

Ensirelvir fumaric acid (Xocova®)尚未取得中央衛生主管機關核准之藥品許可證，因應緊急公共衛生情事之需要，經專案核准輸入使用，非經一般核准(regular approval)程序。

# Xocova® 錠 125 毫克

## Xocova® Tablets 125 mg

本藥須由醫師處方使用

### 1. 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

Xocova®每錠含有 152.3 mg Ensirelvir fumaric acid (相當於 125mg 的 Ensirelvir)。

#### 1.2 賦形劑

D-mannitol, croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, colloidal silicon dioxide, microcrystalline cellulose, magnesium stearate。

#### 1.3 劑型

Xocova®為 Ensirelvir 的錠劑

#### 1.4 產品描述

商品名	Xocova®錠 125 毫克		
性狀與劑型	白色至些許淡黃黃色、圓形、錠劑		
外觀			
	正面	背面	側面
大小	直徑約 9.0 毫米 厚度約 4.4 毫米		
重量	約 346 mg		
識別碼	 711:125		

### 2. 適應症

適用於沒有呼吸衰竭的成人和 12 歲以上兒童的 COVID-19 感染之病人。

#### 2.1 適應症相關注意事項

2.1.1 應在充分了解本藥的療效和安全性，並詳細了解「12. 臨床試驗資料」的內容後，方可開始使用本藥。(請參考 12.1.1)

2.1.2 尚未對 SARS-CoV-2 重度感染病人進行有效性評估。

### 3. 用法及用量

#### 3.1 用法用量

12 歲以上兒童及成人常用劑量為第 1 天口服 375 mg Ensirelvir (Xocova® 3 錠)，第 2 至 5 天每日一次口服 125 mg Ensirelvir (Xocova® 1 錠)。

##### 3.1.1 用法用量相關之使用注意事項

應在 SARS-CoV-2 感染症狀出現後 72 小時內開始服用本藥。沒有臨床數據支持 Xocova® 對於症狀表現 72 小時以上才開始接受本藥的患者的療效。

### 4. 禁忌

4.1 對本藥任何成分有過敏反應史的病人。

4.2 病人正在服用以下藥物者：pimozide, quinidine sulfate hydrate, bepridil hydrochloride hydrate, ticagrelor, eplerenone, ergotamine tartrate/anhydrous caffeine/isopropylantipyrine, ergometrine maleate, methylethergometrine maleate, dihydroergotamine mesylate, simvastatin, triazolam, anamorelin hydrochloride, ivabradine hydrochloride, venetoclax [復發或難治性慢性淋巴細胞白血病(包括小淋巴細胞淋巴瘤)的劑量遞增階段], ibrutinib, blonanserin, lurasidone hydrochloride, azelnidipine, azelnidipine/olmesartan medoxomil, suvorexant,

tadalafil (Adcirca), vardenafil hydrochloride hydrate, lomitapide mesilate, rifabutin, finerenone, rivaroxaban, riociguat, apalutamide, carbamazepine, enzalutamide, mitotane, phenytoin, fosphenytoin sodium hydrate, rifampicin, 含有 St.John's Wort 的食品。(請參考 7.1)

4.3 服用秋水仙鹼(Colchicine)的病人且其腎功能或肝功能不全者。(請參考 6.6.2, 6.7.2 和 7.2)

4.4 懷孕或可能懷孕之婦女。(請參考 6.1)

### 5. 重要注意事項

#### 5.1 警語/注意事項

由於本藥與其他併用藥物可能發生潛在交互作用，因此應確認病人正在服用的所有藥物。應囑咐病人若在使用本藥治療期間需開始使用其他藥物，應事先諮詢醫師或藥師。(請參考 7.、11.7.1 和 11.7.2)

### 6. 特殊族群注意事項

#### 6.1 懷孕

孕婦或可能懷孕婦女禁用。

在兔子的生殖毒理研究中，在大於 5.0 倍臨床暴露量下觀察到胎兒致畸胎性，在等於 5.0 倍臨床暴露量下觀察到流產，且在 7.4 倍臨床暴露劑量下觀察到胚胎/胎兒存活率降低。(請參考 4.4、6.3)

#### 6.2 哺乳

治療期間建議不要哺乳。

在大鼠研究中觀察到本藥會分泌至乳汁；且在引起母體毒性的劑量下(相當於臨床暴露量的 6.6 倍)，觀察到幼鼠出生後第 4 天的存活率降低及生長遲緩。

#### 6.3 有生育能力的女性與男性

針對可能懷孕的女性，應指示在給藥期間和最後一次給藥後的兩週內採取適當的避孕措施。(請參考 4.4 及 6.1)

#### 6.4 小兒

尚未對 12 歲以下兒童進行臨床研究。

#### 6.6 肝功能不全

6.6.1 輕度及中度肝功能不全病人無須調整劑量；重度肝功能不全病人(不包括正在服用秋水仙鹼的病人)尚無進行臨床研究。(請參考 11.6.2)

