

流感抗病毒藥劑使用指引

修訂日期：2012/11/7

1. 儲備目的

- 1.1 疾病管制局儲備有流感抗病毒藥劑，當流感大流行發生時，基於大流行疫苗需至少 6 個月後才能量產到位，此時可使用流感抗病毒藥劑搭配其他非藥物阻絕手段來對抗流感大流行，減緩流行高峰，避免過度衝擊醫療體系緊急應變量能。

2. 藥劑種類

- 2.1 目前儲備的藥劑皆為神經胺酸酶抑制劑（neuraminidase inhibitors）類藥物，可抑制 A 型及 B 型流感病毒於宿主細胞中之擴散，儲備種類包括：克流感（Tamiflu®）、瑞樂沙（Relenza™）及 Rapiacta®。其中克流感包括粉劑及膠囊劑型，克流感膠囊及瑞樂沙於國內有上市許可證，克流感粉劑及 Rapiacta®則為專案進口藥物。
- 2.2 屬於 M2 protein 抑制劑的 Amantadine 及 Rimantadine 藥物，因抗藥性報告較多，且只能對抗 A 型流感病毒，疾病管制局並未儲備。

3. 藥劑配置

- 3.1 疾病管制局儲備之流感抗病毒藥劑除妥善儲放於藥劑倉庫外，亦配置部份藥劑於全國之藥劑配置點，依據全國各縣市之人口比例、藥劑使用情形、合約醫療機構家數及轄區特性等因素，預先分配藥物予各縣市衛生局，再由該局考量藥物使用方便性與管理有效性，自行規劃轄內醫療機構藥物配置量並簽訂為合約醫療機構，簽訂合約之流感抗病毒藥劑合約醫療機構為地區級醫院以上等級或診所、衛生所，由衛生局權限調度配置藥劑數量，並依據疾管局訂定之「公費流感抗病毒藥劑配置與管理規劃原則」妥善管理及使用公費藥劑。
- 3.2 藥物安全庫存量建議參考值為足夠未來 1~2 週之使用量，各縣市衛生局如評估轄區總體藥物量將低於安全庫存量時，應主動以電話或 e-mail 向

疾管局提出藥物需求。由疾管局評估後核撥藥物，藥物直接由藥劑倉庫分別寄達衛生局或衛生局規劃之藥物配置點。

3.3 各縣市衛生局應規劃轄區藥物配置點之分配與管控標準，及彈性調撥等因應措施，除控留部分藥劑作為提供彈性調撥之儲備量，並應掌握轄區合約醫療機構藥劑使用情形，妥善核估、因應調度藥物。

3.4 疾管局各分局亦配置有流感抗病毒藥劑，提供轄區發生類流感群聚事件時，由正/副指揮官同意投藥，或轄區衛生局緊急調度申請使用。

4. 用藥時機

4.1 流感抗病毒藥劑平均可縮短病程 1-2 天，最佳使用時機為發病後 48 小時內，因此儘可能越早投藥療效越好，不需等到確診流感才給藥，尤其是易發展出流感併發症的高危險群，更應及時用藥，以降低併發重症之風險。

4.2 一般健康成人不一定需要使用流感抗病毒藥劑，流感抗病毒藥劑建議用於症狀較嚴重或易併發重症之高危險群者。另病患症狀較嚴重者，如住院中或免疫不全者等，可考慮加重劑量或延長治療天數。

5. 使用對象

5.1 流感抗病毒藥劑是一種對抗體內流感病毒的處方藥，需由醫師開立處方後服用或由衛生機關提供，雖然公認預防流感最有效的方法是接種流感疫苗，但流感抗病毒藥劑也可提供感染者作為次一道防線，其亦有預防效果，但仍不能取代流感疫苗之預防角色，且效果僅限於持續服藥期間，故目前疾病管制局規劃之公費流感抗病毒藥劑使用對象以治療性用藥為主，至於預防性用藥，則須經由指揮官同意後使用。

5.2 疾病管制局於平時提供儲備藥劑予公費用藥對象使用，目前公費用藥對象包括：流感併發症通報病例、經評估需及時用藥之孕婦、伴隨危險徵兆之類流感患者、重大傷病、免疫不全(含使用免疫抑制劑者)或具心肺血管疾病、肝、腎及糖尿病等之類流感患者、過度肥胖之類流感患者、H5N1 流感調查病例、H5N1 流感「疑似病例」、「極可能病例」或「確定病例」

之密切接觸者、經傳染病防治醫療網正/副指揮官認可之類流感群聚事件（詳如附件一之表一）。

- 5.3 另為因應季節流感高峰期，疾病管制局亦規劃於當年 12 月至隔年 3 月期間增列部分公費藥劑使用對象(詳如附件一之表二)，即高燒持續 48 小時之類流感患者及家人/同事/同班同學有類流感發病者，以提供更多流感患者及時獲得藥物治療，期降低流感季之流感併發重症人數及死亡人數、降低疫情高峰等。

6. 用藥流程

- 6.1 病患至藥物配置點就醫時，如符合公費流感抗病毒藥劑使用條件，經醫師處方後可取得公費藥劑使用，常用治療標準療程為 5 天，故宜以完整外盒包裝給藥，公費藥劑外盒標示有「政府提供不得轉售」字樣，可供民眾辨識。
- 6.2 如病患至非藥物配置點(指未與轄區衛生局簽約作為流感抗病毒藥劑合約醫療機構之醫院或診所)就醫時，如有用藥需求且符合公費用藥對象者，建議該院所將病患轉介至藥物配置點就醫，以利病患取得公費藥劑。
- 6.3 如病患非符合公費用藥對象者，應向病患充分說明因為流感抗病毒藥劑目前非屬健保給付藥品品項，故須自費使用，或給予症狀治療藥物之支持性療法。
- 6.4 醫師處方用藥時，須於病歷記載公費藥劑使用條件，如遇 H5N1 調查病例及流感併發症通報病例，則須依疾病管制局法定傳染病通報系統進行通報，另各流感抗病毒藥劑合約醫療機構平時須至少每週登入一次「防疫物資管理資訊系統」之「流感抗病毒藥劑」子系統，於開立處方交予病患使用後，亦須於用藥當日登入系統回報病患使用資料。
- 6.5 疾病管制局為因應流感重症患者，因昏迷等原因無法吞服克流感或吸入瑞樂沙等藥劑，專案進口 Rapiacta®點滴注射劑型之流感抗病毒藥劑供使用，惟 Rapiacta®未領有國內藥物許可證，故申請使用時需要有病患(或法定代理人)之用藥同意書，且經轄區指揮官同意後使用，治療完成後，

