



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：李發耀 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國82年3月創刊

副發行人：陳威明 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

109年10月
第30卷第10期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

Baloxavir用於流行性感冒

吳建興

依據世界衛生組織統計資料顯示，全球每年平均有3至5百萬例流行性感冒（簡稱流感）併發重症案例，造成約29-65萬例流感相關呼吸道併發症之死亡。臺灣成人流感年侵襲率約5-10%，小孩約20-30%。流感致病原為流感病毒，可分為A、B、C、D四型，其中A型可依病毒表面抗原結構兩種醣蛋白-紅血球凝集素(hemagglutinin)及神經胺酸酶(neuraminidase)的不同分為許多亞型；病毒利用紅血球凝集素與宿主細胞表面sialic acid接合，而得以進入宿主細胞內，神經胺酸酶則負責切斷病毒與細胞間的連接，讓已複製完成之病毒自宿主細胞中釋出，再感染其他健康宿主細胞。A、B型可引起季節性流行，臺灣季節性流感有A型H1N1與H3N2亞型及B型流感病毒。流感病毒經由飛沫或接觸傳染，常見症狀包括發燒、頭痛、肌肉痛、疲倦、流鼻涕、喉嚨痛及咳嗽等。多數患者感染後可自行痊癒，少數可能引起肺炎等嚴重併發症，併發症的高危險族群包括65歲以上老年人、未滿5歲兒童、孕婦、罹患心血管、肺臟、肝臟、腎臟或代謝性疾病等慢性疾病或免疫功能不全者等。

在過去，治療流感的抗病毒藥品主要為神經胺酸酶抑制劑(neuraminidase inhibitors, NAIs)，包括口服劑型oseltamivir (Tamiflu[®]; Eraflu[®])、吸入劑型zanamivir (Relenza[®])及靜脈注射劑peramivir (Rapiacta[®])，症狀出現後越早使用，效果愈好，在48小時內尤佳。Oseltamivir及zanamivir一天需投予2次，療程共5天，peramivir一天需投予1次，療程為可依症狀連續多日給藥。Baloxavir (Xofluza[®], 紓伏效, 20 mg/tab)為新一類口服全新作用機轉治療藥品，服用單次劑量即可達到治療效益，減少病人服藥順從性問

題，本院現有流感抗病毒藥品之比較如附表。

Cap依賴型病毒核酸內切酶(cap-dependent endonuclease)為一種酵素能夠識別並切斷宿主細胞mRNA前驅物，從而產生病毒mRNA合成必需之引子的RNA片段，baloxavir能選擇性抑制該核酸內切酶的活性，達到干擾病毒基因轉錄作用，阻斷病毒的複製。臺灣食品藥物管理署於2019年6月通過核准用於成人及12歲以上兒童之A、B型流行性感冒病毒急性感染之治療。

2018年Hayden等人進行隨機、雙盲、第三期臨床試驗，共納入1436名20-64歲確診類流感的美國和日本患者，症狀包括發燒、至少一個全身及中度嚴重呼吸道症狀，以2:2:1隨機分派成3組，baloxavir組(體重40-80公斤，口服單次劑量40 mg，體重80公斤以上，口服單次劑量80 mg)、Oseltamivir組(每天口服兩次75 mg)或安慰劑組於症狀發生48小時內給藥，療程共5天。研究結果顯示使用baloxavir、oseltamivir與安慰劑治療後，流感症狀緩解時間中位數分別為53.5、53.8、80.2小時(baloxavir vs.安慰劑, $p < 0.001$; baloxavir vs. oseltamivir, $p = 0.756$)。因此baloxavir相較安慰劑可有效縮短流感症狀緩解時間，而與oseltamivir則無統計學上差異。

Baloxavir由於半衰期長(95.8-99.6小時)，所以只需服用單次劑量，投予劑量依據病人體重決定，體重40-80公斤，單次劑量40 mg；體重80公斤以上，單次劑量80 mg。宜於症狀發生後48小時內給藥，可隨餐或空腹服用，但應避免和乳製品、高鈣飲品、含多價陽離子緩瀉劑、制酸劑或口服離子補充劑併服，因其可能會降低baloxavir血中濃度而降低藥效。另外，因抗流感病毒藥品皆會降低流感疫苗的效益，故病人在流感疫苗施打前2天至後2週，應避

免與抗流感病毒藥品併用。Baloxavir蛋白質結合率為93-94%，達到最高血中濃度的時間為4小時。Baloxavir屬前驅藥，主要經由肝臟酵素uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A3 (UGT1A3) 代謝成活性代謝物。輕、中度肝功能不全者 (Child-Pugh A,B) 無需調整劑量，重度肝功能不全者 (Child-Pugh C) 則無資料。此藥主要經由糞便 (80.1%) 排除，輕、中度腎功能不全者 (Ccr \geq 30 mL/min) 無需調整劑量，重度腎功能不全者 (Ccr $<$ 30 mL/min) 則無資料。Baloxavir常發生的副作用包括腹瀉 (2%)、異常行為、過敏反應、血管性水腫、結腸炎、譫妄、多形性紅斑、幻覺、黑斑病、語音障礙、嘔吐、眼瞼、舌頭或面部腫脹等，建議使用baloxavir仍需監測相關副作用，因會造成異常行為而引發摔倒等意外事故，尤需注意安全。Baloxavir用於在小於12歲的兒童，療效及安全性尚未建立，故目前僅核准用於12歲以上病人。對於孕婦或可能懷孕之婦女，則因孕期投藥之相關安全性尚未確

