

玛巴洛沙韦抗儿童流感病毒感染的药理及临床研究进展

崔文钰^{1, 2}, 徐勇胜^{1, 2*}

1. 天津市儿童医院(天津大学儿童医院) 呼吸科, 天津 300074

2. 天津市儿童出生缺陷防治重点实验室, 天津 300074

摘要: 流行性感冒是儿童常见急性呼吸道疾病, 尤其2岁以下的婴幼儿, 是并发症和住院风险最高的人群。玛巴洛沙韦是首个Cap-依赖型核酸内切酶的抑制剂, 通过抑制mRNA合成的启动来阻断流感病毒的复制, 日本已批准其应用于治疗年龄≥12岁的流感患者。综述玛巴洛沙韦抑制儿童流感病毒的药理作用(抗流感病毒聚合酶酸性蛋白、广谱抗病毒)及临床研究(缩短流感发热时间、缓解流感症状、缩短幼儿甲型流感症状缓解时间)以期为该药的合理应用提供依据。

关键词: 流感病毒; 玛巴洛沙韦; 儿童; 抗流感病毒; 临床研究

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)12-2683-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.12.025

Advances in pharmacologic and clinical studies on inhibition of influenza virus infection in children by baloxavir marboxil

CUI Wenyu^{1, 2}, XU Yongsheng^{1, 2}

1. Tianjin Children's Hospital (Children's Hospital, Tianjin University), Tianjin 300074, China

2. Tianjin Key Laboratory of Birth Defects for Prevention and Treatment, Tianjin 300074, China

Abstract: Influenza is a common acute respiratory illness in children, especially infants and young children under two years of age, who are at the highest risk of complications and hospitalization. Baloxavir marboxil (BXM), the first cap-dependent inhibitor of nucleic acid endonuclease that blocks influenza virus replication by inhibiting the initiation of mRNA synthesis, has been approved for influenza in Japan and is mainly used for the treatment of patients ≥12 years of age with acute uncomplicated influenza. The pharmacological effects (anti-influenza virus polymerase acidic protein, broad-spectrum antiviral) and clinical studies (shortening the duration of influenza fever, relieving influenza symptoms, and shortening the duration of symptomatic relief of influenza A in young children) of BXM in inhibiting influenza viruses in children are summarized in an attempt to provide a basis for the rational application of this drug.

Key words: influenza virus; baloxavir marboxil; pediatric; inhibiting influenza viruses; clinical studies

流行性感冒(简称流感)是由甲型、乙型和丙型流感病毒引起的季节性呼吸道传染病, 可能在全球范围内大流行^[1]。尽管流感疫苗已广泛使用, 但是流感仍然严重威胁人类的健康^[2-3], 每年仍造成全球范围内的发病和死亡。流感也是儿童急性呼吸道疾病的主要病因, 尤其幼儿和免疫力低下的儿童, 患流感重症的风险较高, 这些人群也是对神经氨酸酶抑制剂(NAIs)耐药最常见的人群^[4-5]。目前可用的抗病毒药物包括金刚烷类、NAIs和利巴韦林^[6]。

NAIs中最常用的是奥司他韦(OS), 可以选择性结合神经氨酸酶, 对多种类型的流感病毒有较强抑制作用^[7]。

由于耐药毒株在流感病毒循环群体中的持续存在, 亟待开发新的抗病毒药物治疗流感。玛巴洛沙韦(BXM, 商品名XofluzaTM, 也称巴洛沙韦), 通过抑制病毒RNA转录过程中的关键步骤Cap-依赖性核酸内切酶(CEN)的独特机制发挥作用^[8], 抑制mRNA合成的启动来阻断流感病毒的复制^[9], 可防

收稿日期: 2023-09-28

基金项目: 天津市科技计划项目(20JCZJJC00170, 21JCYBJC00430); 天津市医学重点学科(专科)建设项目资助(TJYXZDXK-040A)

第一作者: 崔文钰, 医师, 研究方向为儿童呼吸系统疾病的诊治。E-mail: 18522830163@163.com

*通信作者: 徐勇胜, 主任医师, 硕士, 研究方向为儿童呼吸系统疾病的诊治。E-mail: xxyyss@126.com

止病毒进一步扩散,且单次口服的耐受性较好,能加快流感症状的缓解,缩短病毒脱落的时间,是儿童抗流感病毒有效替代品。BXM的活性形式是巴洛沙韦酸(BXA)^[10-11](图1),2018年2月,BXM在日本首次获得批准^[9],同年10月在美国获批^[12],迄今已在20多个国家使用。综述BXM抑制儿童流感病毒的药理作用及临床研究进展,以期为该药的合理应用提供依据。