院所需協助填寫使用紀錄表，用藥流程詳如附件二，如發生不良反應仍應通報至衛生署不良反應系統，以利監測。

6.6 預防性用藥部分，目前用藥對象為 H5N1 流感「疑似病例」、「極可能病例」或「確定病例」之密切接觸者及傳染病防治醫療網正/副指揮官認可之類流感群聚事件中預防性投藥者，前者之用藥流程詳如附件三，後者則由衛生局通報、疾病管制局分局聯繫轄區傳染病醫療網區指揮官發生類流感群聚事件後，由正/副指揮官評估治療或預防性投藥，以降低疫情傳播，用藥流程詳如附件四。

7. 用藥方式

藥劑總類	克流感膠囊		克流感粉劑		瑞樂沙		Rapiacta
服用方式	吞服；無法吞服者且於無法取得液劑時，則打開膠囊泡水或糖漿服用		調成液劑服用		經口吸入		單次點滴靜脈注射 15 分鐘以上
適用年齡	1 歲(含)以上		1 歲(含)以上		5 歲(含)以上		小兒(早產兒及新生兒除外，其投與之安全性尚未確立)及成人
劑量	治療	預防	治療	預防	治療	預防	治療
	13 歲以下依體重調整劑量；13 歲(含)以上或體重 40kg 以上者 75mg 每日 2 次	13 歲以下依體重調整劑量；13 歲(含)以上或體重 40kg 以上者 75mg 每日 1 次	13 歲以下依體重調整劑量；13 歲(含)以上或體重 40kg 以上者 75mg 每日 2 次	13 歲以下依體重調整劑量；13 歲(含)以上或體重 40kg 以上者 75mg 每日 1 次	10mg 每日 2 次	10mg 每日 1 次	成人每日投與 300mg、重症者 600mg、小兒 10mg/kg
療程	5 天	10 天	5 天	10 天	5 天	10 天	可依症狀連續多日反覆投與； 反覆投與時，請以發燒等之臨床症狀來判斷繼續給藥之必要性，故請勿冒然持續使用。另，連續

							投與 3 天以上之經驗有限。
副作用	前 2 天服用時常見噁心、嘔吐，與食物並用可降低噁心感				因其呼吸系統投藥方式，故用於呼吸疾病病患時需特別注意如支氣管痙攣及呼吸困難等，少數人會出現紅疹、水腫等過敏現象		腹瀉、噁心、嘔吐
神經精神事件	因果關係不明，大都發生在兒童及青少年，宜監測是否發生幻覺、自殘等不尋常反應						

註一、克流感與 Rapiacta 藥物劑量應依據病患腎臟功能調整。

註二、目前並無禽流感病毒感染使用劑量科學實證資料，臨床醫師可依病況加重劑量或延長治療天數。

參考資料

1. 世界衛生組織 <http://www.who.int/topics/influenza/en/> WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. February 2010
2. 美國疾病管制局 <http://www.cdc.gov/flu/antivirals/>
3. 藥物仿單：
 - (1) 克流感 <http://www.roche.com.tw/fmfiles/re7203002/Tam75mg110210PI.pdf>
 - (2) 瑞樂沙 <http://www.gsk.tw/PDF/medicines/RELENZA-2.pdf>
 - (3) Rapiacta <http://www.shionogi.co.jp/med/kihon/img/pdf/RAC.pdf>

表一、公費流感抗病毒藥劑使用對象一覽表-平時

適用日期:平時

一、符合「流感併發症」通報病例
二、孕婦經評估需及時用藥者(領有國民健康局核發孕婦健康手冊之婦女)
三、伴隨危險徵兆之類流感患者 註： 1、危險徵兆包括呼吸急促、呼吸困難、發紺、血痰、胸痛、意識改變、低血壓。 2、另兒童之危險徵兆尚包含呼吸急促或困難、缺乏意識、不容易喚醒及活動力低下。
四、重大傷病、免疫不全(含使用免疫抑制劑者)或具心肺血管疾病、肝、腎及糖尿病等之類流感患者 註： 1、重大傷病：IC卡註記為重大傷病或持有重大傷病證明紙卡者。 2、心肺血管疾病、肝、腎及糖尿病之 ICD CODE 為 571、250、390-398、410-414、415-429、490-519、493、580-588。
五、過度肥胖之類流感患者(BMI≥35)
六、經傳染病防治醫療網正/副指揮官認可之類流感群聚事件
七、符合 H5N1 流感調查病例定義者
八、H5N1 流感「疑似病例」、「極可能病例」或「確定病例」之密切接觸者

表二、公費流感抗病毒藥劑使用對象一覽表-擴大適用時

擴大適用日期:每年 12 月 1 日至隔年 3 月 31 日(將視疫情狀況調整)

一、 符合「流感併發症」通報病例
二、 孕婦經評估需及時用藥者(領有國民健康局核發孕婦健康手冊之婦女)
三、 伴隨危險徵兆之類流感患者 註: 1. 危險徵兆包括呼吸急促、呼吸困難、發紺、血痰、胸痛、意識改變、低血壓。 2. 另兒童之危險徵兆尚包含呼吸急促或困難、缺乏意識、不容易喚醒及活動力低下。
四、 重大傷病、免疫不全(含使用免疫抑制劑者)或具心肺血管疾病、肝、腎及糖尿病等之類流感患者 註: 1. 重大傷病:IC 卡註記為重大傷病或持有重大傷病證明紙卡者。 2. 心肺血管疾病、肝、腎及糖尿病之 ICD CODE 為 571、250、390-398、410-414、415-429、490-519、493、580-588。
五、 過度肥胖之類流感患者(BMI $\geq$ 35)
六、 經傳染病防治醫療網正/副指揮官認可之類流感群聚事件
七、 高燒持續 48 小時之類流感患者
八、 家人/同事/同班同學有類流感發病者
九、 符合 H5N1 流感調查病例定義者
十、 H5N1 流感「疑似病例」、「極可能病例」或「確定病例」之密切接觸者

附件二

行政院衛生署疾病管制局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

一、前言

為因應流感疫情，流感併發症患者因昏迷等原因致無法吞服/吸入抗病毒藥劑之防疫/治療需求，本局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