6.6.2 正在服用秋水仙鹼的肝功能不全病人，請勿投與本藥。秋水仙鹼的血中濃度可能增加。(請參考 4.3、7.2)

#### 6.7 腎功能不全

6.7.1 腎功能不全病人無須調整劑量。(請參考 11.6.1)

6.7.2 正在服用秋水仙鹼的腎功能不全病人，請勿投與本藥。秋水仙鹼的血中濃度可能增加。(請參考 4.3、7.2)

### 7. 交互作用

本藥為 CYP3A 受質，具有很強的 CYP3A 抑制作用。此外對於 P-gp、BCRP、OATP1B1 及 OATP1B3 也具有抑制作用。由於並非和所有藥物組合的交互作用都已被研究因此在接受其他藥物治療時併用本藥，或使用本藥治療中新併用其他藥物時，應注意劑量並謹慎給藥。(請參考 5.、

11.7.1 和 11.7.2)

**7.1 併用禁忌(禁止併用下列藥物)**

藥品名	臨床症狀、處置方法	作用機轉、危險因子
Pimozide, quinidine sulfate hydrate, bepridil hydrochloride hydrate (請參考 4.2)	這些藥物的血中濃度上升，可能會導致 QT 間隔延長	本藥對 CYP3A 的抑制作用，抑制了這些藥物的代謝
Ticagrelor (請參考 4.2)	Ticagrelor 血中濃度上升，可能會增強血小板凝集抑制作用	
Eplerenone (請參考 4.2)	Eplerenone 血中濃度上升，可能導致血中鉀離子濃度上升	
Ergotamine tartrate/anhydrous, caffeine/isopropylantipyrine(複方), ergometrine maleate, methylethergometrine maleate, dihydroergotamine mesylate (請參考 4.2)	由於這些藥物的血中濃度上升，可能會導致嚴重的副作用，例如血管痙攣	
Simvastatin (請參考 4.2)	Simvastatin 血中濃度上升，可能發生橫紋肌溶解症	
Triazolam (請參考 4.2)	Triazolam 血中濃度上升，可能會出現過度鎮靜或呼吸抑制	
Anamorelin hydrochloride (請參考 4.2)	Anamorelin hydrochloride 血中濃度上升，可能增加副作用的發生率	
Ivabradine hydrochloride (請參考 4.2)	可能會出現過度心跳遲緩	
Venetoclax 【復發或難治型慢性淋巴細胞性白血病(包括小淋巴細胞淋巴瘤)的劑量遞增階段】(請參考 4.2)	Venetoclax 血中濃度上升，可能會增加腫瘤溶解症候群的發生率	
Ibrutinib (請參考 4.2)	Ibrutinib 血中濃度上升，副作用發生率可能增加	
Blonanserin, lurasidone hydrochloride (請參考 4.2)	這些藥物的血中濃度上升，作用可能增強	
Azelnidipine, Azelnidipine/Olmesartan medoxomil (複方) (請參考 4.2)	Azelnidipine 作用可能增強	
Suvorexant (請參考 4.2)	Suvorexant 血中濃度上升，作用可能顯著增強	
Tadalafil, Vardenafil hydrochloride hydrate (請參考 4.2)	這些藥物的血中濃度可能會上升	
Lomitapide mesilate (請參考 4.2)	Lomitapide mesilate 血中濃度可能顯著上升	

Rifabutin (請參考 4.2)	Rifabutin 血中濃度上升，作用可能增強	
Finerenone (請參考 4.2)	Finerenone 血中濃度可能顯著上升	
Rivaroxaban	Rivaroxaban 血中濃度上升，可能使抗凝血作用增強、出血風險增加	本藥對 CYP3A 及 P-gp 的抑制作用，可能使 Rivaroxaban 的清除率下降
Riociguat	可能增加 Riociguat 的血中濃度。有報告顯示，與 Ketoconazole 併用會使 Riociguat 血中濃度上升、清除率下降。	本藥對 CYP3A 和 P-gp/BCRP 的抑制作用，可能使 Riociguat 的清除率下降
Apalutamide, Carbamazepine	可能使本藥血中濃度減少、作用減弱。此外，可能使這些藥物的血中濃度上升、副作用更容易發生。	這些藥物對 CYP3A 的誘導作用，促進了本藥的代謝；本藥對 CYP3A 的抑制作用，抑制了這些藥物的代謝。
Enzalutamide, Mitotane, Phenytoin, Fosphenytoin sodium hydrate, Rifampicin, 含聖約翰草(St. John's Wort / hypericum perforatum)食物	Xocova® 血中濃度可能減少，作用可能減弱	這些藥物對 CYP3A 的誘導作用，促進了 Xocova® 的代謝