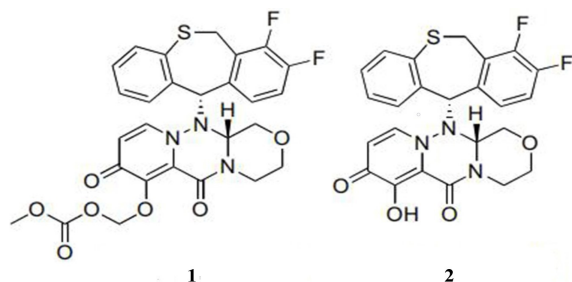


图1 玛巴洛沙韦(1)及巴洛沙韦酸(2)的结构

Fig. 1 Structure of baloxavir marboxil (1) and marbofloxacinic acid (2)

1 药理作用

BXM抑制儿童流感病毒的药理作用包括抗流感病毒聚合酶酸性蛋白、广谱抗病毒。

1.1 抗流感病毒聚合酶酸性蛋白

BXM是口服原药,体内很快代谢为BXA,靶向抑制甲型和乙型流感病毒聚合酶酸性蛋白(PA)的内切酶活性^[13]。Mishin等^[14]体外利用病毒产量减少实验,使用BXA/BXM并以法维拉韦(favipiravir)作为对照药,对甲、乙、丙、丁4种流感病毒PA蛋白(C型和D型)的活性位点进行了测试,根据感染48 h测定的90%抑菌浓度(EC_{90})判断其敏感性。结果发现BXM可广泛抑制4种类型病毒的复制,甲型流感病毒对BXM的敏感性最高,丁型流感病毒的敏感性最低;与甲型流感病毒比较,乙型流感病毒对巴洛沙韦的敏感性低1/3,丙型流感病毒对BXM的敏感性低1/6。法维拉韦对所有类型的流感病毒均有抑制作用,但需要更高的浓度才能达到与BXM相同的效果。此研究还检测了25种从受感染的人体分离出来的禽流感病毒,分别代表H5、H6、H7、H9和H10亚型,病毒具有M2抗性标记,部分具有NAI抗性标记;结果显示,这些病毒对BXM易感,其50%有效浓度(EC_{50})在nmol范围内,远低于法维拉韦。

1.2 广谱抗病毒作用

Noshi等^[8]体外利用8种实验室菌株(包括甲型和乙型流感病毒,以及1种耐NAI菌株)进行了病毒

产量减少实验,OS等多种药物作为阳性对照,将马丹-达比犬肾(MDCK)细胞以每孔100组织半数感染剂量($TCID_{50}$)的浓度培养于含特定病毒的96孔板中,分别用各自适宜的培养条件进行培养,在感染甲型和乙型流感病毒24、30 h后,收集培养液上清并测定病毒滴度,计算病毒滴度减少90%时药物的有效浓度(EC_{90})。结果发现BXA对甲型和乙型流感病毒的效力很高,平均 EC_{90} 分别为0.46~0.98、2.2~3.4 nmol·L⁻¹,而OS对甲型流感病毒 EC_{90} 为44 nmol·L⁻¹,对乙型流感病毒 EC_{90} 为250 nmol·L⁻¹,其他测试药物的效力均低于BXA。为了进一步确认BXA的药效,对2006—2014年期间在日本分离的33株临床毒株、6株实验室毒株和12株世界卫生组织推荐的疫苗毒株进行了斑块缩小实验,用每孔50空斑形成单位(PFU)的测试菌株感染MDCK细胞,在33℃、CO₂培养箱中培养1 h后,在细胞上覆盖含有测试物质和3 μg·mL⁻¹胰蛋白酶的病毒检测培养基,在33℃下培养3 d后,用0.5%阿米多黑溶液固定细胞并染色,然后在显微镜下计数斑块数量。结果显示,BXA对这些甲型和乙型流感病毒毒株(其中包括1个耐NAI毒株)的平均 EC_{50} 值分别为0.20~1.9、3.3~13 nmol·L⁻¹。结果表明,与其他上市药物相比,BXA对甲型和乙型流感病毒具有强效和广谱的抗病毒活性。