符合疾病管制局公費流感抗病毒藥劑規定之使用對象，因昏迷等原因致無法吞服/吸入克流感/瑞樂沙，經醫師評估及病患/家屬同意使用者。

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，可用於治療 A 型或 B 型流感患者，目前雖已取得日本藥政許可上市，惟尚未取得我國藥政許可，係以專案進口方式採購儲備。

(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，請詳閱仿單及其中文譯本（如附件一）。

四、配置點

疾病管制局各分局及連江縣、金門縣、澎湖縣等離島縣市衛生局。

五、使用流程

- (一)醫院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）傳真轄區本局分局申請。
- (二)經轄區傳染病防治醫療網指揮官審核同意使用後，由本局分局或通知衛生局出貨予醫院使用，並通報總局及至「防疫物資管理資訊系統」之「流感抗病毒藥劑」子系統回報。
- (三)院所需將核撥/出貨藥劑所需作業時間，自行斟酌納入考量，或聯繫疾管局分局承辦人自取。
- (四)使用之醫師需協助填寫「使用紀錄表」（如附件四），如有不良反應亦需填報行政院衛生署之「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局分局。
- (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局分局庫存量，由分局於「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「防疫物資管理資訊系統」之「流感抗病毒藥劑」子系統使用回報流程圖如附件六。

※2011年8月改訂（第5版、販売名変更に基づく改訂）

※2011年3月改訂

貯 法：室温保存

使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

日本標準商品分類番号
87625

抗インフルエンザウイルス剤

処方せん医薬品^(注)

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

シオノギ製薬

RAPIACTA® for Intravenous Drip Infusion

	バッグ	バイアル
承認番号	22300AMX01152	22300AMX01151
薬価収載	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

【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（60mL）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・剤形	無色澄明の液である。（注射剤）	無色澄明の液である。（注射剤）
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。

注1）注意－医師等の処方せんにより使用すること

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で。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〕

Ccr (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≦Ccr	300mg	600mg
30≦Ccr<50	100mg	200mg
10 ^{※1} ≦Ccr<30	50mg	100mg

Ccr：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. 本剤は点滴静脈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。〕
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与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

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。

(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) アナフィラキシー様症状
- 2) 肺炎
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸
- 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	尿中血陽性、CK (CPK) 上昇、尿糖	霧視	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 6 例に 100mg、200mg、400mg、800mg (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⁾。

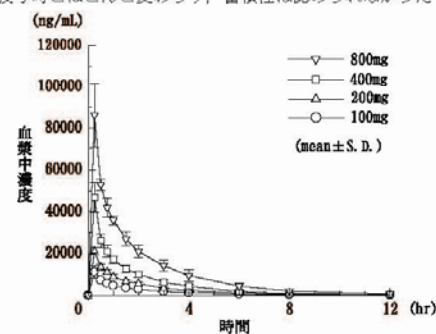


図 1 単回投与時の血漿中濃度 (健康成人)

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 _{CR} (L/hr)	MRT (hr)	V _{ss} ^{※2} (L)
100	6	11200±2900	17513±2001	5.77±0.61	2.84±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±0.80	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

投与量 (mg)	n	反復投与 (6 日目)		
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} ^{※3} (ng·hr/mL)	CL _{CR} (L/hr)
100	6	10900±2000	16436±1540	6.13±0.56
200	6	19800±2300	30358±2950	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ヵ月～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}。

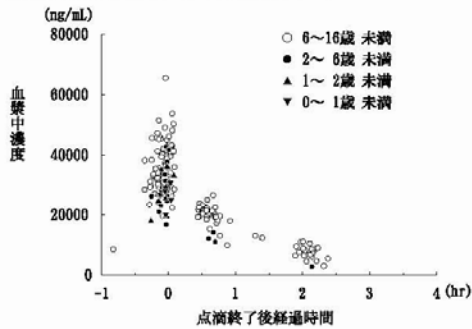


図2 単回投与時の血漿中濃度(小児患者)

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 (23880-58835)	56569 (37531-82620)
0~1歳未満	4	25848 (23880-28319)	47941 (43040-53535)
1~2歳未満	8	27587 (24793-37604)	44472 (41398-52018)
2~6歳未満	19	33804 (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[※]。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。

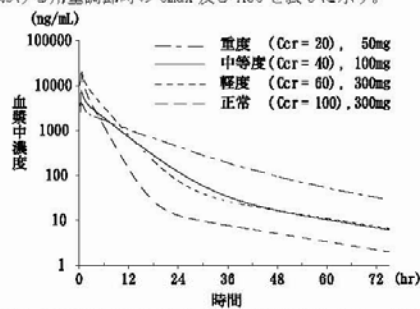


図3 腎機能障害者群における用量調節時(300mg投与相当)の血漿中濃度シミュレーション

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)	37162 (21433-87284)	100	9415 (6414-14591)	75745 (42922-173312)
30≤C _{cr} <50	100	9245 (6291-14323)	33669 (22976-50453)	200	18471 (12564-28238)	67786 (45769-102417)

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)
50≤C _{cr} <80	300	27044 (18652-40920)	60233 (41298-87903)	600	54047 (37078-81364)	119015 (83155-175174)
80≤C _{cr} <140	300	28005 (18133-38645)	36423 (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が増大することが示された[※]。(外国人によるデータ)

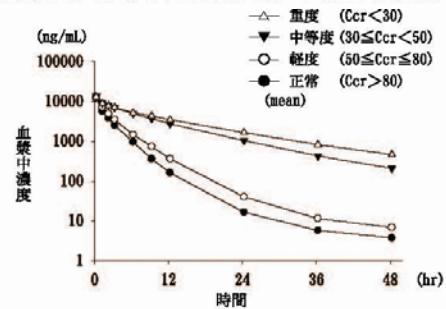


図4 単回投与時の血漿中濃度(腎機能障害者)

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	137000±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	33900±7880	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[※]。(外国人によるデータ)

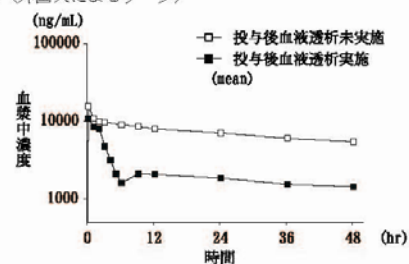


図5 単回投与時の血漿中濃度(血液透析患者)

(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、C_{max}は類似していた[※]。(外国人によるデータ)

表5 薬物動態パラメータ

	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12hr} (ng・hr/mL)
高齢者	20	22648±4824	61334±8793
非高齢者	6	20490±3908	46200±4460

(測定法: LC/MS/MS) (mean±S. D.)