**7.2 併用注意(與下列藥物併用時須注意)**

藥品名	臨床症狀、處置方法	作用機轉、危險因子
皮質類固醇劑 Budesonide, ciclesonide, dexamethasone, methylprednisolone (請參考 11.7.2)	這些藥物的血中濃度上升，可能使副作用更容易發生	本藥具 CYP3A 抑制作用，會抑制這些藥物的代謝
鴉片類鎮痛劑 Fentanyl, fentanyl citrate, oxycodone hydrochloride hydrate, methadone hydrochloride		
免疫抑制劑 Cyclosporine, tacrolimus hydrate		

<p>抗腫瘤藥</p> <p>Docetaxel, everolimus, temsirolimus, gefitinib, dasatinib hydrate, erlotinib hydrochloride, lapatinib tosilate hydrate, bortezomib, imatinib mesylate, sunitinib malate, bosutinib hydrate, cabazitaxel, crizotinib, sirolimus, panobinostat lactate, ponatinib hydrochloride, ruxolitinib phosphate, axitinib, nilotinib hydrochloride hydrate</p>		
<p>Maraviroc</p> <p>Aprepitant</p> <p>Loperamide hydrochloride</p> <p>Salmeterol xinafoate</p> <p>Cinacalcet hydrochloride</p> <p>Alprazolam</p> <p>Zopiclone</p> <p>Tolterodine tartrate</p> <p>Oxybutynin hydrochloride</p> <p>Guanfacine hydrochloride</p> <p>Dienogest</p>	這些藥物的血中濃度上升，可能使副作用更容易發生	
<p>Atorvastatin calcium hydrate</p>	Atorvastatin 血中濃度上升，可能會引起橫紋肌溶解症或肌肉病變	本藥具 CYP3A 抑制作用，會抑制這些藥物的代謝
<p>Midazolam (請參考 11.7.2)</p>	Midazolam 血中濃度上升，可能會出現過度鎮靜和呼吸抑制	
<p>Buprenorphine hydrochloride, Eletriptan hydrobromide</p>	這些藥物的血中濃度上升，可能增強這些藥物的作用	
<p>鈣離子通道阻斷劑</p> <p>Nifedipine, felodipine, verapamil hydrochloride</p>		
<p>抗精神病藥</p> <p>Haloperidol, aripiprazole, quetiapine fumarate</p>		
<p>抗凝血劑</p> <p>warfarin potassium, apixaban</p>		
<p>Disopyramide, cilostazol</p>		
<p>長春花生物鹼(vinca alkaloids 抗腫瘤藥)</p> <p>Vincristine Sulfate,</p>	這些藥物的血中濃度上升，可能	

Vinblastine Sulfate	會增強神經肌肉系統的副作用	
Venetoclax 【復發或難治型慢性淋巴細胞性白血病(包括小淋巴細胞淋巴瘤)的維持治療階段、急性骨髓性白血病】	因 Venetoclax 的副作用可能增強，應降低 venetoclax 的劑量，仔細監測患者情況，密切注意是否有不良反應的發生	
PDE5 抑制劑 Sildenafil citrate, tadalafil	可能使這些藥物的血中濃度上升	本藥具 CYP3A 抑制作用，會抑制這些藥物的代謝
Colchicine (請參考 4.3、6.6.2、6.7.2)	Colchicine 血中濃度上升，作用可能增強	
Itraconazole	Itraconazole 血中濃度可能上升	
Irinotecan hydrochloride hydrate	Irinotecan 活性代謝物之血中濃度可能上升	本藥具 CYP3A 抑制作用，可能抑制 Irinotecan 活性代謝物的解毒作用
Dabigatran etexilate methanesulfonate	Dabigatran 血中濃度可能上升，抗凝血作用可能增強	本藥具 P-gp 抑制作用，會延緩這些藥的排除
Digoxin (請參考 11.7.2)	與本藥併用已觀察到 Digoxin 血中濃度上升、Digoxin 作用可能增強	
Rosuvastatin calcium (請參考 11.7.2)	與本藥併用已觀察到 rosuvastatin 血中濃度上升	本藥具 BCRP、OATP1B1 及 OATP1B3 抑制作用，可能降低 rosuvastatin 的清除率
Bosentan hydrate	Xocova® 血中濃度可能減少，作用可能減弱。此外，Bosentan hydrate 血中濃度可能上升，副作用可能更容易發生	Bosentan hydrate 具 CYP3A 誘導作用，可能促進本藥代謝作用。此外，本藥具 CYP3A 抑制作用，Bosentan hydrate 代謝受到抑制。
中度 CYP3A 誘導劑 Efavirenz, etravirine, phenobarbital, primidone 等	Xocova® 血中濃度可能減少，作用可能減弱	這些藥物具 CYP3A 誘導作用，可能促進本藥代謝作用。
Methotrexate	Methotrexate 血中濃度可能上升，可能會出現中毒症狀(口腔炎、全血細胞減少症)	體外細胞試驗顯示本藥具 OAT3 抑制作用，可能延遲 Methotrexate 尿液排除。