2 临床研究

BXM临床主要用于治疗体质量≥40 kg、年龄≥12岁患者的急性无并发症流感,应在症状出现后48 h内开始治疗(24 h内开始治疗效果更好),单剂量口服治疗^[15]。在日本已经被批准的儿科(11岁或以下)用药剂量为:10 kg≤体质量<20 kg的患者10 mg,20 kg≤体质量<40 kg的患者20 mg,体质量40 kg的患者40 mg^[16]。

2.1 缩短流感发热时间

Kakuya等^[17]进行了1项前瞻性临床观察,选择了2017—2018年流感流行季节,发烧且流感快速诊断阳性的儿童和青少年(0~18岁),按相关规范给药,主要观察指标是患儿退烧时间。首先分析了23例接受基础代谢治疗的20例患儿的发热持续时间,通过多变量Cox回归分析,BXM常规治疗组(17例,发病<48 h)的中位发热持续时间(19.7 h)明显短于延迟治疗组(3例,发病≥48 h)(44.5 h)。其次,分析了65名在发病后<48 h接受BXM组($n=17$)和NAI组($n=48$)治疗的患儿,将发热持续时间设为因变量,并进行了多变量Cox回归分析,与NAI治疗的

患儿的发热持续时间作为对照。结果显示,BXM组和NAI组对甲型流感的中位发热持续时间分别为24.0、31.8 h,两组比较差异无统计学意义;BXM组对乙型流感的中位发热持续时间(17.0 h)短于NAI组(48.3 h)。该结果表明,延迟BXM治疗(发病 ≥ 48 h)与发热持续时间延长有关,BXM在乙型流感的退热时间上优于NAI,但在甲型流感或甲型和乙型流感的退热时间上则不尽相同,此项研究为单中心研究,且接受BXM治疗20例,尚需进一步开展多病例、多中心研究加以验证。

2.2 缓解流感症状

Baker等^[18]对173例2018—2019年北半球流感季节的1岁<年龄<12岁儿童进行1项全球性、多中心、双盲、随机、对照试验(miniSTONE-2),选择磷酸奥司他韦(OSP)作为对照药,入选儿童临床诊断为流感病毒感染,从出现症状到筛查的时间间隔不超过48 h并排除严重流感症状、需要住院治疗的儿童、筛查时并发感染、需要全身抗病毒治疗及其他健康的儿童。这些患儿被分为BXM组(115人)和OSP组(58人),接受单剂量BXM(体质量<20 kg者2 mg·kg⁻¹、体质量 ≥ 20 kg者为单剂量40 mg)或OSP(体质量 ≥ 15 kg者30 mg、15 kg<体质量 ≤ 23 kg者45 mg、23 kg<体质量 ≤ 40 kg者60 mg、体质量>40 kg者75 mg,均po每天2次、连续5 d)。分为2组平行注册:1岁<年龄<5岁(至少20名儿童)和5岁 $\leq$ 年龄<12岁(至少40名儿童),进行随访直至第29 d,主要观察指标是不良事件(AEs)的发生率、严重程度和时间及疗效。结果显示,症状缓解的时间BXM为138.1(116.6~163.2)h,OSP为150.0(115.0~165.7)h,表明单剂量口服BXM有效、且耐受良好,能有效缓解流感症状和体征,并能迅速清除无并发症急性流感患儿体内的病毒,而且BXM提供了简化、方便的单剂量口服治疗新方案,尤其适合儿童患者。

2.3 缩短幼儿甲型流感症状缓解时间

Nakazawa等^[19]在日本进行的1项有3 000多名患者参加的大型上市后监测研究,共3 057例纳入了有效性分析,按年龄分为4组(年龄<6岁171例、6岁 $\leq$ 年龄<12岁703例、12岁 $\leq$ 年龄<65岁1 958例、 ≥ 65 岁225例),按年龄组分析患者的退热时间和流感症状缓解时间。首先,接受BXM规范治疗后,甲型流感和乙型流感中12岁以下儿童的退热时间比成人或青少年短半天;甲型流感患者的平均体温迅速下降,并在7 d观察期内保持在正常水平;在