2. 分布

- (1) 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²⁾。
- (2) 限外過法により測定したヒト血清蛋白結合率は、1～100 µg/mLの濃度範囲において0.3～1.8%であった³⁾。
- (3) (参考)

ラットに¹⁴C-ペラミビル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²⁾。

3. 代謝・排泄

- (1) 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²⁾。
- (2) 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²⁾。
- (3) *In vitro*試験において、ペ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、ペラミビルは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³⁾。

【臨床成績】

1. 成人を対象とした臨床試験

(1) 国内第Ⅱ相試験

ペラミビル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。ペ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
ペラミビル	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

ペラミビル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
ペラミビル	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、ペラミビル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ペ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 ^{※1)}	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、ペラミビル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³⁾。

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	26.4	17.8, 68.9
6～12歳未満	46	25.6	20.8, 31.7
12～16歳未満	37	29.1	20.9, 36.3

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】

1. 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¹³⁾。

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^{9),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^{10),14)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペラミビル水和物 (JAN)

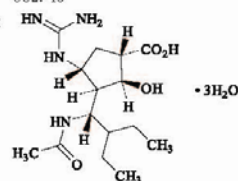
Peramivir Hydrate

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

分子式：C₁₉H₃₂N₄O₄・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

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%)，

【藥物動力學】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成年男性 6 例，以 100mg、200mg、400mg、800mg(未

* *2011 年 8 月修訂(第 5 版，依商品名變更修訂)

*2011 年 3 月修訂

儲存方式：室溫儲存

保存期限：於外盒等標示(保存期限 3 年)

日本標準藥品分類號碼
87Q3

	①	②
批准字號	22200A13A00010	22200A13A00011
受理日期	2012 年 4 月	2012 年 4 月
開始販賣	2010 年 1 月	2010 年 1 月
國際販賣日	2010 年 1 月	2010 年 1 月

抗流感病毒製劑

處方藥¹⁾

Rapiacta[®] 點滴靜脈注射液 Bag 300mg[®]

Rapiacta[®] 點滴靜脈注射液 Vial 150mg[®]

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	Rapiacta 點滴靜脈注射液 Vial 150mg
成份，含量	1 袋(60mL)中 Peramivir hydrate 349.4mg (相當於 Peramivir 300mg)	1 瓶(15mL)中 Peramivir hydrate 174.7mg (相當於 Peramivir 150mg)
添加物	氯化鈉 540.0mg 注射用水	氯化鈉 135.0mg 注射用水

2. 性狀

商品名	Rapiacta 點滴靜脈注射液 Bag 300mg	Rapiacta 點滴靜脈注射液 Vial 150mg
性狀，劑型	無色澄溶液體(注射液)	無色澄溶液體(注射液)
pH 值	5.0~8.5	5.0~8.5
滲透壓比 (對生理食 塩水之比)	1.0~1.2	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. 因顯感抗病毒製劑並非每一位 A 型或 B 型流感患者皆需要，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。

因併發症等可能導致重症之病患，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、症狀做適當調整。

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。

<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。[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漿中濃度，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	可能會轉為重症之情形
$50 \leq Ccr$	300mg	600mg
$30 \leq Ccr < 50$	100mg	200mg
$10^{*} \leq Ccr < 30$	50mg	100mg

Ccr：Creatinine clearance (肌酐清除率)

*1：Creatinine clearance $< 10 \text{ mL/min}$ 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漿中清除。

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。[因鈉負擔及循環血液量增加，而使得心臟負擔加重，可能會使症狀惡化]
 - 2) 腎功能不良者。[易造成水分、氯化鈉滯留，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可能會發現有行為異常。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) 本藥屬腎排泄型的藥品，腎功能降低時因會產生持續性的高血漿中濃度，故投與本藥時，應依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，請適當的投與抗菌劑治療。[請參考「適應症相關之使用注意事項」]

註 1) 注意—請依醫師處方使用

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。

(2) 重大副作用(同類藥品)

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、肝功能不良、黃疸。
- 4) 中毒性表皮壞死溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚黏膜眼症候群(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、口內炎	
肝臟	AST(GOT)上升、ALT(GPT)上升	LDH 上升、Bilimbin 上升、γ-GTP 上升	ALP 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	血管痛
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	

4. 高齢者的投與

因大多數年長者之生理功能降低，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) 投與中應避免哺乳母乳。[大鼠中有藥物移行至母乳的報告]

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漿中清除的報告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. 血漿中濃度

(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漿中濃度如圖 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。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 快速自血漿中排除。反覆投與之體內藥物動力學與單次投與時幾乎無變化，故不認為有蓄積性²⁾。

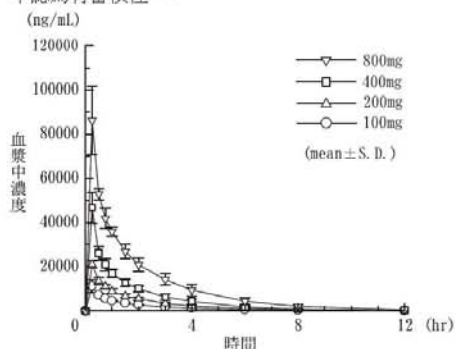


圖 1 單次投與時之血漿中濃度(健康成人)

表 1 藥物動力學參數

投與量 (mg)	n	單次投與				
		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	反覆投與(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.)

