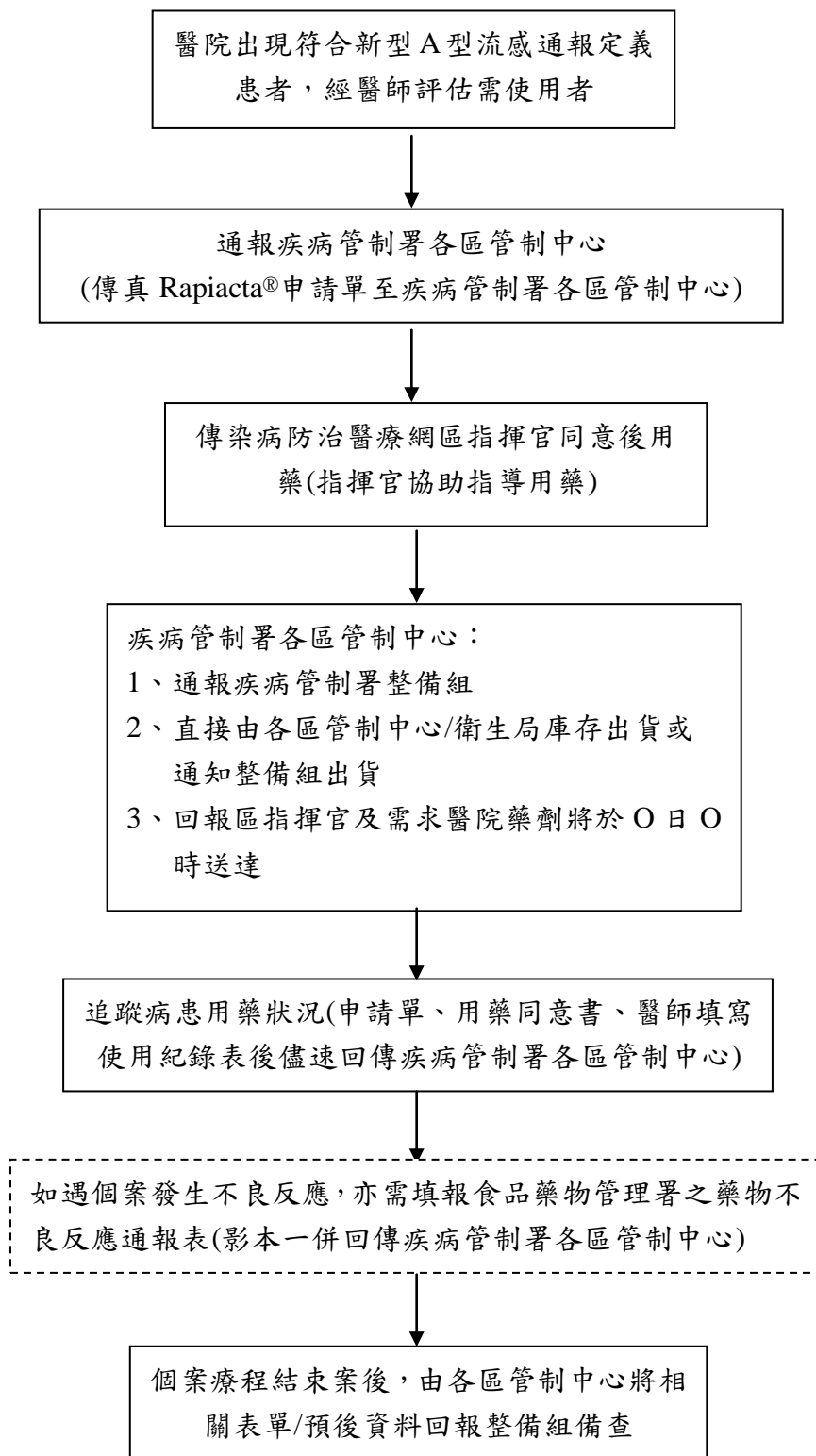
	病歷號碼	年紀	性別	投與首日	流感類型	用藥紀錄	藥物不良事件	
1.		____歲 ____月	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女 是否懷孕？ <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 是否正在哺乳？ <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	20____年 ____月 ____日	<input type="checkbox"/> A 型 → H__N__ <input type="checkbox"/> B 型 <input type="checkbox"/> 不明	單次劑量，頻率， 使用天數 (如有更改劑量請 註明)	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 3. 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 (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)	<input type="checkbox"/> 其他，非左列六項 (請指出不良反應，並簡述相關 狀況與數據)
2.		____歲 ____月	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女 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	20____年 ____月 ____日	<input type="checkbox"/> A 型 → H__N__ <input type="checkbox"/> B 型 <input type="checkbox"/> 不明	單次劑量，頻率， 使用天數 (如有更改劑量請 註明)	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 3. 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 (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)	<input type="checkbox"/> 其他，非左列六項 (請指出不良反應，並簡述相關 狀況與數據)

