

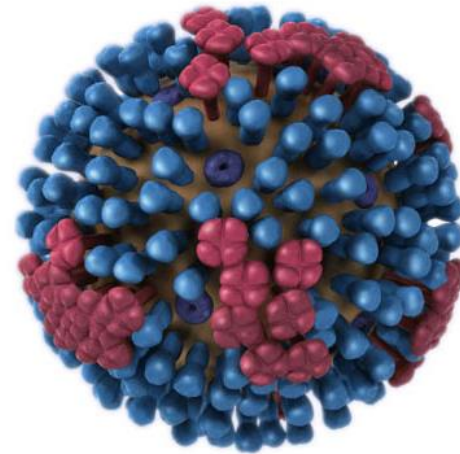
# 流感抗病毒藥物

花蓮慈濟醫院感染科

黃妙慧

# 大綱

- 藥物政策說明
- 藥物機轉
- 臨床使用指引
- 藥物抗藥性
- 預防用藥



# 什麼是流感抗病毒藥劑？

- 流感抗病毒藥劑是可以預防或治療流感的藥品。
- 口服式 Oseltamivir (如克流感膠囊Tamiflu<sup>®</sup>及易剋冒膠囊Eraflu<sup>®</sup>)
- 吸入式 Zanamivir (瑞樂沙旋達碟Relenza<sup>®</sup>)
- 口服式 Baloxavir marboxil (紓伏效膜衣錠XOFLUZA<sup>®</sup>)
- 點滴靜脈注射液劑型Peramivir (瑞貝塔<sup>®</sup> Rapiacta<sup>®</sup>)

# 流感抗病毒藥劑健保有給付嗎？

- 流感抗病毒藥劑並未納入健保給付，屬應自費之藥品。
- 疾管屬採購儲備之公費流感抗病毒藥劑（下稱公費藥劑）
  - 係依世界衛生組織（WHO）建議各國為因應新型A型流感大流行之準備策略，應儲備一定人口比例之流感抗病毒藥劑，以便於新型流感大流行發生且疫苗尚未普及前釋出使用，期能延緩疫情高峰與降低死亡率。
  - 為善用國家資源，提升藥劑儲備效益、減少屆期耗損，疾管署依衛生福利部傳染病防治諮詢會專家建議，於流感疫情高峰期放寬公費藥劑使用條件，釋出效期最短之藥劑做為季節性流感治療使用，並會視疫情狀況召開專家會議評估是否延長擴大用藥期間

# 公費流感抗病毒藥劑使用對象是如何訂定？

- 因應新型A型流感大流行之準備策略
- 目前平時參考WHO與先進國家用藥指引，提供季節性流感併發重症與感染流感後易併發重症之高風險族群治療使用，以及新型A型流感極可能/確定病例之密切接觸者、類流感群聚事件之高風險接觸者等預防性用藥使用；另於流感疫情高峰期間放寬公費藥劑使用條件，釋出效期最短之藥劑予當年度擴大對象使用。

全年  
適用

# 公費流感抗病毒藥劑使用對象一覽表

適用日期：115年3月1日起



除法定傳染病外，應為本國籍人士或持有居留證  
【18歲(含)以下孩童其父母需一方為本國籍或持有居留證】

## 治療性用藥條件 經醫師評估符合條件者，無須快篩即可用藥

法定傳染病

需通報於法定傳染病通報系統及填寫法傳編號

- 「流感併發重症」通報病例
- 「新型A型流感」通報病例

住院病患

• 確診或疑似罹患流感住院(含急診待床)之病患

罹患流感因病況嚴重而需住院治療的病患，並不包括門診病人，依此條件使用公費藥劑者須備有「住院紀錄」或「急診待床紀錄」

門急診病患

- 未滿5歲及65歲以上之類流感患者
- 孕婦及產後兩週內之婦女經評估需及時用藥者  
領有國民健康署核發孕婦健康手冊之婦女
- 肥胖之類流感患者(BMI $\geq$ 30或未滿18歲兒童青少年BMI超過同齡第95百分位)  
未滿18歲兒童青少年BMI第95百分位一覽表詳如附件
- 具重大傷病、免疫不全(含使用免疫抑制劑者)或流感高風險慢性疾病之類流感患者
  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. 流感高風險慢性疾病之ICD CODE：B20, Z21, D80-84, D86, D89, E08-13, E66, E85, G09, G20, G30-32, G35-37, G40, G45-46, G65, G70, G72, I00-02, I05-09, I11-13, I20-22, I24-25, I27-28, I34-37, I42-43, I44-45, I47-49, I50-51, I60-62, I63, I67-69, I70, I71, I72, I73-74, I77, I79, J40-45, J47, J60-70, J82, J84, J96, J98, J99, K70-72, K73-76, B18-19, M05-06, M30-31, M32-34, M35, M94.1, N00-01, N03, N05, N04, N18-19, N26-27, Q89.01, Z90.81

## 預防性用藥條件

需通報並經審核

需通報衛生局進行疫情調查，並經疾病管制署各區管  
制中心防疫醫師或傳染病防治醫療網區正/副指揮官  
或其授權人員同意後始可用藥

- 類流感等群聚事件經疾病管制署各區管  
制中心防疫醫師認定需用藥者  
需填寫群聚編號
- 「新型A型流感」極可能/確定病例之密切接觸者  
接觸者名冊經傳染病防治醫療網區正/副指揮官或其授權人員研判需給藥者；需填寫所接觸之個案的法傳編號
- 動物流感發生場所撲殺清場工作人員  
接觸者名冊經傳染病防治醫療網區正/副指揮官或其授權人員研判需給藥者；需填寫禽畜場名稱或編號

全年  
適用

# 公費流感抗病毒藥劑使用對象一覽表

適用日期：115年3月1日起



除法定傳染病外，應為本國籍人士或持有居留證  
【18歲(含)以下孩童其父母需一方為本國籍或持有居留證】

## 治療性用藥條件 經醫師評估符合條件者，無須快篩即可用藥

法定傳染病

需通報於法定傳染病通報系統及填寫法傳編號

- 「流感併發重症」通報病例
- 「新型A型流感」通報病例

非本國籍亦可用藥

住院病患

• 確診或疑似罹患流感住院(含急診待床)之病患

罹患流感因病況嚴重而需住院治療的病患，並不包括門診病人，依此條件使用公費藥劑者須備有「住院紀錄」或「急診待床紀錄」

門急診病患

- 未滿5歲及65歲以上之類流感患者
- 孕婦及產後兩週內之婦女經評估需及時用藥者  
領有國民健康署核發孕婦健康手冊之婦女
- 肥胖之類流感患者(BMI $\geq$ 30或未滿18歲兒童青少年BMI超過同齡第95百分位)  
未滿18歲兒童青少年BMI第95百分位一覽表詳如附件
- 具重大傷病、免疫不全(含使用免疫抑制劑者)或流感高風險慢性疾病之類流感患者
  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. 流感高風險慢性疾病之ICD CODE：B20, Z21, D80-84, D86, D89, E08-13, E66, E85, G09, G20, G30-32, G35-37, G40, G45-46, G65, G70, G72, I00-02, I05-09, I11-13, I20-22, I24-25, I27-28, I34-37, I42-43, I44-45, I47-49, I50-51, I60-62, I63, I67-69, I70, I71, I72, I73-74, I77, I79, J40-45, J47, J60-70, J82, J84, J96, J98, J99, K70-72, K73-76, B18-19, M05-06, M30-31, M32-34, M35, M94.1, N00-01, N03, N05, N04, N18-19, N26-27, Q89.01, Z90.81

## 預防性用藥條件

需通報衛生局進行疫情調查，並經疾病管制署各區管  
制中心防疫醫師或傳染病防治醫療網區正/副指揮官  
或其授權人員同意後始可用藥

需通報並經審核

- 類流感等群聚事件經疾病管制署各區管  
制中心防疫醫師認定需用藥者  
需填寫群聚編號
- 「新型A型流感」極可能/確定病例之密切接觸者  
接觸者名冊經傳染病防治醫療網區正/副指揮官或其授權人員研判需給藥者；需填寫所接觸之個案的法傳編號
- 動物流感發生場所撲殺清場工作人員  
接觸者名冊經傳染病防治醫療網區正/副指揮官或其授權人員研判需給藥者；需填寫禽畜場名稱或編號

# A型流感 ≠ 新型A型流感

## 國內檢出首例本土H7新型A型流感病例，農衛啟動防疫一體聯合行動，合作調查防治



發佈日期：2026-04-02

疾病管制署今(2)日公布國內檢出首例本土人類感染H7亞型新型A型流感病例，為中部70多歲男性，從事禽類養殖業，具慢性病史，於3月20日出現流鼻水、咳嗽、全身痠痛症狀，3月22日因發燒至醫院就醫，當日收住住院。影像檢查顯示肺炎，醫師因臨床症狀、檢驗結果及個案接觸史通報新型A型流感，並使用抗病毒藥劑。經疾管署進一步檢驗及基因定序確認為A型H7流感病毒，序列分析結果此H7屬於歐亞譜系，與國內多年野鳥(雁鴨科為主)監測到之A型H7流感病毒相近，但與2013-2019年中國大陸流行之A型H7N9不同，為低病原性禽流感病毒。今日上午疾管署經邀集農政單位及相關醫學、獸醫專家召開會議討論，依檢驗結果研判為人類新型A型流感確定病例。個案目前病況已好轉，持續隔離治療中。