(2) 小兒患者

小兒患者 115 例(4 個月~15 歲)，以 10mg/kg(體重 60kg 以上為 600mg)單次點滴靜脈注射後到第 4 小時為止的血漿中濃度(185 個採血點)如圖 2 所示。另外，再利用所有可測得之 297 個採血點的血漿中濃度，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⁾。

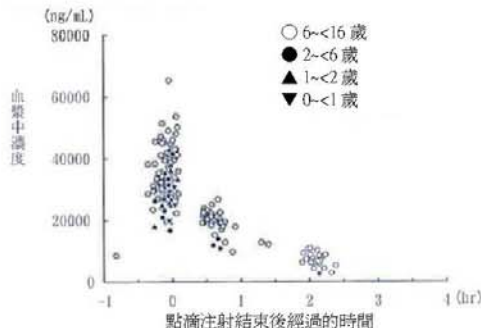


圖 2 單次投與時之血漿中濃度(小兒患者)

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模擬推論值

(3) 腎功能不良者

- 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年長者，共 332 例為對象之臨床試驗，採取 3199 點血漿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)所模擬之血漿中濃度如圖 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。

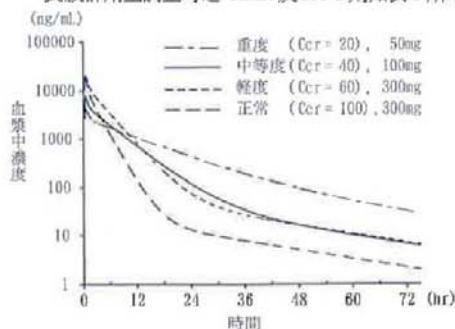


圖 3 腎功能不良族群在調整劑量時(相當於投與 300mg)所模擬之血漿中濃度

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)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng · hr/mL)	投與量 (mg)	Cmax (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)，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

- 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)時之血漿中濃度如圖 4，藥物動力學參數如表 4 所示。腎功能降低，Peramivir 自血漿之清除會延遲，而顯示 AUC 上升¹⁾。(外國人的資料)

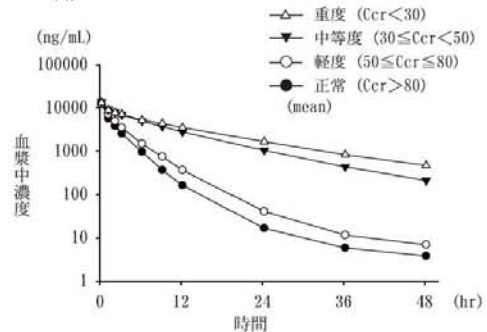


圖 4 單次投與時之血漿中濃度(腎功能不良者)

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 1/4¹⁾。(外國人的資料)

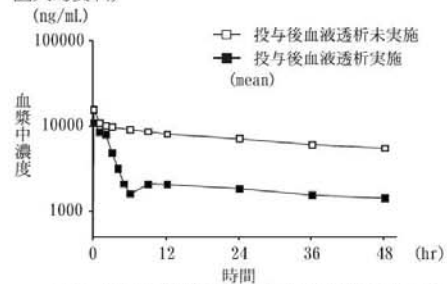


圖 5 單次投與時之血漿中濃度(血液透析病患)

(5) 高齡者

- 健康高齡者(65 歲以上)20 例，健康非高齡者 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。高齡者之 AUC 約為非高齡者之 1.3 倍，但 Cmax 相近²⁾。(外國人的資料)

表 5 藥物動力學參數

	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng · hr/mL)
高齡者	20	22648 ± 4824	61334 ± 8793
非高齡者	6	20490 ± 3908	46200 ± 4460

(測定法：LC/MS/MS) (mean ± S.D.)

2. 分佈

- 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漿中藥物濃度，已確認有 3~9%移行至上呼吸道。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 單次靜脈注射 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—腎臟亦有高的分佈。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，亦顯示腦內的穿透性極低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，但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²⁾。

【臨床成績】

1. 成年人之臨床試驗

(1) 國內第二階段臨床試驗

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²⁾。(均為 p<0.05)

表 6 國內第二階段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) 國際聯合第三階段臨床試驗

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¹⁾。

表 7 國際聯合第三階段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) 國內第三階段臨床試驗(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)。因此，以 Peramivir 反覆投與具高危險因子之流感病患，被認為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. 以小兒等為對象之國內第三階段臨床試驗

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，依年齡層分析之中位數如表 9 所示，依投與期間分析之中位數如表 10 所示³⁾。

表 9 流感罹病期間之年齡層分析(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 流感罹病期間之投與期間分析(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

人類 A 型及 B 型流感病毒感染的小鼠之致死模型，認為以單次靜脈內注射 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

國內第二階段臨床試驗及以小兒等為對象之國內第三階段臨床試驗中，本藥投與前後，有少數感染 A 型流感病毒病例被認為對本藥的感受性降低至 1/3 以下^{3), 9)}。另，國際共同第三階段臨床試驗中，已確認本藥對感染相同亞型之低感受性病毒株時仍有治療效果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】

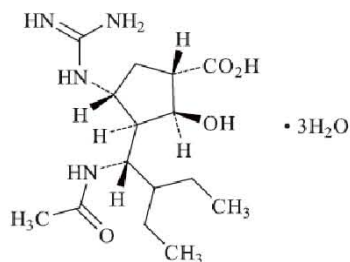
一般名：Peramivir hydrate

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。

略溶於水，微溶於甲醇或乙醇(99.5)，極微溶於
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]

【核准條件】

1. 為確認本藥的安全性與有效性，必須進行以實際使用為基礎的製造販賣後調查。
2. 對於流感病毒對本藥的抗藥性相關的國內外調查結果，資訊等，應隨時向主管機關報告。

【包裝】

Rapiacta 點滴靜脈注射液 Bag 300mg：60mL×1 袋
60mL×10 袋

Rapiacta 點滴靜脈注射液 Vial 150mg：15mL×10 瓶

【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 (以小兒等為對象之國內第三階段臨床試驗) | [201001514] |
| 4) 內部資料 (全族群之藥物動力學分析) | [200902652] |
| 5) 內部資料 (高齡者之藥物動力學) | [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 (國內第二階段臨床試驗) | [200902657] |
| 10) 內部資料 (國際聯合第三階段臨床試驗) | [200902658] |
| 11) 內部資料 (國內第三階段臨床試驗) | [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 大阪府中央區道修町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 大阪府中央區道修町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

製造廠：Nipro Pharma Corporation Shiki Plant for Shionogi
Japan (小瓶)

廠 址：2-6-19, Furumachi, Kashiwara-shi, Osaka, 582-0008,
Japan

附件二**Rapiacta®(Peramivir)用藥須知及同意書****一、藥劑說明：**

Rapiacta®在國內尚未取得藥物許可證，為因應流感併發症病患，因昏迷等原因致無法吞服/吸入克流感/瑞樂沙之需求，爰以專案進口方式採購儲備 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.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。
- 2.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。
- 3.早產兒、新生兒投與之用法及用量尚未確立。
- 4.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： ☐ 男 ☐ 女	
填寫人： ☐ 本人 ☐ 家屬，與病患之關係：_____ ☐ 關係人		
填寫人姓名： ☐ 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？	☐ 是	☐ 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局分局備查