#### 8. 副作用/不良反應

可能發生下列副作用，應嚴密監測病人，如發現異常，應採取如停藥等適當措施。

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

8.1.1 休克、過敏性反應(頻率不明)

8.1.2 其他不良反應

種類/頻率	≥5%	1~<5%	<1%	頻率不明
過敏症			紅疹	瘙癢
消化系統			噁心、嘔吐、腹瀉、腹部不適	
精神神經系統			頭痛	
代謝			血脂異常症	
其他	HDL 膽固醇下降 (16.6%)	三酸甘油酯上升, 膽紅素上升, 血中膽固醇下降	血清鐵上升	

### 9. 過量

目前尚無資訊

### 10. 藥理特性

#### 10.1 作用機轉

Ensitrelvir 通過抑制 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶和防止多蛋白裂解活化, 因而抑制病毒複製<sup>1)</sup>。

#### 10.2 藥效學特性

##### 體外病毒抗增殖作用

Ensitrelvir 在細胞培養系統中呈現抗病毒活性, 對 SARS-CoV-2 臨床分離株[常規毒株(A 株)、α 株 (B.1.1.7 株)、β 株 (B.1.351 株)、γ 株 (P.1 株)、δ 株 (B.1.617.2 株)、θ 株 (P.3 株)、λ 株 (C.37 株)、μ 株 (B.1.621 株)和 omicron 株 (BA.1.18, BA.1.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4.1, BA.4.6, BA.5.2.1, BE.1, BF.7, BF.7.4.1, BQ.1.1, CH.1.1.1.11, XBB.1, XBB.1.5, XBB.1.9.1, XBB.1.16, XBF 和 XE 株)]皆有抗病毒活性。在 VeroE6/TMPRSS2 細胞的 50%有效濃度 (EC<sub>50</sub>) 為 0.22-0.99 μmol/L, 在 HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞為 0.026-0.064 μmol/L。使用早期人類鼻腔來源細胞的人類呼吸道上皮細胞 3D 器官培養模型的細胞培養系統中, 對 SARS-CoV-2 臨床分離株 [δ 株(B.1.617.2 株)、omicron 株(BA.1.18 和 BE.1)]的 90%有效濃度 (EC<sub>90</sub>) 為 0.0514-0.195 μmol/L<sup>2)</sup>。

##### 體內抗病毒作用

在接種 SARS-CoV-2 臨床分離株而受感染小鼠模型中, Ensitrelvir 不論在病毒接種後立即給藥和病毒接種後 24 小時後給予給藥, 均以劑量依賴性方式降低肺部組織病毒數。此外, 在接種可感染小鼠之 SARS-CoV-2 株的小鼠致死模型中, 與控制組相比, Ensitrelvir 組呈現存活率提高, 存活期延長並抑制了體重下降<sup>3)</sup>。

##### 抗藥性

##### 臨床試驗

在全球第 II/III 期臨床試驗 (試驗 T1221) 第 III 期中, Ensitrelvir 組 (n = 345) 的 204 名受試者在基準日前後進行蛋白質氨基酸序列分析, 其中有 19 名受試者投與 Xocova® 後觀察到 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶區域的氨基酸發生置換。其中, 在 Ensitrelvir 組中發生 2 名或更多受試者中的氨基酸置換包括 M49L (n = 12)、M49I (n = 3) 和 S144A (n = 2)。使用帶有 M49L 或 S144A 置換的重組 SARS-CoV-2 進行體外細胞感染試驗, 發現其對 Ensitrelvir 的敏感性降低 17 倍或 9.2 倍<sup>4)</sup>。

##### 非臨床試驗

使用 SARS-CoV-2 臨床分離株進行的體外抗藥性試驗中, 培養至第 4 代的結果觀察到在 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶區域具有單個氨基酸突變(D48G、M49L、P52S 和 S144A)和多個氨基酸突變(M49L/S144A)的病毒株<sup>5)</sup>。將帶有

D48G、M49L、P52S 或 S144A 置換的重組 SARS-CoV-2 進行細胞感染 顯示這些置換位點對 Ensitrelvir 的感受性降低了 3.7 至 17 倍, 而用具有 M49L/S144A 雙置換的重組 SARS-CoV-2 進行細胞感染, 結果顯示其對 Ensitrelvir 的敏感性降低了 100 倍<sup>6)</sup>。

#### 10.3 臨床前安全性資料

根據非臨床毒理試驗結果, 對猴子口服重複給藥 2 或 4 週, 發現在等於或高於八倍的臨床暴露劑量下, 猴子的肝門靜脈、膽囊、肺/支氣管等處觀察到發炎細胞浸潤, 其中以單核細胞為主<sup>7)</sup>。