疾管署表示，國內檢出首例本土人類感染H7亞型新型A型流感病例後，衛生及農政單位立即啟動防疫一體聯合行動，執行相關調查及防治工作。衛生單位已由防疫醫師會同衛生局至個案住家、禽場及醫院進行疫調及相關防疫等現場流行病學調查工作，目前掌握相關接觸者共33人進行健康監測追蹤管理，並經風險評估安排3人預防性投藥，其中針對6位家人採檢送驗，檢驗結果皆為陰性；農政單位於第一時間對養殖場進行移動管制，經動物採檢檢驗結果為禽流感病毒陰性。為釐清感染源，今日專家會議決議，將請農方再針對鄰近禽場擴大採檢和與野鳥協會合作採檢周遭野鳥排遺；此外，疾管署亦將持續與農方合作，取得國內檢出之禽鳥H7病毒之基因序列進一步比對。衛生及農政單位亦將持續加強人類、動物之監測，包括醫療院所呼吸道病毒和流感/新A流肺炎監測、禽場及候鳥主動監測等，並和農方合作宣導禽畜業者個人防護措施及民眾衛教、已和養鴨協會聯繫將無償撥放4-5萬片口罩予養鴨從業人員。

疾管署指出，依現有流行病學調查及檢驗結果，因本案基因分析顯示為低病原性禽流感病毒，未有增加禽傳人風險相關突變，仍為一般禽源病毒，初步評估此案為偶發事件。綜合個案治療後病況已好轉、病毒基因初步分析無增加禽傳人風險的相關突變、禽場檢驗陰性、個案發病後並無其他家人再出現症狀等情形，評估風險可控、疫情暫無擴大之虞。惟為瞭解本案可能的風險，仍續追蹤接觸者症狀及檢驗結果、進一步分析病毒與追查可能感染源，並啟動農衛雙方人畜共通傳染病風險評估工作小組，進行完整風險評估。疾管署將依據國際衛生條例(IHR)於今日透過IHR聯繫窗口通報世界衛生組織。

# 懷孕期間服用流感抗病毒藥劑安全嗎？

- 對於孕婦而言，感染流感可能會引發嚴重的併發症，甚至死亡。
- 目前沒有任何研究顯示，孕婦使用流感抗病毒藥劑會增加自己或胎兒不良預後的風險，在懷孕動物的研究中，也未顯示流感抗病毒藥劑具致畸胎性。同時孕婦使用流感抗病毒藥劑，可降低入住加護病房與死亡之風險。因此，對於罹患流感之孕婦，使用流感抗病毒藥劑的好處大於可能的風險，建議孕婦如有流感症狀應儘速就醫，並依醫師評估及建議使用流感抗病毒藥劑。

# 流感高峰期 → 擴大使用(放寬公費藥劑使用條件)

- 擴大使用對象中「與流感重症高風險族群同住或其照顧者」，應如何認定？
- 流感重症高風險族群包括，未滿5歲幼兒、65歲或以上長者、具有重大傷病、免疫不全(含使用免疫抑制劑者)或流感高風險慢性疾病者、長期服用阿斯匹靈之未滿18歲兒童青少年、感染流感病毒後可能併發雷氏症候群 (Reye syndrome) 者、孕婦及產後兩週內之婦女、肥胖者、護理之家和其他慢性照護機構住民等。若您與上述對象為同住家人，或您為上述人員之照顧者，可於看診時主動向醫師表明，由醫師研判給藥。

# 流感高峰期 → 擴大使用(放寬公費藥劑使用條件)

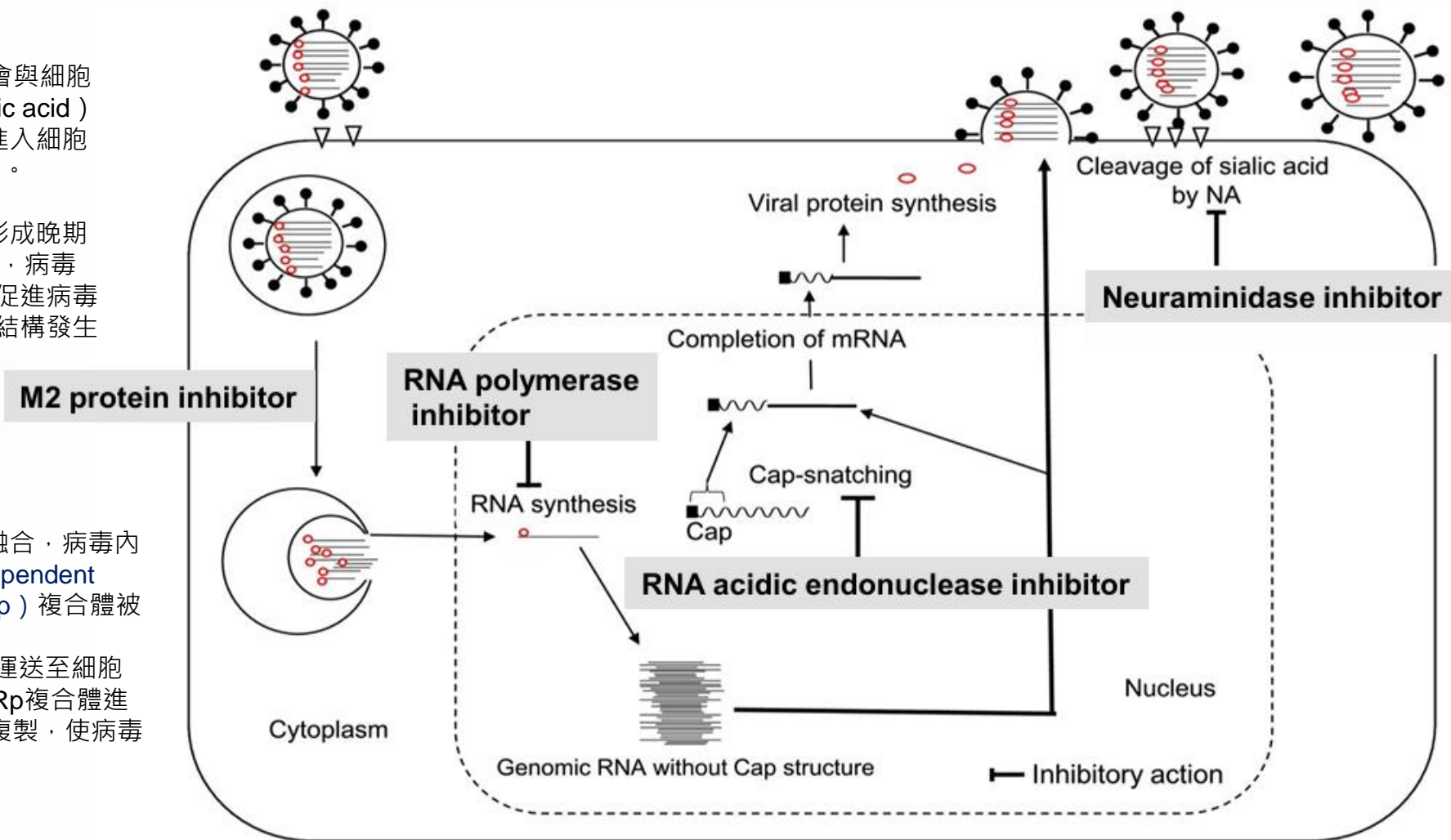
- 擴大使用對象中「其他人口密集機構(如軍營等)易發生群聚之人員」應如何認定？
- 常見人口密集機構為一般護理之家、精神護理之家、老人福利機構、長照服務機構、榮譽國民之家、身心障礙福利機構、精神復健機構、兒童及少年安置及教養機構、矯正機關、軍營等機構等。您如為前述人口密集機構之住民、工作人員，可於看診時主動向醫師表明，由醫師研判給藥。

# 流感病毒的複製週期與抗流感藥物作用位置

① 流感病毒的血凝素 (hemagglutinin, HA) 會與細胞表面的受體唾液酸 (sialic acid) 結合，並透過內吞作用進入細胞內的內體 (endosome)。

② 隨著內體逐漸酸化，形成晚期內體 (late endosome)，病毒顆粒中的M2離子通道會促進病毒內部酸化，使三聚體HA結構發生改變並產生膜融合活性。

③ 內體膜與病毒外套膜融合，病毒內的基因體RNA及RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) 複合體被釋放至細胞質中 (去殼，uncoating)，並進一步運送至細胞核內。在細胞核中，RdRp複合體進行基因體RNA的轉錄與複製，使病毒RNA大量生成。