Rapiacta® (Peramivir)申請單(傳真)

本院所_____擬申請疾病管制局採購之 Rapiacta® (Peramivir)

點滴注射劑型流感抗病毒藥劑，供本院所流感併發症患者(流感併發症通報編號：_____)因昏迷等原因至無法吞服/吸入其他流感抗病毒藥劑之緊急治療。

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： ☐ 自取，請聯繫轄區疾病管制局分局後自取 ☐ 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	疾管局分局承辦人	決行

備註：

1. 本藥劑尚未取得我國藥物許可證，需謹慎評估用藥之安全及必要性，並需取得使用相關人員同意及填寫「用藥同意書」及「使用紀錄表」。
2. 本藥劑採購量有限，本申請案至藥劑使用完畢截止。
3. 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，請回傳疾管局分局承辦人，並電話確認。謝謝合作！各分局流感抗病毒藥劑業務承辦窗口聯絡方式如下表。
4. 院所需將核撥/出貨藥劑所需作業時間，自行斟酌納入考量，或聯繫疾管局分局承辦人自取。

疾病管制局流感抗病毒藥劑業務承辦窗口

更新日期：101.9

單位	聯絡人	電話	傳真	值班電話	轄區
第一分局	周倩玉	(02)2395-9825 轉 5015	(02)2391-3506	(02)2391-3537	新北市、台北市、基隆市、宜蘭縣、連江縣、金門縣
第二分局	李依玲	(03)398-2789 轉 125	(03)3931723	(03)3983647	桃園縣、新竹縣、新竹市、苗栗縣
第三分局	楊燕芳	(04)24739940 轉 215	(04)24739774	(04)24725110	台中市、彰化縣、南投縣
第四分局	黃維貞	(06)2696211 轉 167	(06)2906714	(06)2906684	雲林縣、嘉義縣、嘉義市、台南市
第五分局	蔡瑛瑛	(07)5570025 轉 624	(07)5574664	0912-204709	高雄市、屏東縣、澎湖縣
第六分局	李美珠	(038)223106 轉 207	(038)224732	(03)8222690	花蓮縣、台東縣
總局四組	蔡筱芸、 林美凌	(02)23959825 轉 3889、3667	(02)23570944		庫存調度

Rapiacta 使用紀錄表

填表日期(西元)：20____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	☐ 男 ☐ 女 是否懷孕？ ☐ 是 ☐ 否 是否正在哺乳？ ☐ 是 ☐ 否	20____年 ____月 ____日	☐ A 型 → H__N__ ☐ B 型 ☐ 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？ ☐ 有 (承 2、3 題) ☐ 沒有 ☐ 不明 2. 此不良事件與藥物的關聯性？ ☐ 與藥物有關 ☐ 與藥物無關 ☐ 不明 3. 此不良事件的結果？ ☐ 死亡 ☐ 危及生命 ☐ 造成永久性殘疾 ☐ 胎嬰兒先天性畸形 ☐ 導致病人住院或延長病人住院時間 ☐ 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 已通報行政院衛生署之藥物不良反應 通報表影本附上，並請連同此表回傳) ☐ 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	☐ 男 ☐ 女	20____年 ____月	☐ A 型 → H__N__ ☐ B 型	單次劑量，頻率， 使用天數	1. 是否有不良事件發生？ ☐ 有 (承 2、3 題) ☐ 沒有 ☐ 不明 2. 此不良事件與藥物的關聯性？ ☐ 與藥物有關 ☐ 與藥物無關 ☐ 不明 3. 此不良事件的結果？

			是否懷孕？ ☐ 是 ☐ 否 是否正在哺乳？ ☐ 是 ☐ 否	____日	☐ 不明	(如有更改劑量請註明)	☐ 死亡 ☐ 危及生命 ☐ 造成永久性殘疾 ☐ 胎嬰兒先天性畸形 ☐ 導致病人住院或延長病人住院時間 ☐ 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，請同時將已通報行政院衛生署之藥物不良反應通報表影本附上，並請連同此表回傳)	☐ 其他，非左列六項 (請指出不良反應，並簡述相關狀況與數據)
--	--	--	---	------------------	--	------------------------	---	--

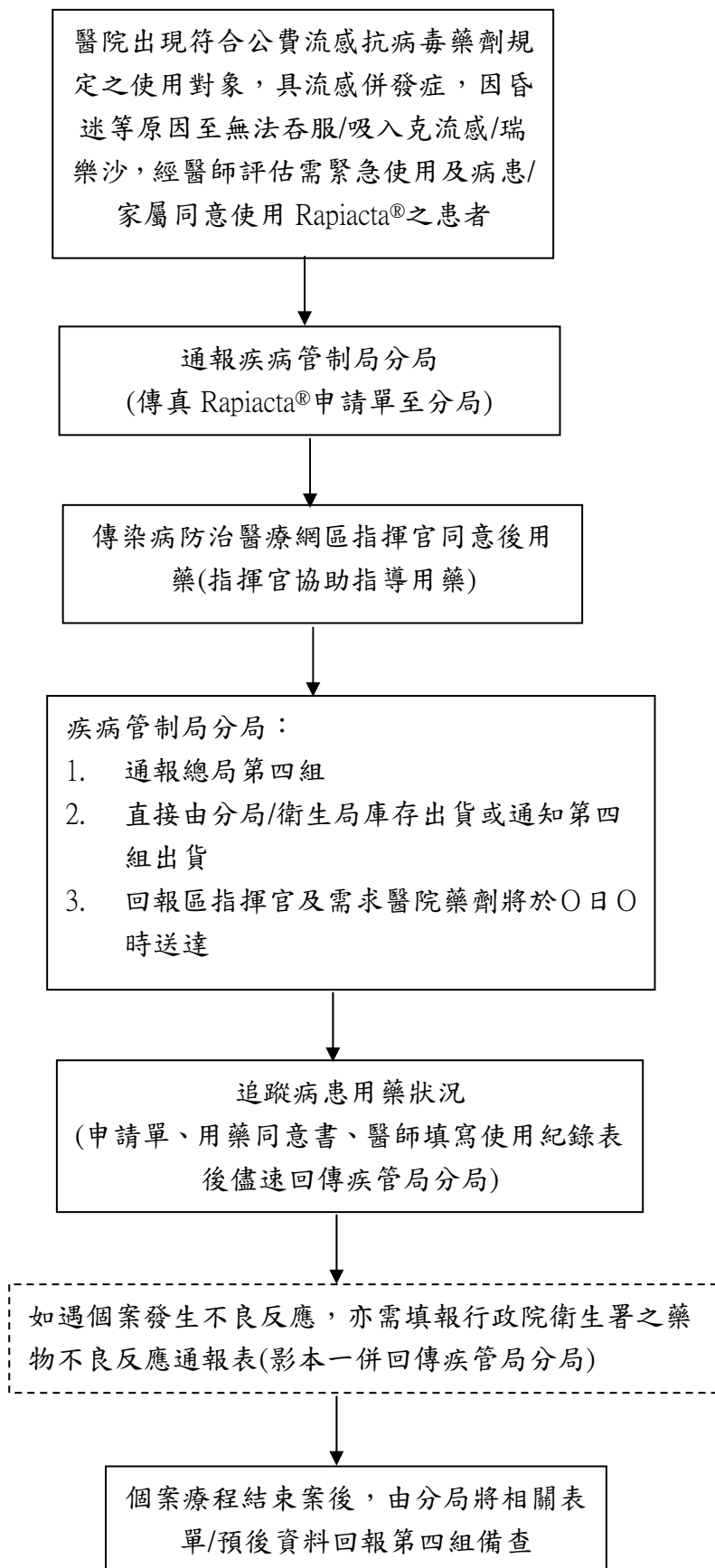
個案編號(由通報中心填寫):