### 11. 藥物動力學特性

#### 11.1 血中濃度

8 名健康成年女性受試者在空腹條件下多次口服投與本藥 (Ensitrelvir 第 1 天 375 mg, 第 2 至 5 天 125 mg) 5 天之血漿濃度經時變化及藥動學參數如圖 11-1 及表 11-1 所示<sup>8)</sup>。

圖 11-1 重複投與本藥後平均血漿濃度經時變化(健康成人)

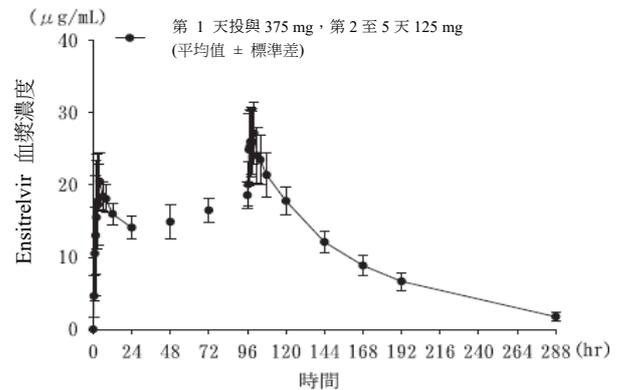


表 11-1 重複投與後之藥物動力學參數

投與日	例數	C <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (μg/mL)	T <sub>max</sub> <sup>*2</sup> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>*1</sup> (μg · hr/mL)	T <sub>1/2</sub> <sup>*1</sup> (hr)
第 1 天	8	22.3 (14.8)	2.50 (1.50, 8.00)	372.9 (12.0)	-
第 5 天	7	28.1 (15.6)	2.00 (1.00, 8.00)	518.3 (13.0)	51.4 (19.0)

\*1: 幾何平均數(%變異係數)

\*2: 中位數(最小值、最大值)

#### 11.2 吸收

##### 食物影響

14 位健康成人空腹和高脂肪高卡路里飲食<sup>3)</sup>攝取後單次口服投與本藥 (Ensitrelvir 375 mg) 之藥物動力學參數如表 11-2 所示<sup>8)</sup>。

表 11-2 單次投與 375mg 時之藥物動力學參數<sup>8)</sup>

飲食狀況	例數	C <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (μg/mL)	T <sub>max</sub> <sup>*2</sup> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>*1</sup> (μg · hr/mL)
空腹	13	21.4 (23.5)	2.50 (1.50, 400)	1236 (23.2)
飯後 <sup>*3</sup>	14	20.0 (16.4)	6.00 (1.50, 16.00)	1538 (15.8)

\*1: 幾何平均數(%變異係數)

\*2: 中位數(最小值、最大值)

\*3: 高脂肪、高卡路里飲食

#### 11.3 分布

Ensitrelvir 與人類血清蛋白結合率為 97.7~98.7% (體外試驗)<sup>9)</sup>。

#### 11.4 代謝

6 名健康成年男性在禁食狀態下單次劑量給予 [<sup>14</sup>C]-Ensitrelvir fumaric acid 375 mg<sup>3)</sup>時, 血漿中主要檢測到原型的 Ensitrelvir, 代謝物為 Ensitrelvir 的氯化形式。原型的 Ensitrelvir 主要在尿液和糞便中被檢測到<sup>10)</sup> (非日本人數據)。

此外，根據體外代謝研究的結果，推測尿液和糞便代謝物，Ensitrelvir 的 triazole 去甲基化形式和 indazole 去甲基化形式，是由包括 CYP3A 在內的多種 CYP 酵素代謝生成的<sup>11)</sup>。

### 11.5 排除

6 名健康成年男性在禁食狀態單劑量投與 [<sup>14</sup>C]-Ensitrelvir fumaric acid 375 mg<sup>12)</sup>時，投與劑量的 64.8 % 和 25.8 % 分別經由糞便和尿液排除。投與劑量的 50.7 % 和 19.0 % 以原型分別由糞便和尿液中排除，18.7 % 以代謝物形式排出 (12.0 % 在糞便中，6.8 % 在尿液中)<sup>10)</sup>。

### 11.6 特殊族群

#### 11.6.1 腎功能不全

單劑量口服投與 375 mg Ensitrelvir 於 8 名輕度腎功能不全病人 (推估腎小球過濾速率 [eGFR] ≥60 至 <90 mL/min)、8 名中度腎功能不全病人 (eGFR ≥30 至 <60 mL/min)，以及 8 名重度腎功能不全病人 (eGFR <30 mL/min)<sup>13)</sup>之藥物動力學參數比較結果如表 11-3。輕度、中度和重度腎功能不全組中 Ensitrelvir 的 AUC 分別為健康成人組的 1.44、1.49 和 1.60 倍<sup>12)</sup>。(請參考 6.7)