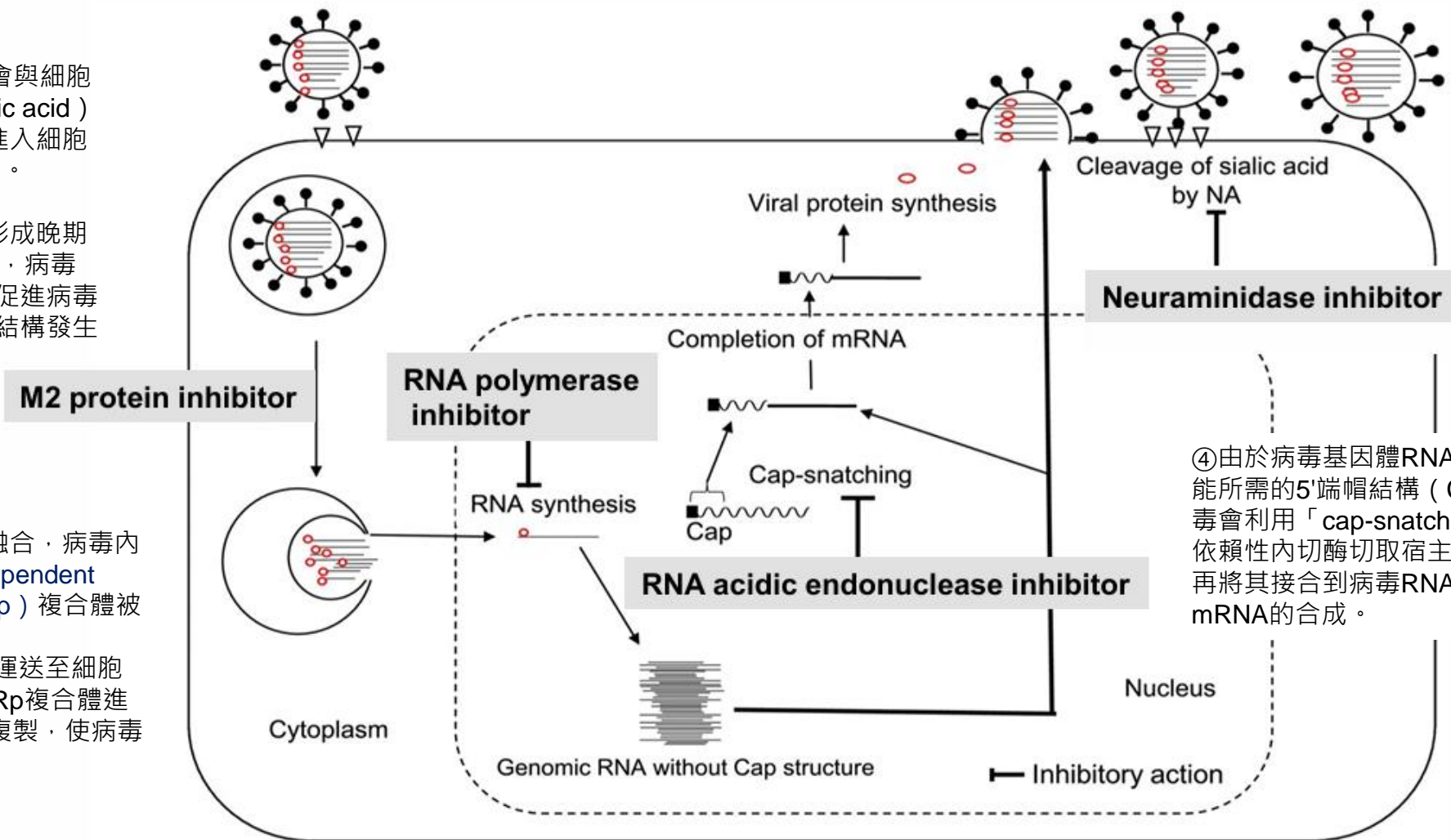
# 流感病毒的複製週期與抗流感藥物作用位置

① 流感病毒的血凝素 (hemagglutinin, HA) 會與細胞表面的受體唾液酸 (sialic acid) 結合，並透過內吞作用進入細胞內的內體 (endosome)。

② 隨著內體逐漸酸化，形成晚期內體 (late endosome)，病毒顆粒中的M2離子通道會促進病毒內部酸化，使三聚體HA結構發生改變並產生膜融合活性。

③ 內體膜與病毒外套膜融合，病毒內的基因體RNA及RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) 複合體被釋放至細胞質中 (去殼，uncoating)，並進一步運送至細胞核內。在細胞核中，RdRp複合體進行基因體RNA的轉錄與複製，使病毒RNA大量生成。

⑤ 病毒蛋白與基因體RNA被運送至細胞膜表面，並透過出芽 (budding) 方式形成新的病毒顆粒。病毒表面的神經胺酸酶 (neuraminidase, NA) 會切斷HA與唾液酸之間的結合，使病毒顆粒從細胞表面釋放，進入下一輪感染。



④ 由於病毒基因體RNA缺乏作為mRNA功能所需的5'端帽結構 (Cap structure)，病毒會利用「cap-snatching」機制：先由cap依賴性內切酶切取宿主mRNA的Cap結構，再將其接合到病毒RNA上，完成病毒mRNA的合成。

○: Viral RNA polymerase (RdRp)    ○—: Viral RNA and RdRp complex    ▽: Sialic acid (viral receptor)    ■~: Cap portion of mRNA

# 流感病毒的複製週期與抗流感藥物作用位置

**NA inhibitors** (oseltamivir, Zanamivir, Peramivir) : 抑制病毒表面的NA，阻止HA與唾液酸的切離，使病毒無法從感染細胞釋放。

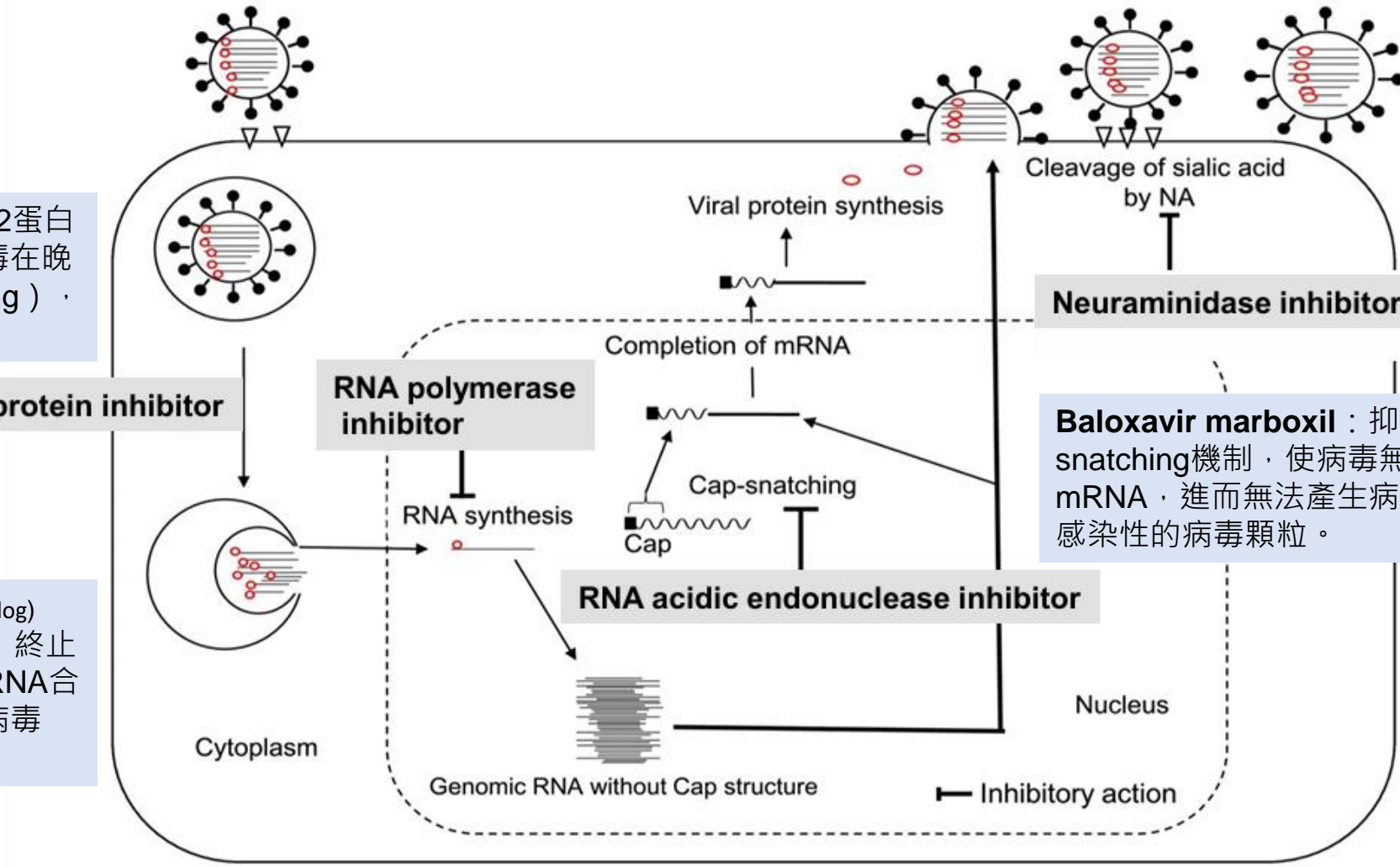
**Amantadine** : 抑制病毒M2蛋白介導的酸化作用，阻止病毒在晚期內體中的去殼 (uncoating)，使感染無法完成。