乙型流感患者中,年龄 ≥ 6 岁患者也出现了类似的疗效,年龄<6岁乙型流感患者,第2天的平均体温最初降至36.5℃,然后在第3天和第4天略升至37.0℃,第5天和第7天平均体温稳定在36.7℃,所有年龄组和病毒类型亚组中都有一部分患者出现双相发热,年龄<6岁乙型流感患者出现双相发热的比例最高(28.57%)。其次,接受BXM治疗后,患者症状总体缓解的中位时间为2.5 d,在甲型流感和乙型流感人群中,症状缓解的中位时间也是2.5 d;6岁以下儿童和65岁以上成人的症状缓解时间长于6~64岁的患者,这在乙型流感患者中最为明显;在6~12岁以下的儿童群体中,流感症状缓解的中位时间与成人相似^[20];症状缓解的中位时间也是2.5 d;6岁以下儿童和 ≥ 65 岁的成人症状缓解时间长于6~64岁的患者,在乙型流感患者中最为明显。总之,这项涉及日本大样本的研究证实了BXM治疗儿童流感具有良好的耐受性和有效性。

2.4 预防流感暴露后发病

Ikematsu等^[21]利用1项多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验,对2018—2019年日本流感季期间545名流感患者的752名家庭接触者随机分配到BXM或安慰剂治疗(BXM组374人、安慰剂组375人、3人未列入评估)组中,通过RT-PCR法测试确认10 d内临床流感的比例。在这些患者中,95.6%感染了甲型流感病毒、73.6%年龄小于12岁、52.7%接受了BXM治疗。结果表明,BXM组出现临床流感的比例(1.9%)低于安慰剂组(13.6%),说明单剂量BXM对流感患者的家庭接触者具有显著的暴露后预防效果。

2.5 临床用药剂量

BXM是小分子前药,口服后迅速转化为其活性代谢物BXA,Koshimichi等^[22]针对1~11岁儿童进行了群体药动学分析,以1项开放标签的第3期临床研究中107名儿科流感患者的328个血浆浓度数据点,将表观总清除率(CL/F)和三腔清除率(Q/F)、表观中枢分布容积(Vc/F)和外周分布容积(Vp/F)、吸收率常数(K_a)和吸收滞后时间(ALAG)作为基本的药动学(PK)参数,建立了日本儿科人群BXA的PK模型,CL/F和Vc/F的估计指数与所报道的理论变异指数相似^[23],因此对不同体质量的儿科患者采用基于体质量的剂量方案,即5 kg $\leq$ 体质量<10 kg为5 mg、10 kg $\leq$ 体质量<20 kg为10 mg、20 kg $\leq$ 体质量<40 kg为20 mg、高于40 kg儿童为40 mg,其儿科用药结构模型与成人用药结构模型相似。然

后通过一系列协变量筛选、前向选择和逐步后向剔除,建立了协变量模型,体质量作为第1个协变量评估,测试了体质量与CL/F、Q/F、Vc/F和Vp/F的关系以及体质量指数对CL/F和Vc/F的影响,并根据贝叶斯估计的最终模型和药动学参数计算得出BXA的个体全身暴露水平、达峰血浆浓度($C_{\max}$)和浓度-时间曲线下面积(AUC),并观察24 h血浆浓度(C_{24}),最后与第3期研究中的成人进行了比较^[24]。结果表明,BXM使儿童患者缓解流感症状的中位时间缩短到44.6 h(成人53.7 h),BXM的疗效、症状缓解时间的缩短和病毒滴度的变化与暴露水平无关,体质量为20 kg的日本儿科患者的BXA暴露水平与成人相当;体质量为10~<20 kg患者,其 $C_{\max}$ 和 C_{24} 与成人相当;而AUC值则低于成人;因为儿童的体质量调整清除率高于成人,但药物总暴露量(AUC)与总体疗效的相关性尚不清楚,由于BXM表现出起效快的特点,在服药后24 h内病毒滴度大幅下降,证实了 $C_{\max}$ 和 C_{24} 在PK/药效学(PD)方面的相关性。在此项研究中,由于体质量<10 kg的受试者人数有限(2名患者),无法对该体质量类别患者PK进行适当评估,尚需进一步研究。另外,重度肝功能不全和严重肾功能不全对药动学参数是否影响未见报道。