立，只有在判斷其於治療上的有益性高於危險性時才可投予，建議優先選擇oseltamivir；另因尚未確立本藥是否會分泌至人類乳汁，哺乳婦應於投藥療程中避免母乳哺餵。

Baloxavir為cap依賴型病毒核酸內切酶抑制劑，屬全新作用機轉之口服抗流感藥品，可用於12歲以上病人，僅需服用單次劑量即可達到治療效益，可望大幅提升病人服藥順從性，但尚未獲得健保給付，須自費使用，藥品單價800元，倘若未來能納入健保給付，可望能為更多流感病人帶來希望。

參考資料

1. Kumar B, Asha K, Khanna M, et al. The emerging influenza virus threat: status and new prospects for its therapy and control. Arch Virol 2018;163:831-44.
2. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. N Engl J Med 2018;379:913-23.

表、本院抗流感病毒藥品之比較

學名	Baloxavir	Peramivir	Oseltamivir	Zanamivir
英文商品名	Xofluza [®]	Rapivacta [®]	Tamiflu [®] ; Eraflu [®]	Relenza [®]
中文商品名	紓伏效	瑞貝塔	克流感；易尅冒	瑞樂沙
規格含量	Tab, 20 mg	Inj, 300 mg/60 ml/bag	Cap, 75 mg	Inh, 5 mg/puff
作用機轉	Cap依賴型病毒核酸內切酶抑制劑	神經胺酸酶抑制劑	神經胺酸酶抑制劑	神經胺酸酶抑制劑
適用年齡	12歲以上	1個月以上	兒童(足月新生兒)及成人	5歲以上
療程	1天	可依症狀連續多日給藥	5天	5天
用法用量	口服 單一次劑量 40-80 kg: 40 mg ≥80 kg: 80 mg	靜脈注射 成人: 300 once 兒童: 10 mg/kg once 最大劑量600 mg，輸注 ≥15分鐘	口服 ≥13歲: 75 mg bid 1-13歲: ≤15 kg: 30 mg bid 15-23 kg: 45 mg bid 23-40 kg: 60 mg bid >40 kg: 75 mg bid <1歲: 3 mg/kg/bid	經口吸入 2 puffs bid
腎功能不全劑量調整	Ccr \geq 30 mL/min: 無須調整 Ccr $<$ 30 mL/min: 無資料	Ccr 30-50 mL/min: 100 mg Ccr 10-30 mL/min: 50 mg HD: Post HD	Ccr 30-60 mL/min: 30 mg bid Ccr 10-30 mL/min: 30 mg qd HD: 30 mg stat, then 30 mg post HD CAPD: 30 mg once	無須調整
副作用	腹瀉、嘔吐、譫妄等	腹瀉、嗜中性白血球減少、嘔吐、肝指數異常等	頭痛、嘔吐、噁心等	頭暈、關節痛、腹痛等
自費單價	800元/tab	1980元/bag	克流感: 107元/cap 易尅冒: 不提供自費購買	不提供自費購買

藥品諮詢

Question & Answer

G6PD缺乏症之止痛藥選擇

胡藜方

問：請問病人有G6PD缺乏症，但過去未曾發生自發性溶血，或因為食物或藥物誘發，是否可以使用aspirin、acetaminophen或NSAIDs等弱效止痛藥？

答：G6PD缺乏症，中文全名為葡萄糖六磷酸鹽去氫酵素缺乏症 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)，俗稱蠶豆症，為一種常見先天基因缺陷之性聯遺傳疾病。G6PD為紅血球重要酵素，可產生NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) 保護紅血球免受氧化反應的破壞，假如病人缺乏G6PD則在接觸或食用到某些特定物質時，紅血球可能因此受到氧化傷害導致破裂，並出現溶血反應及相關症狀，如臉色蒼白、全身黃疸、困倦疲累、腹背疼痛及解出深茶色尿液等。世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 根據G6PD酵素活性及溶血程度，將G6PD基因變異分為五個等級，其中僅class I、II、III具臨床意義，如表1所示。

由上述可知，對於G6PD缺乏症病人而言，避免暴露於特定不安全物質 (如某些藥品、化學物質、食物等) 為預防溶血發生之最有效方法，已知會誘發溶血之不安全物質詳如表2。常見弱效止痛藥品如aspirin、acetaminophen及非類固醇消炎止痛藥 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

中的aminophenazone/dipyron/metamizole、anti-pyrine/phenazone和tiaprofenic acid並未列於表2中，且過去文獻指出上述止痛藥品皆屬於G6PD class II及III病人相對安全之用藥選擇，然而對於G6PD class I之安全性尚未確立。此外相關藥品之安全性，除了需考量G6PD基因變異等級，亦需評估藥品劑量及病人病情，若病人處於感染狀態則可能明顯提升溶血機率。