表 11-3 腎功能不全病人與健康成人之藥物動力學比較

治療組	例數	C <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (µg/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>*1</sup> (µg·hr/mL)	與健康成人之參數比 <sup>*2</sup>	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
健康成人	8	15.5 (34.7)	996.0 (26.0)	-	-
腎功能不全	輕度	20.5 (18.9)	1432 (20.8)	1.32 (1.04-1.68)	1.44 (1.17-1.76)
	中度	20.5 (12.6)	1483 (26.0)	1.33 (1.06-1.66)	1.49 (1.19-1.86)
	重度	17.2 (19.8)	1596 (26.1)	1.11 (0.87-1.42)	1.60 (1.28-2.01)

\*1: 幾何平均數 (% 變異係數)

\*2: 幾何最小平方法平均比 (90% 信賴區間)

#### 11.6.2 肝功能不全

單劑量口服投與 375 mg Ensitrelvir 於 9 名輕度肝功能不全病人 (Child-Pugh A 級) 和 8 名中度肝功能不全病人 (Child-Pugh B 級)<sup>14)</sup>之藥物動力學參數比較結果如表 11-4。輕度和中度肝功能不全組中 Ensitrelvir 的 AUC 分別是健康成人組的 1.03 和 0.87 倍<sup>13)</sup>。

表 11-4 肝功能不全病人與健康成人之藥物動力學比較

治療組	例數	C <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (µg/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>*1</sup> (µg·hr/mL)	與健康成人之參數比 <sup>*2</sup>	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
健康成人	8	20.5 (15.1)	1150 (24.4)	-	-
不全肝功能	輕度	18.2 (17.0)	1180 (30.1)	0.89 (0.77-1.02)	1.03 (0.81-1.29)
	中度	15.3 (30.4)	1003 (24.6)	0.74 (0.60-0.91)	0.87 (0.71-1.08)

\*1: 幾何平均數 (% 變異係數)

\*2: 幾何最小平方法平均比 (90% 信賴區間)

### 11.7 藥物交互作用研究

#### 11.7.1 體外試驗

Ensitrelvir 是以時間依賴性的形式抑制 CYP3A、並誘導 CYP2B6 及 CYP3A。

Ensitrelvir 還是 P-糖蛋白 (P-gp) 和乳癌耐藥性蛋白 (BCRP) 的受質，抑制 P-gp、BCRP、有機陰離子轉運蛋白多肽 (OATP) 1B1、OATP1B3、有機陰離子轉運蛋白 (OAT) 3 及有機陽離子轉運蛋白 (OCT)<sup>14)</sup>。(請參考 5.1、7)

#### 11.7.2 臨床試驗

以健康成人為對象進行藥物交互作用評估。Ensitrelvir 對併用藥物之藥物動力學影響及併用藥物對 Ensitrelvir 之藥物動力學影響如表 11-5 和表 11-6 所示<sup>8)、15)</sup>。(請參考 5.1、7 和 7.2)

表 11-5 Ensitrelvir 對併用藥物之藥物動力學的影響

併用藥物	用法、用量			例數	併用藥物與單獨投與時之比較 <sup>*1</sup>	
	本藥	併用藥	評估日		C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
Midazolam (CYP3A 之受質)	第 1 天 375mg, 第 2~5 天 125mg (本藥)	2 mg 單次	藥投與第 5 天	14	2.80 (2.38,3.30)	6.77 (6.16,7.44)
Dexamethasone (合成腎上腺皮質激素製劑)	第 1 天 750mg, 第 2~5 天 250mg (錠劑) <sup>*2、*</sup>	1 mg 單次	本藥投與第 5 天	14	1.47 (1.30,1.67)	3.47 (3.23,3.72) <sup>*3,*4</sup>
			本藥最終投與後第 5 天	14	1.24 (1.09,1.40)	2.38 (2.23,2.54) <sup>*4</sup>
			本藥最終投與後第 10 天	14	1.17 (1.04,1.33)	1.58 (1.47,1.70) <sup>*3,*4</sup>
Prednisolone (合成腎上腺皮質激素製劑)	10 mg 單次	10 mg 單次	本藥投與第 5 天	14	1.11 (1.00,1.24)	1.25 (1.22,1.28)
			本藥最終投與後第 5 天	14	1.10 (0.99,1.22)	1.12 (1.10,1.15)
			本藥最終投與後第 10 天	14	0.99 (0.89,1.10)	1.04 (1.01,1.07)
Digoxin (P-gp 之受質)	0.25 mg 單次	0.25 mg 單次	本藥投與第 1 天	14	2.17 (1.72,2.73)	1.31 (1.13,1.52) <sup>*3,*4</sup>
Rosuvastatin (BCRP, OATP1B1 及 OATP1B3 之受質)	500 mg 單次 (本藥) <sup>15)</sup>	2.5 mg 單次	本藥投與第 1 天	14	1.97 (1.73,2.25)	1.65 (1.47,1.84)
Metformin (OCT1, OCT2, MATE1 及 MATE2 之受質)	500mg (鹽酸鹽) 單次	500mg (鹽酸鹽) 單次	本藥投與第 1 天	14	1.03 (0.91,1.16)	1.02 (0.94,1.11)