2.6 耐药

2.6.1 PA变异体致敏感性降低 Saito等^[25]对日本2018—2019年流感季进行1项观察性研究,年龄小于19岁、身体健康、在流感样症状(如发烧、咽痛、咳嗽、打喷嚏或全身乏力)出现48 h内到门诊就诊的患者,甲型或乙型流感快速诊断测试(RDT)检测结果呈阳性时,分别给予BXA或OS治疗,两种药物分别按日本推荐的标准处方及疗程进行治疗,采集首次就诊和2~11 d后第2次就诊时鼻咽拭子或鼻分泌物样本,然后对cDNA进行了实时RT-PCR检测,在通过实时PCR对甲型流感进行亚型鉴定后,使用半嵌套常规PCR从临床样本制备的cDNA中扩增PA区域的序列,通过基因测序方法,得到PA蛋白中的氨基酸取代。首次和第2次就诊样本配对的病例共129例被纳入分析,其中流感病毒A/H1N1pdm0946例、A/H3N2 83例,用药前PA/I38T替换分别为0(0/46)和1.2%(1/83),巴洛沙韦治疗后的流感病毒A/H1N1pdm09(32对)或A/H3N2(64对)患者的配对临床样本进行检测,PA/I38T变异频率分别为12.5%(4/32)和14.1%(9/64)。其他PA变异PA/E23K、PA/I38K、PA/I38M和PA/I38S各1例;PA变异

导致其对BXM的敏感性降低。治疗前46份配对样本和在接受OS治疗后的14例A/H1N1pdm09病例中,均未发现对OS产生抗药性的NA/H275Y变体。

2.6.2 PA变异体致疗效降低 Hirotsu^[26]进行的1项前瞻性、开放标签、多中心研究,107名1~11岁经实验室确诊感染H3N2病毒伴发热;病程小于48 h的儿童服用了1个体质量调整剂量的BXM,治疗后77名可供测序,治疗前未检测到PA/I38取代病毒,治疗后有18名患者(23.4%)分别在第6天(10人)或第9天(8人)的最后1份阳性样本中检测到PA/I38T/M取代病毒,变体包括PA/I38T(10例)、PA/I38T/I混合物(5例)、PA/I38M(2例)和PA/I38I/M混合物(1例),这些替代病毒的出现使病情缓解时间(中位数为79.6 h)比无替代病毒的患者延长(中位数为42.8 h),PA/I38T/M取代型病毒的普遍出现,会降低BXM疗效,需要考虑在幼儿中采用其他给药方案。

2.7 不良反应

2.7.1 胃肠道反应 Baker等^[18]在miniSTONE-2研究中共有173名儿童接受了随机治疗后,共报告了84例(48.6%)AEs。BXM和OSP组的AEs发生率相似(分别为46.1%和53.4%)。两组最常见的不良反应均为胃肠道反应(呕吐、腹泻);BXM胃肠道反应率为10.4%(12/115),OSP为17.2%(10/58),无死亡、严重不良反应或住院病例报告。

2.7.2 幼儿“双相热” Nakazawa等^[19]在日本的3 000名大样本研究中,接受BXM治疗的任何年龄段的甲型或乙型流感病毒感染患者,通过调查问卷的形式搜集不良反应。结果发现11.15%患者在7 d内出现了不良反应,大多数患者在3 d内痊愈或正在痊愈,最常见的不良反应也是胃肠道症状。包括:腹泻(6.11%)、恶心(1.10%)、呕吐(0.74%)、腹痛(0.71%)和头痛(1.49%),<12岁的儿童中>0.5%的比例发生了包括呕吐(17例、占1.90%)、行为异常(13例、1.45%)和发热性谵妄的不良反应,其发生率明显高于12岁~<65岁的成人、青少年;绝大多数不良反应较轻(98.9%),表现为痊愈或正在恢复(96.7%),小部分患者(占总人数6.7%)在最初退烧后再次发烧(即“双相热”),<6岁的乙型流感年龄组有1/4的出现双相热,症状缓解的时间也较长。该究在儿童中得出的结果与之前的OS儿科试验结果基本一致(11%)^[27]。在未经治疗的儿童中,无论感染的流感病毒类型或亚型如何,双相热也很常见^[28],可能与免疫系统不成熟或很少接触流感病毒有关。

2.7.3 幼儿复发率增高 Hirotzu等^[28]对2项开放标签、非对照研究进行了汇总分析,研究对象分别是年龄<6岁($n=56$)和6岁≤年龄<12岁($n=81$)的感染流感病毒的日本患者,口服单剂量巴洛沙韦(第1天),以体质量为基础,对安全性、病情缓解时间、退热时间、流感症状和发热复发率(第4天后)、病毒滴度以及聚合酶酸性蛋白I38位变体(PA/I38X)的结果进行了评估,发现年龄<6岁和6岁≤年龄<12岁的患者中分别有39.0%和39.5%发生了AEs,年龄<6岁的乙型流感患者的症状和发烧复发比例更高(分别为54.5%和50.0%),病毒滴度短暂升高,PA/I38X变体在<6岁患者中更为常见。目前,危重病人和有其他疾病病史的儿童等特殊人群的资料很少,由于对现有药物敏感性降低或不敏感病毒株的出现,有必要对病毒变种进行持续监测。