藥品不良反應通報表格(01)

藥物不良反應通報表 行政院衛生署 電話：(02)2396-0100 傳真：(02)2358-4100 台北郵政 84-664 號信箱 網址： http://adr.doh.gov.tw 電子信箱： adr@doh.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：_____ 服務機構：_____ 電話：_____ 電子郵件信箱：_____ 地址：_____ 屬性： ☐ 醫療人員 ☐ 廠商 ☐ 民眾 職稱： ☐ 醫師 ☐ 藥師 ☐ 護理人員 ☐ 其他：_____	
I. 病人基本資料		
5. 識別代號：_____ (供通報者辨識用) 6. 性別： ☐ 男 ☐ 女 7. 出生日期：_____年_____月_____日 或年齡：_____歲 8. 體重：_____公斤 9. 身高：_____公分		
10. 是否為其他單位副知： ☐ 是 (原通報單位識別代號：_____) ☐ 否		
II. 不良反應有關資料		
11. 不良反應結果 ☐ A. 死亡，日期：_____年_____月_____日，死亡原因：_____ ☐ B. 危及生命 ☐ C. 導致病人住院 ☐ D. 造成永久性殘疾 ☐ E. 延長病人住院時間 ☐ F. 需作處置以防永久性傷害 ☐ G. 先天性畸形 ☐ H. 非嚴重不良反應 (請敘述) _____		
12. 通報案件之描述 (請依案件發生前後時序填寫，應包括不良反應發生之日期、部位、症狀、嚴重程度及處置) 不良反應症狀： 不良反應描述：		
13. 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)		
14. 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		
15. 商品名		
16. 許可證字號		
17. 器材種類		
18 a. 製造廠 _____ 18 b. 供應商 _____		19. 型號# _____ 序號# _____ 批號# _____ 製造日期：_____年_____月_____日 效期：_____年_____月_____日
20. 醫療器材操作者 ☐ 醫療人員 ☐ 病人或其家屬 ☐ 其他 _____		21. 使用日期：_____年_____月_____日 22. 停用日期：_____年_____月_____日 23. 使用原因：
24. 是否可提供器材作評估 ☐ 是 ☐ 否 ☐ 已於 _____年_____月_____日 退還給廠商		
IV. 懷疑藥品 (包括西藥及中藥)		
起迄日期	用藥原因	學名/商品名 含量/劑型 給藥途徑 劑量/頻率
25. 可疑藥品	#1 #2	
26. 併用藥品	#1 #2	
效期	廠牌/批號	28. 曾使用同類藥品之經驗 ☐ 是 ☐ 否 ☐ 無法得知 藥品：_____ 不良反應：_____
27. 可疑藥品	#1 #2	29. 停藥後不良反應是否減輕 ☐ 是 ☐ 否 ☐ 無法得知 30. 再投藥是否出現同樣反應 ☐ 是 ☐ 否 ☐ 無法得知
31. 是否同時使用 ☐ 中草藥* ☐ 西藥* ☐ 健康食品 ☐ 其他：_____ *若有同時使用，請填入併用藥品內		

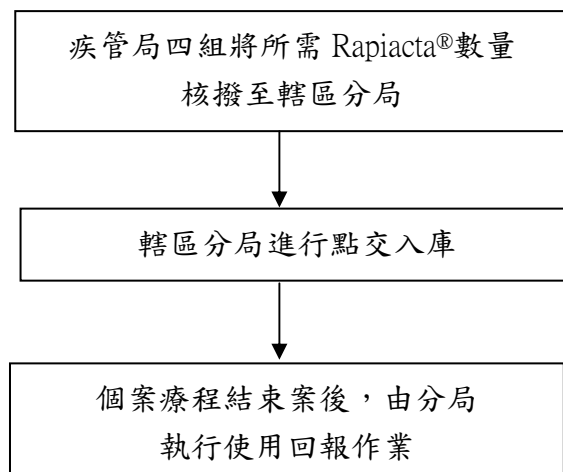
附件五

Rapiacta®(Peramivir) 使用流程圖



附件六

Rapiacta®(Peramivir)資訊系統使用回報流程圖



附件三

抗病毒藥劑預防性用藥使用流程

壹、 H5N1 流感疑似、極可能及確定病例之密切接觸者

- ◆ 投藥啟動時機：經疾管局研判國內出現疑似、可能或確定病例。
- ◆ 標準作業流程
 1. 衛生局同仁對該案或其家屬進行疫情調查，找出個案發病前 1 日至發病後 14 日之密切接觸者。
 2. 本局各分局將收集上述個案密切接觸者名冊、個案之疫調者名冊、個案於醫療機構中之密切接觸者名冊。
 3. 上述名冊由本局各分局以及傳染病防治醫療網各區正/副指揮官或其授權人員，共同研判是否給與預防性投藥。
 4. 經研判後，若需給藥，如衛生局庫存不足時，由本局各分局庫存之抗病毒藥劑支應所有預防性投藥。
 5. 由投藥單位登入「防疫物資管理資訊系統」之「流感抗病毒藥劑」子系統回報用藥名冊。