**M2 protein inhibitor**

**RNA polymerase inhibitor**

**Baloxavir marboxil** : 抑制cap-snatching機制，使病毒無法合成mRNA，進而無法產生病毒蛋白與具感染性的病毒顆粒。

**Favipiravir** (purine nucleoside analog) 透過在RNA鏈中被錯誤摻入，終止病毒RNA的延長，抑制病毒RNA合成，使細胞內無法產生新的病毒RNA。

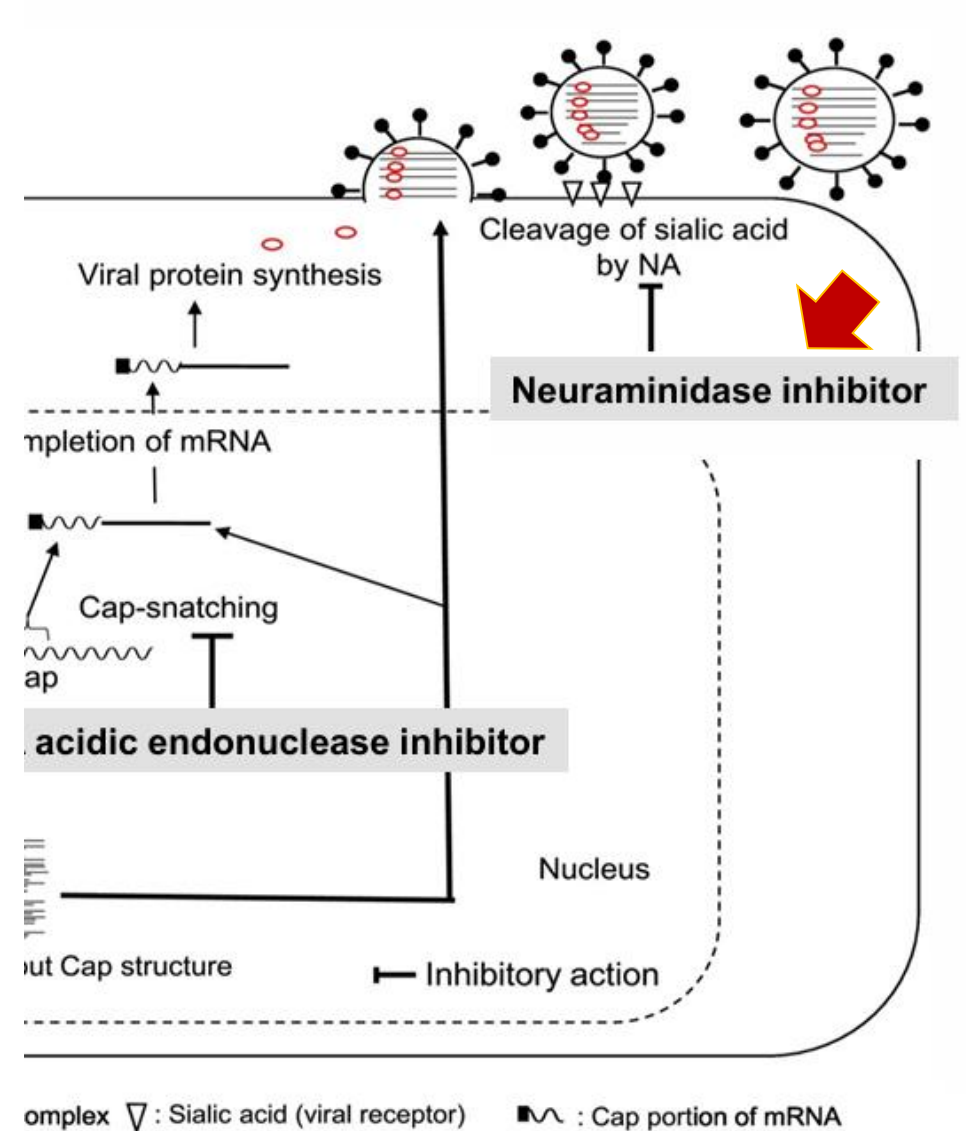


○ : Viral RNA polymerase (RdRp)    ○— : Viral RNA and RdRp complex    ▽ : Sialic acid (viral receptor)    ■~ : Cap portion of mRNA



# Neuraminidase inhibitor

- **Oseltamivir**、**Zanamivir**、**Peramivir**
- Mechanism : inhibiting viral release
- Active against influenza A and B
- 目前抗病毒藥物主流



# Oseltamivir (Tamiflu® , Eraflu®)



克流感(Oseltamivir)

1. 適用於一個月大以上新生兒、兒童與成人流感之治療與預防。
2. 為孕婦及哺乳中婦女之首選藥物。
3. Eraflu®為口服懸浮液。
4. 常見副作用: 噁心、嘔吐

# Oseltamivir

藥物	Oseltamivir Capsule	Oseltamivir Oral suspension								
使用方法	吞服；無法吞服者（如需使用鼻胃管者）則打開膠囊泡水服用	經調配後服用								
適用年齡	成人及兒童（含一個月大以上新生兒）	成人及兒童（含一個月大以上新生兒）								
標準治療劑量	<table border="1"><thead><tr><th>輕症</th><th>重症</th></tr></thead><tbody><tr><td>13 歲以下依體重調整劑量； 13 歲(含)以上或體重 40kg 以上者 75mg BID</td><td></td></tr></tbody></table>	輕症	重症	13 歲以下依體重調整劑量； 13 歲(含)以上或體重 40kg 以上者 75mg BID		<table border="1"><thead><tr><th>輕症</th><th>重症</th></tr></thead><tbody><tr><td>40kg 以下兒童依體重調整劑量； 40kg 以上兒童或成年人及青少年為 75mg BID</td><td></td></tr></tbody></table>	輕症	重症	40kg 以下兒童依體重調整劑量； 40kg 以上兒童或成年人及青少年為 75mg BID	
輕症	重症									
13 歲以下依體重調整劑量； 13 歲(含)以上或體重 40kg 以上者 75mg BID										
輕症	重症									
40kg 以下兒童依體重調整劑量； 40kg 以上兒童或成年人及青少年為 75mg BID										
標準療程	<table border="1"><thead><tr><th>5 天</th><th>5 天</th></tr></thead><tbody></tbody></table>	5 天	5 天	<table border="1"><thead><tr><th>5 天</th><th>現無臨床數據</th></tr></thead><tbody></tbody></table>	5 天	現無臨床數據				
5 天	5 天									
5 天	現無臨床數據									

# Zanamivir (Relenza®)



瑞樂沙 (Zanamivir)

- 適用於 5 歲以上兒童與成人流感之治療與預防。
- 下列情形原則上不建議要使用吸入型 zanamivir 治療病人：
  - (1) 流感肺炎需住院治療者
  - (2) 免疫不全病人流感快篩檢驗陽性
  - (3) 預期無法配合正確使用吸入型者
  - (4) 預期吸入粉末型藥物後可能會出現支氣管痙攣者 ( 如 COPD 及氣喘病人
- 副作用:支氣管痙攣

# Zanamivir

藥物	Zanamivir	
使用方法	經口吸入	
適用年齡	成人及兒童 (5 歲以上)	
標準治療劑量	輕症	重症
	10mg BID	不建議使用
標準療程	5 天	

# Peramivir (Rapiacta®)

1. 靜脈注射投藥。
2. 適用於一個月大以上新生兒、兒童與成人流感之治療。
3. 因昏迷等原因致無法口服/吸入抗病毒藥劑，可考慮使用此藥。
4. 可作為懷疑或確定受 oseltamivir 抗藥性流感病毒株感染之病人治療之替代藥物。惟須注意曾有 oseltamivir 抗藥病毒株對 peramivir 感受性亦降低之報告。
5. 副作用: 腹瀉、血白球低下。



瑞貝塔 (Peramivir)

# Peramivir

藥物	Zanamivir	
使用方法	單次點滴靜脈注射 15 分鐘以上	
適用年齡	成人及兒童(早產兒及新生兒除外)	
標準治療劑量	輕症	重症
	成人單次 300mg、 小兒 10 - 12 mg/kg	成人 600mg QD
標準療程	單次	可依症狀連續多日 反覆投予

# Effectiveness of neuraminidase inhibitors

	減少住院	減少死亡	加速症狀緩解
Neuraminidase inhibitor	<p>Meta-analysis of clinical trials:</p> <p>無論是針對一般大眾、高齡族群或高風險病患，該藥物皆無法顯著減少住院率</p>	<p>Meta-analysis in 2009 H1N1 pandemic: hospitalized Pt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↓mortality risk, aOR 0.81 (0.70–0.93; p=0.0024)</li> <li>Early treatment (≤ 2 days of symptom onset) ↓mortality risk, aOR 0.48 (0.41-0.56; p&lt;0.0001)</li> </ul>	<p>Oseltamivir 可縮短病程(16.8hr)</p>
	<p>Meta-analysis of clinical trials:</p> <p>住院病患使用Oseltamivir 或 Peramivir ，可能減少住院天數。</p>	<p>2010-2019 EU, hospitalized Pt. NAI treatment within 48 hours and up to 7 days:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0-48 hours aOR 0.51 (0.45-0.59)</li> <li>3-4 days 0.59 (0.51-0.67)</li> <li>5-7 days 0.64 (0.56-0.74)</li> </ul> <p>Reduced risk of mortality</p>	<p>單次 IV peramivir 與 5 天口服 oseltamivir 的整體症狀緩解時間相近</p>

JAMA Intern Med. 2024;184(1):18-27  
 The Lancet.2024;484(10454):753-63  
 The Lancet Respiratory Medicine, 2014; 2, 395-404  
 Euro Surveill. 2023;28(4):2200340  
 Cochrane Database Syst Rev. 2012;1:CD008965.