經詢問相關病史，本例過去未曾因食物、藥物誘發或出現自發性溶血，應非屬具慢性溶血性貧血之G6PD class I病人，發生溶血機率較小，又G6PD class IV或V並無臨床意義，用藥選擇較不受限制。根據現今資料病人假如為G6PD class II和III，aspirin、acetaminophen或NSAIDs等藥品可作為解熱鎮痛相對安全之用藥選擇，但仍需監測溶血情形，如臉色蒼白、全身黃疸、困倦疲累、腹背疼痛及解出深茶色尿液等；反之，若為G6PD class I病人，因其用藥相關安全性尚未確立，考量病人個體差異性大 (基因變異度、藥品劑量、感染狀態、共病症等)，如欲使用上述止痛藥品，建議給予常用劑量謹慎使用，並密切監測溶血情形。

參考資料：

1. UpToDate: Diagnosis and management of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. This topic last updated: Sep 30, 2020.
2. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. Bull World Health Organ 1989;67:601-11.

表1、G6PD基因變異分類

等級	G6PD酵素活性	溶血嚴重度
Class I	<10%正常值	慢性溶血性貧血
Class II	<10%正常值	間歇性溶血 (受特定物質影響)
Class III	10-60%正常值	間歇性溶血 (受到明顯氧化傷害)
Class IV	酵素活性正常 (或60-100%正常值)	無溶血情形
Class V	高酵素活性 (或>2倍正常值)	無溶血情形

表2、已知會誘發溶血之物質

藥品	化學物質和食物
Chlorpropamide	Fava beans 蠶豆
Dabrafenib	Henna compounds (black and red Egyptian)
Dapsone (diaminodiphenyl sulfone)	Naphthalene (mothballs, lavatory deodorant) 樟腦
Methylene blue (methylthionium chloride)	Phenylhydrazine
Nitrofurantoin, nifuratel, and nitrofurazone (nitrofurals)	"RUSH" (isobutyl nitrate, amyl nitrate)
Phenazopyridine (pyridium)	
Primaquine and tafenoquine	
Rasburicase and pegloticase	

用藥新警訊

Medication Watch

2020年9月藥物安全警訊

許櫻寶、周千澄

表、美國FDA發佈藥物安全警訊

日期	摘要	說明
09/23	美國FDA要求仿單更新加框警語 (Boxed Warning)，benzodiazepine類鎮靜安眠藥具有濫用、成癮、生理依賴性及戒斷反應等嚴重風險。	Benzodiazepine類藥物主要藉由增加抑制性突觸中的GABA受體神經傳導，具有安眠及鎮靜作用，核准用於治療廣泛性焦慮、失眠、癲癇、社交恐懼症及恐慌症等，亦可作為外科或診斷過程前的準備用藥，用藥通常需持續數週至數月，但劑量及用藥時間依病患情形而異。Benzodiazepine類藥物具有誤用、濫用、成癮等風險，進而導致用藥過量及死亡，尤其是與鴉片類止痛劑、酒精或非法藥物併用時；長期固定服用可能會導致生理依賴性，若快速減量或驟然停藥恐引起戒斷反應，嚴重症狀包括僵直症、癲癇、震顫性譫妄、抑鬱、幻覺、躁症等，甚至致死。美國FDA提醒醫療人員，用藥前應評估患者情形、併用藥品，以及其濫用、誤用及成癮風險，尤其需謹慎與鴉片類止痛劑及其他具有抑制中樞神經作用藥物併用，可能造成嚴重呼吸抑制。為降低用藥風險，應處方最低有效劑量，並作為期最短之治療，服藥期間應監測患者是否有異常使用情形，若疑似有藥癮，應立即處置，且依臨床需求應逐步降低劑量至減量或停藥，以避免戒斷症狀發生。FDA提醒病人，應主動告知醫師併用藥品及飲酒習慣，應遵醫囑按時服藥，若無醫師指示，切勿擅自驟然減量或停藥，若有戒斷反應等異常情形，應立即儘速就醫。
09/24	美國FDA發佈警訊，服用高劑量diphenhydramine (Benadryl) 恐造成嚴重心臟問題、癲癇、昏迷，甚至死亡。	Diphenhydramine為抗組織胺劑，用於緩解過敏性鼻炎、枯草熱所引起之流鼻涕、打噴嚏、眼睛及喉部搔癢等相關症狀，以及過敏所引起之搔癢、皮膚癢疹。社群軟體Tik Tok興起"Benadryl Challenge"，多名青少年因服用高劑量diphenhydramine導致送醫急救或致死，美國FDA正調查是否有其他案例，並與社群軟體聯繫，強烈要求撤除平台相關視頻，且隨時刪除後續上傳發佈的視頻。美國FDA提醒消費者、父母及照護者，應妥善保存藥品，避免幼童誤食或青少年誤用，且應遵照藥品說明書正確用藥。本院現有品項為Benamine® cap 50 mg。