衛生福利部 食品藥物管理署 醫療器材 不良事件通報表 專線: (02) 2396-0100 傳真: (02) 2358-4100 網址: http://medwatch.fda.gov.tw 電子信箱: mdsafety@fda.gov.tw	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: _____ 電子郵件: _____ 電話: _____ 地址: _____ 屬性: <input type="checkbox"/> 醫療人員, 醫院名稱: _____ (職稱: <input type="checkbox"/> 醫師 <input type="checkbox"/> 藥師 <input type="checkbox"/> 護理人員 <input type="checkbox"/> 醫工人員 <input type="checkbox"/> 其他 _____) <input type="checkbox"/> 廠商, 服務機構: _____ <input type="checkbox"/> 民眾							
	*5. 原始藥物不良事件獲知來源: <input type="checkbox"/> 由醫療人員轉知 (<input type="checkbox"/> 醫師 <input type="checkbox"/> 藥師 <input type="checkbox"/> 護理人員 <input type="checkbox"/> 醫工人員 <input type="checkbox"/> 其他 _____) <input type="checkbox"/> 由衛生單位得知 (<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							
6. 報告類別: <input type="checkbox"/> 初始報告 <input type="checkbox"/> 追蹤報告, 第 _____ 次 矯正措施: <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 無法得知		7. 附件: <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有, 共 _____ 件 8. 產品經公告列入藥物安全監視: <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 無法得知						
I. 病人基本資料								
9. 病人識別代號: _____ (通報者自行編碼)		10. 性別: <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女		12. 體重: _____ 公斤				
		11. 出生日期: _____ 年 _____ 月 _____ 日 (或約 _____ 歲)		13. 身高: _____ 公分				
II. 不良事件有關資料								
*14. 事件類別 (可複選) <input type="checkbox"/> 不良反應 (請填第 15 項) <input type="checkbox"/> 產品問題 (如品質瑕疵、功能失效等) (請填第 16 項) <input type="checkbox"/> 使用錯誤		*17. 不良事件之描述 (請依事件發生前後順序填寫。應包括發生不良事件之部位、症狀、嚴重程度及處置)						
15. 不良反應結果 <input type="checkbox"/> A. 死亡, 日期: _____ 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. 需作處置以防永久性傷害 <input type="checkbox"/> G. 非嚴重不良反應 (請敘述) _____								
16. 產品問題分類 <input type="checkbox"/> 操作面 (器材操作時發現規格不符問題, 如軟體或相容性問題) <input type="checkbox"/> 場所/設施 (器材運送、儲存、維修或使用之環境問題) <input type="checkbox"/> 人因 (產品與使用者間之問題, 如使用說明書或操作方法不當) <input type="checkbox"/> 物理特性 (材質完整性、製程問題, 如滲漏、缺少零件等) <input type="checkbox"/> 其他 (請敘述) _____		18. 相關檢查及檢驗數據						
		19. 其他相關資料						
III. 懷疑的醫療器材								
20. *品名		*許可證字號	製造廠	製造國別	*許可證申請商	器材主類別		
21. *型號		序號	批號	軟體版本	製造日期	有效期間/保存期限	使用日期	使用原因
22. 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								
23. 器材處置現況: <input type="checkbox"/> 已銷毀 <input type="checkbox"/> 尚在調查中 <input type="checkbox"/> 尚植於病患體內 <input type="checkbox"/> 於 _____ 年 _____ 月 _____ 日 退還廠商(原廠)								
24. 器材使用: <input type="checkbox"/> 初次使用 <input type="checkbox"/> 拋棄式器材重覆使用 <input type="checkbox"/> 可反覆使用式器材重覆使用 <input type="checkbox"/> 重新維修/整修過 <input type="checkbox"/> 其他 _____								
25. 曾使用同類醫材之經驗 <input type="checkbox"/> 是, 醫材: _____ 不良反應: _____ <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 無法得知 停用後不良事件是否減輕 <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 無法得知 再使用是否出現同樣反應 <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 無法得知								
IV 併用之醫療器材或藥品(選填項目)								
26. 併用醫療器材	品名	許可證字號	許可證申請商	型號	器材主類別	使用日期	使用原因	
	#1	#2						
27. 併用藥品	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		
	#1	#2						

註: 1. 為確保通報資料完整, 有「*」之項目煩請務必填寫。 2. 選填項目請視需要填寫, 若無資料可不用填寫。

2013.07

Rapiacta®(Peramivir) 使用流程圖



Rapiacta®(Peramivir) 資訊系統使用回報流程圖