# Inhaled Zanamivir vs Oral Oseltamivir to Prevent Influenza-related Hospitalization or Death: A Nationwide Population-based Quasi-experimental Study 臺灣本土研究

- 2013–2014, 2014–2015, 2015–2016三個流感季的抗病毒用藥資料與健保資料庫回顧統計
- 依年齡與風險因子配對後，比較診斷48小時內使用Zanamivir或Oseltamivir病人14天內因流感住院或死亡的比率

Table 2. Crude and Propensity Score-Weighted Incidence Rates of Hospitalization or Death Within 2 weeks<sup>a</sup>

Principal Diagnosis for Hospitalization or Death <b>主診斷</b>	Crude			Propensity Score-Weighted			Adjusted Hazard Ratio (95% Confidence Interval)
	Number of Events	Total Person-Days	Incidence Rate	Number of Events	Total Person-Days	Incidence Rate	
Influenza, influenza-like illness, or pneumonia <sup>b</sup>							
Zanamivir	10 840	579 476	0.019	14 998	579 461	0.026	1
Oseltamivir	6557	250 909	0.026	6557	250 901	0.026	1.01 (.96–1.06)
Influenza <sup>c</sup>							
Zanamivir	7229	579 949	0.012	10 156	579 943	0.018	1
Oseltamivir	4220	251 588	0.017	4220	251 557	0.017	0.96 (.90–1.02)
Influenza-like illness <sup>d</sup>							
Zanamivir	10 083	579 564	0.017	13 878	579 539	0.024	1
Oseltamivir	6072	251 053	0.024	6070	250 995	0.024	1.01 (.96–1.06)

流感，類流感或肺炎

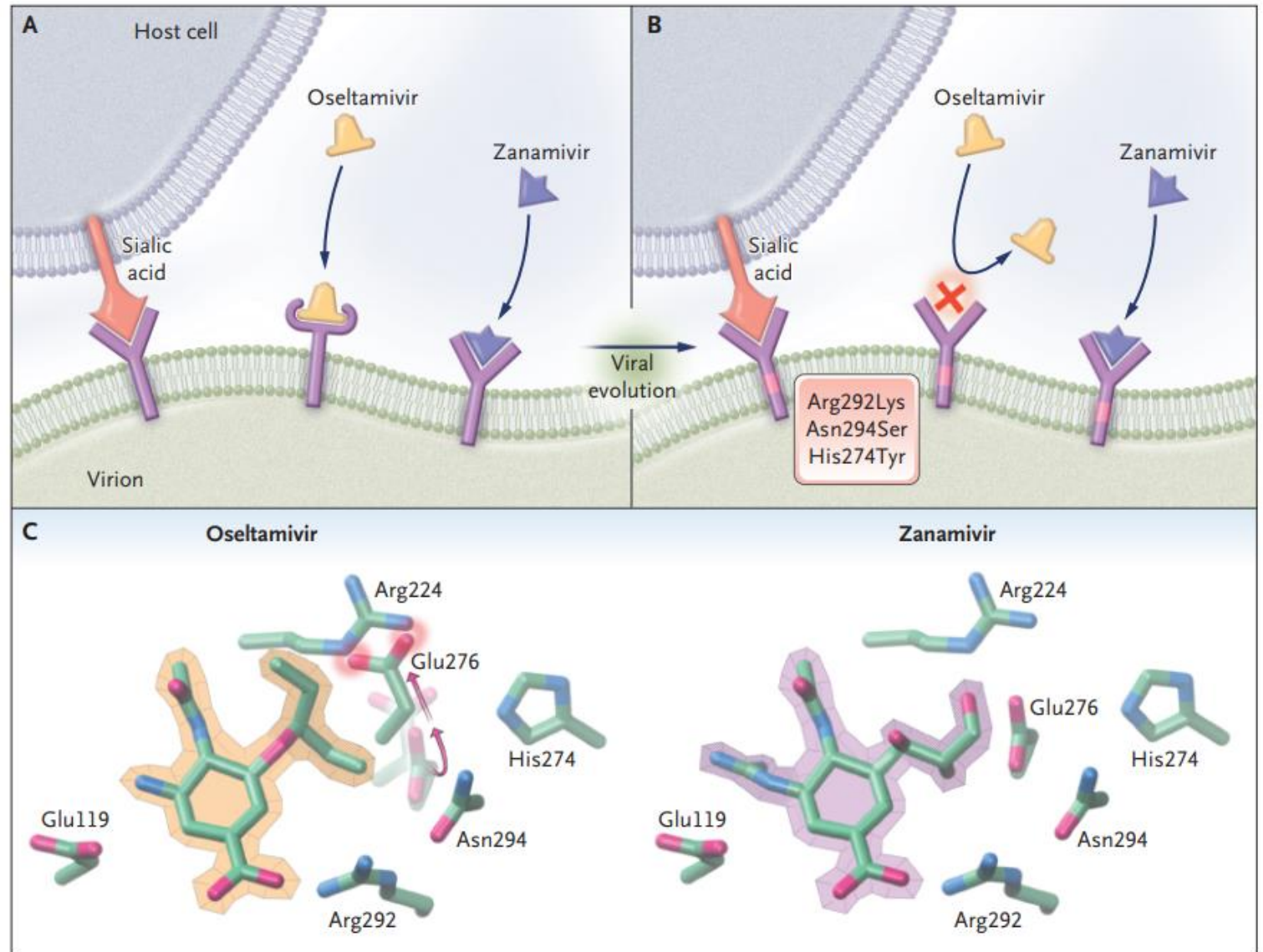
流感

類流感

Zanamivir與Oseltamivir  
效果無統計顯著差異

## Resistance to Oseltamivir

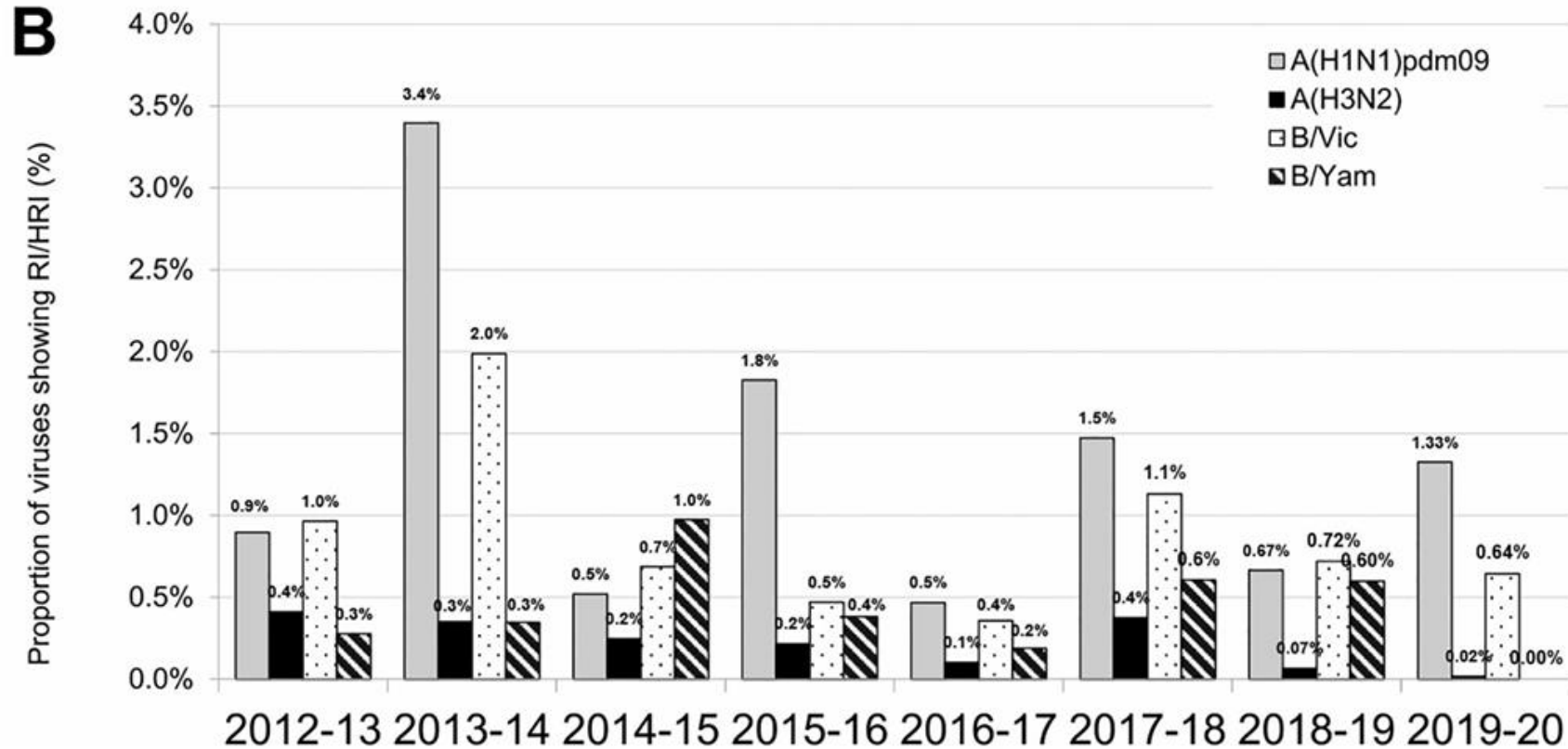
- Binding of oseltamivir to the neuraminidase active site requires a shape change that creates a pocket. But not zanamivir
- Mutations that prevent formation of this pocket may prevent binding of oseltamivir but permit binding of zanamivir



Mechanism of Development of Resistance to Oseltamivir.