\*1: 幾何最小平方法平均比(90%信賴區間)

\*2: 250mg 錠

\*3: 11 例受試者有併用藥物

\*4: 13 例受試者僅投與 Ensitrelvir

表 11-6 併用藥物對 Ensitrelvir 之藥物動力學的影響

併用藥物	用法、用量		例數	併用藥物與 Ensitrelvir 單獨投與時之比較 <sup>*1</sup>			
	併用藥	本藥		本藥投與第 1 天		本藥投與第 5 天	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>
Itraconazole	200 mg 一天一次 <sup>*2</sup>	第 1 天 375mg, 第 2~5 天 125mg (本藥)	14	1.05 (0.98, 1.14) <sup>*4</sup>	1.10 (1.03, 1.18) <sup>*4</sup>	1.24 (1.18, 1.30) <sup>*4</sup>	1.31 (1.26, 1.38) <sup>*4</sup>
Carbamazepine	300 mg 一天兩次 <sup>*3</sup>	300 mg 一天兩次 (本藥)	14	0.92 (0.66, 1.28) <sup>*5</sup>	0.79 (0.63, 0.99) <sup>*5</sup>	0.62 (0.55, 0.69) <sup>*5</sup>	0.54 (0.50, 0.59) <sup>*5</sup>

\*1: 幾何最小平方法平均比 (90% 信賴區間)

\*2: Itraconazole 只在第 1 天一天投與兩次

\*3: Carbamazepine 在第 1 至 3 天，一天投與兩次，一次 100 mg；第 4 至 7 天，一天兩次，一次 200 mg；從第 8 天起，一天兩次，一次 300 mg。

\*4: 13 例受試者有併用藥物

\*5: 3 例受試者有併用藥物

註) 本藥之核准劑型為 125 mg 錠劑，用法及用量「一般常用劑量為 12 歲以上兒童及成人第 1 天口服給予 Ensitrelvir 375 mg、第 2 至 5 天 125 mg，每天 1 次口服投與。」

### 12. 臨床試驗資料

#### 12.1 療效與安全性的臨床試驗

12.1.1 全球第 II/III 期試驗 [試驗 T1221]，第 III 期部分以年齡 ≥12 歲且 <70 歲的 SARS-CoV-2 感染者 (<18 歲的受試者僅限於體重 ≥40 kg 者) 為對象，進行一項隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組別比較的試驗，用以評估口服投與本藥

(第 1 天 375 mg, 第 2 至 5 天 125 mg)後之療效與安全性。主要療效指標是 SARS-CoV-2 感染症的 5 種症狀恢復時間(\*1)。

(\*1) SARS-CoV-2 感染症的 5 種症狀〔①倦怠感或疲勞、②發熱或發燒、③流鼻涕或鼻塞、④咽喉痛、⑤咳嗽〕受試者自行評估每個症狀的程度(0:無, 1:輕度, 2:中度, 3:重度)。症狀恢復定義為 5 種症狀皆持續以下狀態至少 24 小時:

- 在 SARS-CoV-2 感染前原先就已經存在的症狀, 且受試者判斷為在基準期時(投藥前檢查)更加重的症狀, 其基準期時嚴重程度為重度改善至中度以下, 中度改善至輕度以下, 輕度改善至輕度以下或維持。

- 在 SARS-CoV-2 感染前原先就已經存在的症狀, 且受試者判斷為在基準期時(投藥前檢查)沒有加重的症狀, 基準期時嚴重程度為重度改善至中度以下, 中度改善至輕度以下, 輕度應改善至輕度以下或維持。

- 上述以外的症狀【SARS-CoV-2 感染前不存在, 基準期(投藥前檢查)後出現的症狀】應為無症狀。

在 1215 名隨機分配受試者中, 690 名於基期使用鼻咽拭子檢體定性 RT-PCR 檢測呈陽性, 並且病人從出現 COVID-19 症狀到隨機分配不到 72 小時, 其主要療效指標結果如表 12-1 和圖 12-1 所示<sup>16)</sup>。

表 12-1 主要療效指標結果

	Ensirelvir 組	安慰劑組
例數 <sup>a)</sup>	336	321
症狀恢復例數	254	233
從 SARS-CoV-2 感染的 5 種症狀恢復所需時間中位數 (hr)	167.9	192.2
P 值 <sup>b)</sup>	0.0407	
Hazard ratio [95% 信賴區間] <sup>c)</sup>	1.14[0.95,1.36]	

- a) 5 種症狀的基準期評分全部為 0 或部分缺失的受試者被排除在分析之外。  
 b) 使用疫苗接種狀況分層對 SARS-CoV-2 感染患者進行廣義 Peto-Prentice Wilcoxon 檢定的雙尾小於 5%, 即為顯著差異  
 c) 以分層 Cox 風險模型針對 SARS-CoV-2 感染的疫苗接種進行分層分析。