貳、 經農政單位確認需清場之動物流感發生場所之現場工作人員

- ◆ 投藥啟動時機：國內動物流感發生場所，且經農政單位確認需清場，經傳染病防治醫療網各區正/副指揮官評估需預防性投藥者。
- ◆ 標準作業流程
 1. 衛生局同仁於清場前一天事先與發生場所所在之動物疾病防治基層單位同仁，確認清場工作同仁集合所在地，並要求提供參與人員名冊。

2. 於清場當日，各清場工作小組將事先集合，於集合時由衛生局同仁對所有工作同仁進行勤前教育(發放注意事項、防護裝備穿脫參考等)，並由(轄區衛生所)醫師檢查清場工作同仁之健康狀況是否適任，倘經指揮官評估需預防性投藥者，於工作同仁著防護裝備前，由醫師與衛生局同仁監督所有清場工作同仁服用預防性抗病毒藥劑。
3. 如衛生局藥劑庫存不足時，由分局庫存之抗病毒藥劑支應所有預防性投藥。
4. 由投藥單位登入「防疫物資管理資訊系統」之「流感抗病毒藥劑」子系統回報用藥名冊。

附件四

類流感群聚事件之各項定義及公費藥劑使用流程

一、機構用藥條件範圍：由傳染病防治醫療網區正/副指揮官依下列原則全權判定是否符合用藥條件。

1、預防流感併發症發生目的：如各類型醫療機構、精神復健機構、安養機構、養護機構、長期照護機構、護理之家、產後護理之家、榮民之家、身心障礙福利服務機構之全日型住宿機構、呼吸治療中心、康復之家及榮民醫院等。

2、降低疫情擴散目的：如學校(舍)、各類軍營、收容中心、法務部所屬之犯罪矯正機關等。

3、其他經傳染病防治醫療網區正/副指揮官認定可使用之範圍。

二、類流感定義：類流感病例通報定義（需同時符合下列三項條件）

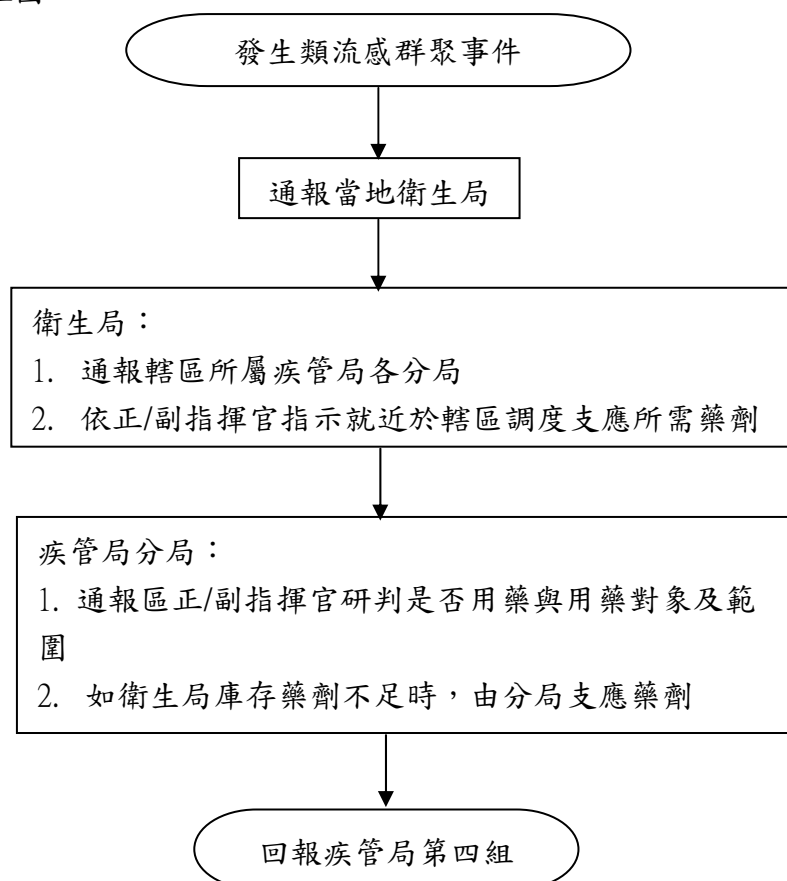
(1)突然發病，有發燒（耳溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）及呼吸道症狀；

(2)具有肌肉酸痛、頭痛、極度倦怠感其中一種症狀者；

(3)需排除單純性流鼻水、扁桃腺炎與支氣管炎。

三、群聚事件定義：個案出現疑似傳染病症狀，有人、時、地關聯性，判定為疑似群聚感染且有擴散之虞，並足以造成公共衛生影響者之事件。例如：疾病爆發之可能性、需要公共衛生界緊急應變者、對社會經濟造成影響或可引起民眾、媒體關切者。

四、使用流程圖：



說明：

(一)群聚事件發生時由衛生局通報轄區所屬疾管局各分局，經由傳染病防治醫療網區正/副指揮官全權審核判定是否投藥與用藥對象及範圍，所需藥劑應優先由衛生局就近調度提供，惟需求量較大或衛生局庫存藥劑不足時，則由疾管局各分局儲備量支應，倘有不足則立即通知疾管局第四組調度使用。

(二) 衛生局或各分局承辦人應負責將每起群聚事件於投藥後，在本局「防疫物資管理資訊系統」之「流感抗病毒藥劑」子系統，以批次回報方式回報投藥人數及投藥量，使用條件選擇「201 群聚事件」，並於備註欄註明發生群聚事件之名稱及群聚編號；如由合約醫療院所支應藥劑，則由該合約醫療院所自行以單筆回報方式回報使用量，用藥對象選擇群聚事件，並於備註欄註明該群聚名稱及群聚編號。

(三)群聚事件專案之運作係由疾管局各分局負責，若後續有因應疫情發展或個案特殊狀況而增加使用之情形，統一於每起群聚事件專案結束後，以請辦單方式回報疾管局第四組總使用人數及總使用量，以利掌握藥劑使用情形。