# Global trends of neuraminidase inhibitor resistance

Reduced inhibition, RI ; highly reduced inhibition, HRI



Most common mutation: H275Y ,  
 此突變會使A(H1N1)pdm09病毒對oseltamivir與peramivir產生高度降低的抑制效果 ( HRI )

# 台灣流感病毒抗藥性

## 病毒抗藥性

2024-2025 流感季累積檢出克流感 (Oseltamivir) 抗藥性病毒株之分析結果如下表：

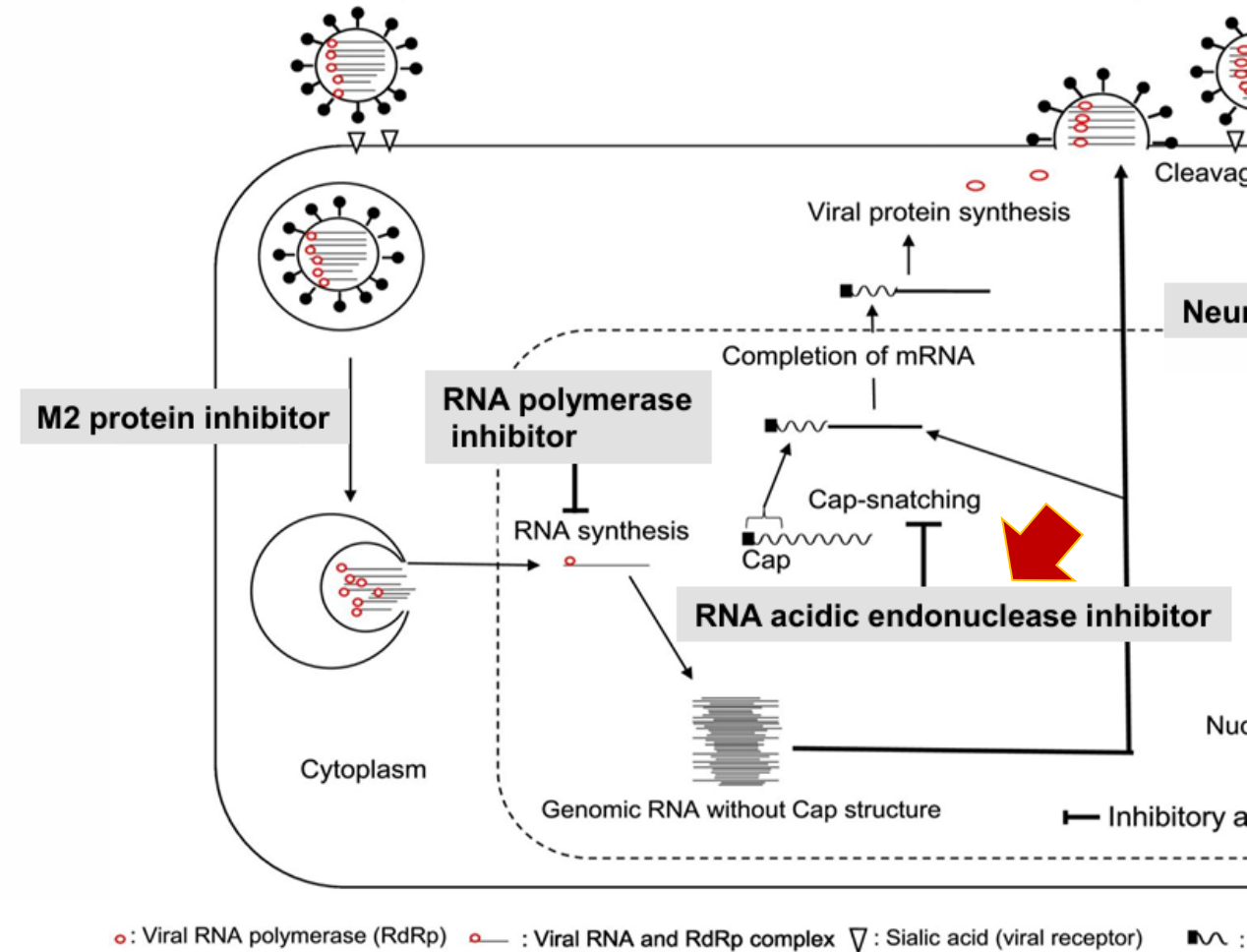
流感型別	檢驗數	病毒抗藥性, n (%)
A (H1N1)	733	48 (6.5%)
A (H3N2)	145	0 (0.0%)
B	171	0 (0.0%)

<sup>2</sup>病毒性感染症合約實驗室於 2024 年同步以病毒分離、培養與鑑定及分子生物學檢驗方式進行病原體檢測，為提升檢驗時效性，2024-2025 流感季調整呈現流感病毒分子生物學檢驗結果。

- 無論A型H1N1、A型H3N2或B型流感，針對口服型自費用藥紓伏效錠(Baloxavir)抗病毒藥物今年均未驗出抗藥性相關突變。
- Oseltamivir及Peramivir 抗藥 → 使用zanamivir 或baloxavir

# Endonuclease inhibitor

- **Baloxavir Marboxil**
- Mechanism : inhibiting the initiation of mRNA synthesis
- Active against influenza A and B



# Baloxavir Marboxil (Xofluza®)



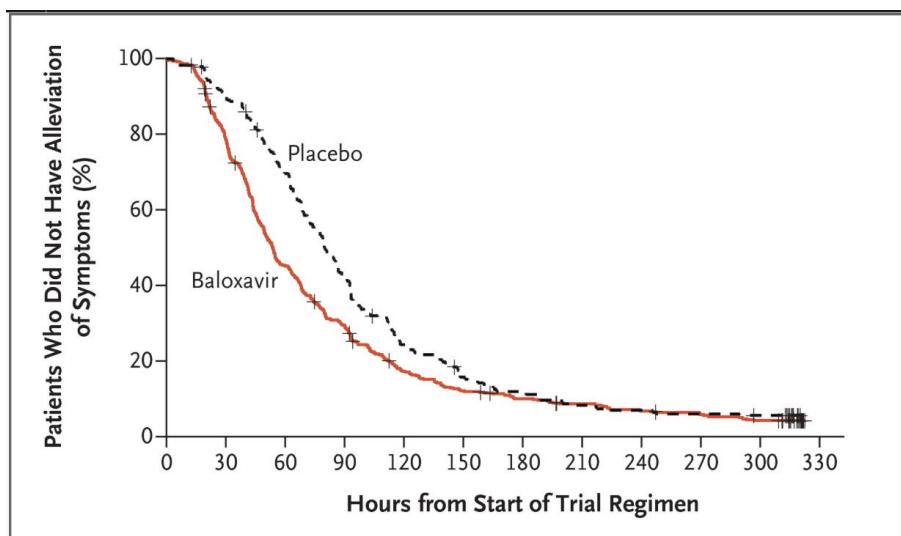
1. 口服用藥。
2. 適用於 5 歲以上兒童與成人流感之治療與預防。
3. 輕度或中度腎功能不全 ( $\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$ ) 的患者，不需要調整劑量。

# Baloxavir Marboxil

藥物	Baloxavir	
使用方法	單次口服可以磨粉	
適用年齡	成人及兒童 (5 歲以上)	
標準治療劑量	輕症	重症
	<20 kg 單次服用 20mg ≥20 , <80 kg 單次服用 40mg ≥80 kg 單次服用 80mg	現無臨床數據
標準療程	單次	