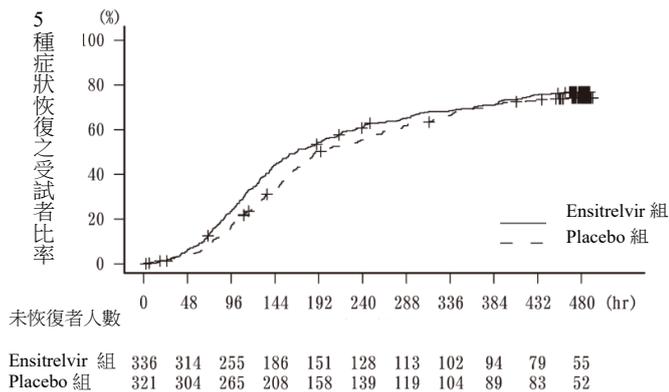


圖 12-1 主要療效指標的結果 (Kaplan-Meier 曲線)

本試驗主要納入/排除條件如表 12-2。(請參考 3.1)

表 12-2 主要納入/排除條件

納入條件	1. 12 歲以上至未滿 18 歲且體重 40kg 以上或 18 歲以上未滿 70 歲
排除條件	2. SARS-CoV-2 陽性(隨機分配前 120 小時內採集到的檢體以 PCR 檢查等方法進行確認) 3. 出現 SARS-CoV-2 感染症狀(14 種症狀 <sup>a)</sup> 中的 1 種以

	上)至隨機分配在 120 小時內 4. 隨機分配時 SARS-CoV-2 感染症狀(12 種症狀) <sup>b)</sup> 中, 中等程度(2 分) <sup>c)</sup> 觀察到至少 1 種症狀。如果在 SARS-CoV-2 感染前已存在的症狀, 則僅限於受試者判斷為因 SARS-CoV-2 感染而加重的症狀。 5. 試驗藥物投與開始至投與結束後至少 10 天期間可採取避孕措施者 6. (女性限制) 未懷孕或不可能懷孕者
排除條件	1.SpO <sub>2</sub> 93% 以下(室內空氣) 2. 氧氣需求 3. 需要人工呼吸器 4. 目前或曾有中度或重度(CTCAE 第 5.0 版 Grade2 以上)慢性肝臟疾病病史 5. 目前或曾有中度或重度(CTCAE 第 5.0 版 Grade2 以上)慢性腎臟疾病病史

- a) ①倦怠感或疲勞、②肌肉疼痛或身體痠痛、③頭痛、④發冷或出汗、⑤發熱或發燒、⑥流鼻涕或鼻塞、⑦咽喉痛、⑧咳嗽、⑨呼吸急促(呼吸困難)、⑩噁心、⑪嘔吐、⑫腹瀉、⑬味覺異常、⑭嗅覺異常  
 b) ①倦怠感或疲勞、②肌肉疼痛或身體痠痛、③頭痛、④發冷或出汗、⑤發熱或發燒、⑥流鼻涕或鼻塞、⑦咽喉痛、⑧咳嗽、⑨呼吸急促(呼吸困難)、⑩噁心、⑪嘔吐、⑫腹瀉  
 c) 受試者自己評估 4 種症狀之程度(0:無症狀, 1:輕度, 2:中度, 3:重度)

不良反應發生率為 24.5% (148/604 例), 主要不良反應為高密度脂蛋白減少佔 18.4% (111/604 例)<sup>16)</sup>。

### 13. 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

7 顆錠劑 [7 tablets (PTP) × 1]

#### 13.2 效期

效期標示於外盒。

#### 13.3 儲存條件

儲存於 25°C 以下保存。

### 14. 使用上注意事項

#### 14.1 藥物交付時之注意事項

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, 可能使其尖端處刺入食道黏膜, 甚而引起穿孔導致縱膈腔炎等嚴重併發症)。

### 15. 其他

#### 15.1 有效成分的物理化學性質

一般名: Ensirelvir Fumaric Acid

(Ensirelvir Fumaric Acid)

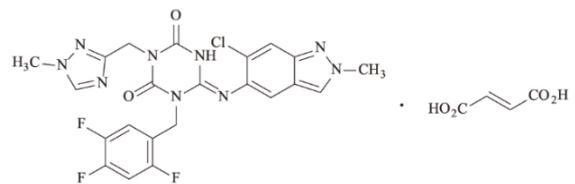
化學名: (6E)-6-[[[6-Chloro-2-methyl-2H-indazol-5-yl]imino]-3-[[1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1-[(2,4,5-trifluorophenyl)methyl]-1,3,5-triazinane-2,4-dione monofumaric acid

分子式: C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量: 647.95

性狀: 白色粉末。

化學結構式:



熔點: 245.2°C

我可以如何來瞭解更多的 COVID-19 相關資訊？

- 諮詢您的醫療照護人員
- 衛生福利部疾病管制署網站