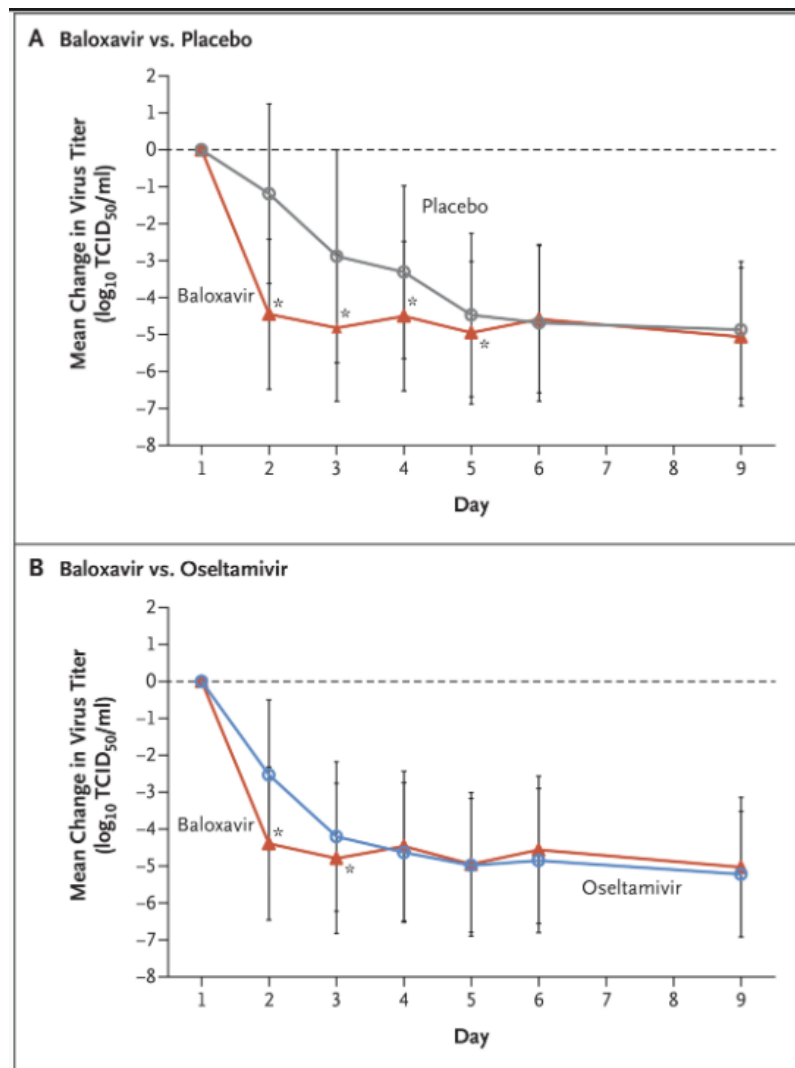
# Baloxavir Marboxil in 健康成人, CAPSTONE-1 study

1. 加速症狀緩解
2. 加速病毒清除



症狀緩解 (median, hours)

Baloxavir	Placebo
53.7 (2.2 days)	80.2 (3.3 days)
95% CI: 49.5 to 58.5	95% CI: 72.6 to 87.1



Median duration of infectious virus detection:

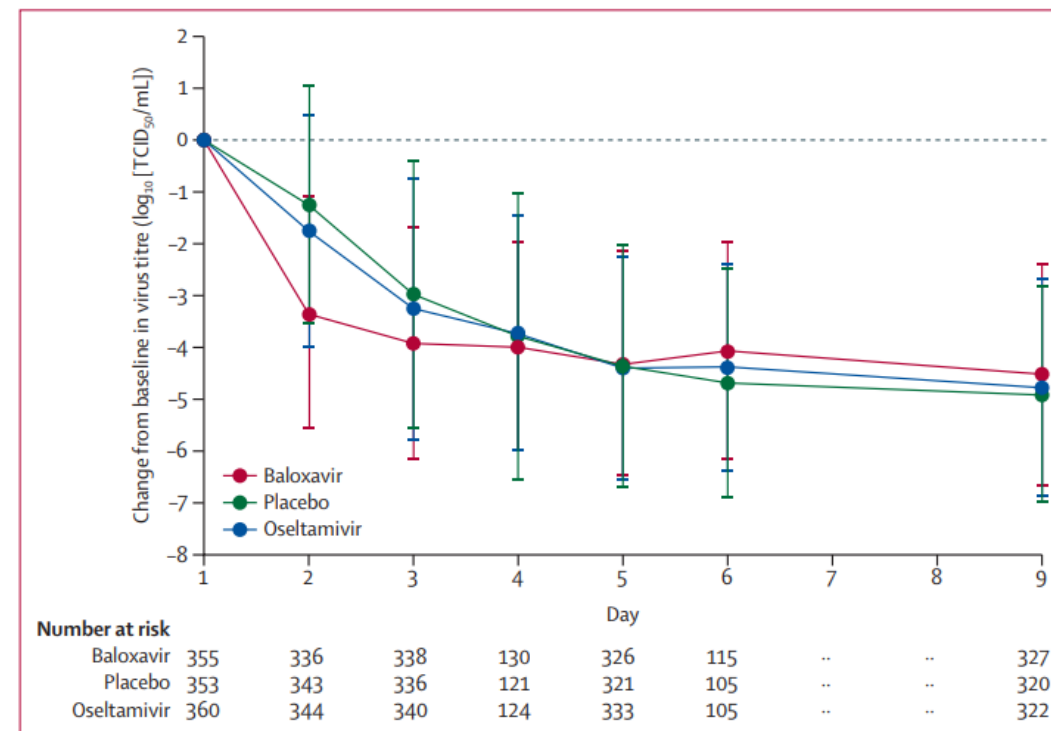
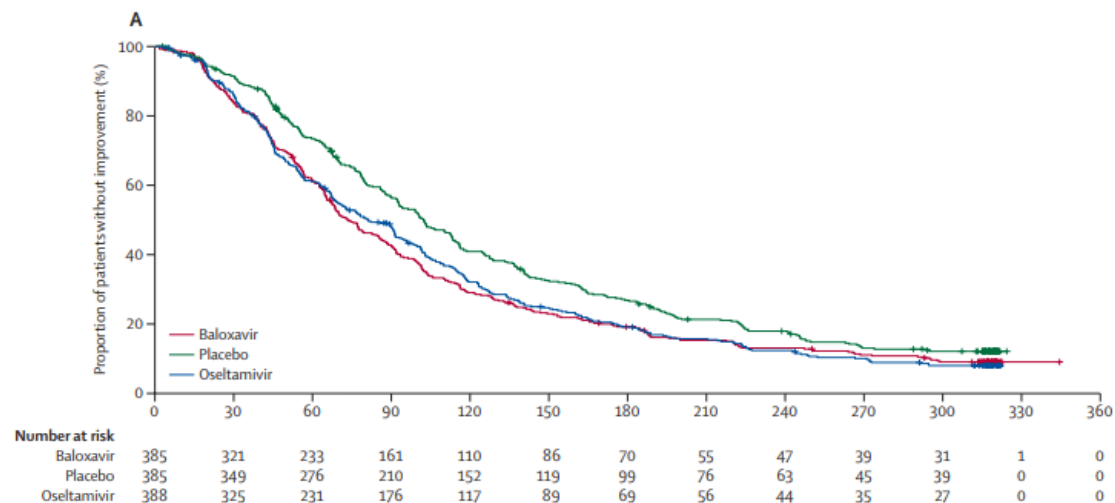
- Baloxavir (24.0 hrs)
- Oseltamivir (72.0 hrs)
- Placebo (96.0 hrs)

P<0.001

# Baloxavir Marboxil in 高風險成人, CAPSTONE-2 study

## 症狀緩解:

- Baloxavir: 73.2 hr, 95% CI: 67.2 to 85.1
- Oseltamivir: 81.0 hr, 95% CI: 69.4 to 91.5;
- Placebo: 102.3 hr, 95% CI: 92.7 to 113.1;  $p < 0.0001$



Baloxavir was associated with a significantly faster decline in infectious virus titres than were placebo and oseltamivir

# 住院病患 Baloxavir versus Oseltamivir

**Table 3.** Clinical outcomes

	Baloxavir (n = 359)	Oseltamivir (n = 431)	P
Hypoxia resolution, n (%)	n = 273 224 (82.051)	n = 348 263 (75.575)	0.052 <sup>a</sup>
Hours from antiviral to hypoxia resolution, median (IQR)	n = 273 51.717 (25.3–89.317)	n = 348 71.95 (37.463–123)	< <b>0.001</b> <sup>b</sup>
Fever resolution, n (%)	n = 265 262 (98.868)	n = 314 306 (97.452)	0.241 <sup>c</sup>
Hours from antiviral to fever resolution, median (IQR)	n = 265 25.067 (8.5–40.183)	n = 314 25.275 (11.204–41.492)	0.501 <sup>b</sup>
LOS (days), median (IQR)	4 (3–6)	5 (3–6)	0.45 <sup>b</sup>
ICU LOS (days), median (IQR)	n = 50 2 (1–4)	n = 52 3 (2–5)	0.44 <sup>b</sup>
30 day all-cause mortality, n (%)	12 (3.343)	26 (6.032)	0.079 <sup>c</sup>

Baseline 兩組不均等:

1. Baloxavir 較年輕: 69 vs 77,  $p < 0.001$
2. Influenza subtype, baloxavir 較多H1 (62.6%), oseltamivir 較多H3(91.5%),  $p < 0.001$

- 住院天數，死亡率：兩組無差異
- Hypoxiae改善時間baloxavir (2.2 days) 較 oseltamivir (3 days) 快

# 重症的角色 FLAGSTONE Study

Randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, superiority trial

NAs alone: oseltamivir/zanamivir/peramivir  
[according to local standard practice]

NAs + Baloxavir  
[orally, day 1, day 4, and day 7]

**Primary endpoint: time to clinical improvement**

症狀改善或出院

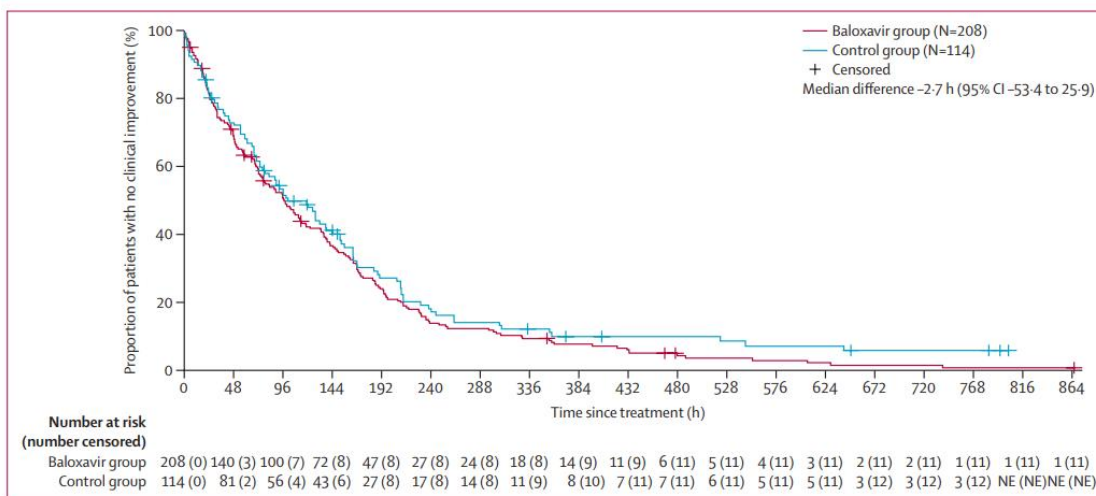


Figure 2: Kaplan-Meier curve of time to clinical improvement in the modified intention-to-treat infected population  
NE=not estimable.

Median time to clinical improvement  
Control: 100.2 h (75.9 – 144.4)  
Baloxavir: 97.5h (75.9 – 117.2)  
Median difference -2.7 h (-53.4 to 25.9, p=0.467)

**兩者併用沒有達到更好的治療效果!**

# Baloxavir resistance

5 World Health Organization  
Collaborating Centres for Reference and  
Research on Influenza.

Overall resistance: low  
2018–2019: 0.5% (72/15906)  
2019–2020: 0.1% (18/15692)  
PA-I38 substitutions

	2018–2019	2019–2020	主要mutation	流行病學相關
A(H1N1)pdm09	0.3%(21/7015)	0.03%(2/5991)	PA-I38 位點突變 I38T / I38F / I38S / I38V	接受 baloxavir 治療 日本
A(H3N2)	0.7%(51/7117)	0.2%(8/4431)	PA-I38 位點突變	<12 歲兒童 接受過 baloxavir 治療 來自日本
B/Victoria lineage	0%(0/981)	0.2%(8/4935)	PA-I38V ( 3株 ) PA-M34I / M34V ( 其餘 病例 )	無明顯集中
B/Yamagata lineage	0%(0/793)	0%(0/335)		

# Clinical practice guidelines for influenza

September 2024, WHO

	Patient group		
	Non-severe, no risk-factor	Non-severe, risk factor	Severe
Baloxavir	Conditional against	Conditional recommendation	
Oseltamivir	Strong against		Conditional recommendation
Zanamivir	Strong against		Conditional against
Peramivir	Conditional against		Conditional against
Favipiravir	Strong against		

- 輕症病人：僅建議高風險族群使用**Baloxavir**。
- 重症病人：建議在症狀出現48小時內給予**Oseltamivir**治療，並建議感染具有高致死率之新型A型流感病毒病人，或感染風險未知但可能導致重症之病人，即使這些病人未完全符合流感重症標準仍給予**Oseltamivir**治療。

# 預防性用藥

藥物	Oseltamivir	Zanamivir	Baloxavir Marboxil
使用方法	吞服；無法吞服者（如需使用鼻胃管者）則打開膠囊泡水或糖漿服用	經口吸入	口服 可以磨粉
適用年齡	成人及兒童(含一個月大以上新生兒)	成人及兒童(5歲以上)	成人及兒童(5歲以上)
建議療程	<ul style="list-style-type: none"><li>非群突發狀況下,建議使用 7 天</li><li>群突發狀況下建議使用 14 天或直至最後一位病患發生症狀起 7 天後</li></ul>		單次口服
建議劑量	<ul style="list-style-type: none"><li>13 歲以下依體重調整劑量</li><li>13 歲(含)以上或體重 40kg 以上者 75mg QD</li></ul>	10mg QD	<ul style="list-style-type: none"><li>20 kg 單次服用 20mg</li><li>≥20 , &lt;80 kg 單次服用 40mg</li><li>≥80 kg 單次服用 80mg</li></ul>

# Summary of antivirals for influenza

		減少住院	減少死亡	加速症狀緩解
<b>Neuraminidase inhibitor</b>	<b>Oseltamivir</b> 公/自[預] <b>Zanamivir</b> 公[預] <b>Peramivir</b> 自	無法顯著減少住院率， 可能可以減少住院天數	住院病患使用能下降死亡率， 症狀發生48小時內使用效果最佳	可縮短病程16.8hr
<b>Endonuclease inhibitor</b>	<b>Balaxavir</b> 自[預]	無相關資料	合併使用無好處	加速症狀緩解 26.5hr 29.1 hr (高風險)  加速病毒清除

- 注意公費藥物的使用條件，是否正在流行期間有擴大條款
- 藥物抗藥性比例不高，但需要保持警覺

JAMA Intern Med. 2024;184(1):18-27  
 The Lancet Respiratory Medicine, 2014; 2, 395-404  
 Euro Surveill. 2023;28(4):2200340  
 Cochrane Database Syst Rev. 2012;1:CD008965.  
 N Engl J Med 2018;379:913-923

# 流感抗病毒藥劑 使用建議（2024年版）



# 流感的診斷

- 臨床醫師應以病人之臨床症狀及流行病學依據逕行診斷，搭配年齡、潛在疾病、發病時間、疾病嚴重程度等給予適當處置
- 即使病人已於該流感季期間接種流感疫苗，並不能以此排除流感的可能性。
- 基於病人的臨床表現、流行病學背景以及實驗室檢測結果，並考慮病人的病史、接觸史以及是否處於流感流行季節，以提高診斷的準確性。
- 快速篩檢鼻咽部流感抗原檢驗的特異性很高，但敏感性有限，不建議用快速篩檢結果作為是否給予藥物的唯一依據
- 季節性流感防治工作手冊建議：由於採檢時機、技術與檢驗工具敏感性之限制，於流感流行期間，即使快篩結果為陰性，仍不能排除流感，故不建議單以流感快篩結果，作為診斷及是否用藥之唯一依據

# 輕症/門診病人之治療

- 若非屬重症高風險族群或高傳播族群，以支持性療法為主，大多數人可自行痊癒而不需使用抗流感病毒藥物
  - 高風險族群建議於症狀出現48小時內儘速給予抗病毒藥物治療
  - 高傳播族群可考慮於症狀出現48小時內給予抗病毒藥物治療
- 高風險族群之流感病人，僅建議給予Baloxavir治療
- 非高危因子的病人，醫師可以根據臨床判斷，考慮家庭接觸者是否為 6 個月以下或重症高危兒童等因素，在發作 48 小時內給予經驗性抗流感藥物
  - 容易併發重症的高風險兒童，建議給予抗病毒藥物治療

**並非所有輕症病人都需要抗病毒藥物治療**

# 住院/重症病人之治療

- 建議立即給予抗病毒藥物治療
- 建議於症狀出現48小時內給予Oseltamivir治療
- 所有疑似流感住院兒童，均應立即給予抗病毒藥物治療

**住院/重症病人，不需等待確診，不論發病時間，均應立即給予抗病毒藥物治療**

# 預防性投藥

- 發生群聚之人口密集場所（醫療院所、護理之家或長照機構等），針對密切接觸者，可根據個別狀況（暴露時間長短、是否屬高風險族群、是否已接種當季流感疫苗等因素），評估投予流感預防性藥物之必要性
- 用於接觸流感病毒但尚未感染的人群，特別是在高風險族群，另亦適用流感患者密切接觸者、流感爆發地區的居民，並建議使用Baloxavir、Laninamivir、Oseltamivir、Zanamivir等抗病毒藥物來降低感染風險
- 另強調流感疫苗仍是最有效的預防方式，建議每年接種，以降低感染風險。

**群聚時是否給予預防性投藥須個案評估**

# 小結

- 目前有多種不同機轉、劑型的流感抗病毒藥物可供使用
- 遵照醫囑服用以達最佳療效
- 須持續監測抗藥性病毒流行趨勢
- 接種流感疫苗，預防勝於治療