3 结语

BXM是可代谢为BXA,直接抑制甲型和乙型流感病毒PA蛋白的帽子依赖性内切酶活性,从而抑制“帽子捕捉”过程中mRNA的裂解,这种新药最有应用前景的是其药理作用,只需1次用药就能有效治疗甲型或乙型流感病毒感染,而且与OS相比,BXM治疗的病毒载量降低幅度更大。其次是BXM对流感病毒抑制作用的广泛性,作为近20年来首个全新机制抗流感病毒药品,尤其对NAIs耐药株的B型病毒具有活性,是非常有前景的抗流感病毒药物,也是唯一一种依赖于“帽子”的内切酶抑制剂的用于治疗无并发症流感的抗病毒新药。由于BXM与其他抗病毒药物没有交叉耐药性,因此可作为治疗非复杂性流感的替代药物,应在症状出现后48 h内开始治疗(24 h内开始治疗效果更好),可缩短无并发症流感患者的流感症状持续时间,单剂量口服BXM是治疗流感的理想抗病毒方案,但对于不能口服的重症患者来说,使用该药可能具有挑战性,因此治疗住院重症流感患者的疗效尚未确定,还需要进一步开展随机对照试验,以评估BXM在免疫抑制患者或重症监护病房患者等特殊人群中的疗效和安全性。

另外,BXM很容易受到甲型和乙型流感病毒PA亚基突变的影响,从而可能干扰BXM的“捕帽”抑制作用,由于这种目标蛋白发生变异的病毒变种的存在,可能降低甚至消除BXM对病毒的分子影响,从分子水平持续监测病毒变异是否出现对现有药物耐药至关重要,更需要进一步开展随机、对照临床试验及对流感抗病毒进行更多联合用药的体

内外研究,有助于进一步减少耐药性产生,以提高对流感病毒感染的疗效。目前国外对于成人及≥12岁儿童用药的安全性和有效性研究较多,但对于幼儿资料较少,尚需要进一步临床研究。

BXM于2021年4月在中国上市,12月进入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021年版)》^[29],目前应用于健康的成人和5岁及以上儿童单纯性甲型和乙型流感患者,或存在流感相关并发症高风险的成人和12岁及以上儿童流感患者。由于上市时间较短,目前国内有关的临床报道很少,尚无12岁以下中国儿童使用本品的数据,需要开展更多的随机、对照试验进行临床研究,特别是关注儿童用药的安全性和有效性,以期临床合理用药提供更多的参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Paules C, Subbarao K. Influenza [J]. Lancet, 2017, 390 (10095): 697-708.
- [2] Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza [J]. BMJ, 2016, 355(i6258): 1-10.
- [3] Uyeki T M, Bernstein H H, Bradley J S, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(6): 895-902.
- [4] Samson M, Pizzorno A, Abed Y, et al. Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors [J]. Antiviral Res, 2013, 98(2): 174-185.
- [5] Sugaya N, Ohashi Y. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate (CS-8958) versus oseltamivir as treatment for children with influenza virus infection [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(6): 2575-2582.
- [6] Kuo Y C, Lai C C, Wang Y H, et al. Effective anti-SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase drugs based on docking methods: The case of milbemycin, ivermectin, and baloxavir marboxil [J]. Avicenna J Med Biotechnol, 2020, 12(4): 246-250.
- [7] Bassetti M, Carnelutti A, Castaldo N, et al. Neuraminidase inhibitors as a strategy for influenza treatment: Pros, cons and future perspectives [J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(14): 1711-1718.
- [8] Noshi T, Kitano M, Taniguchi K, et al. *In vitro* characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus

- polymerase PA subunit [J]. *Antiviral Res*, 2018, doi: 10.1016/j.antiviral.2018.10.008.
- [9] Heo Y A. Baloxavir: First Global Approval [J]. *Drugs*, 2018, 78(6): 693-697.
- [10] Giacchello I, Musumeci F, D'Agostino I, et al. Insights into RNA-dependent RNA polymerase inhibitors as antiinfluenza virus agents [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(6): 1068-1090.
- [11] Omoto S, Speranzini V, Hashimoto T, et al. Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9633-9647.
- [12] Mifsud E J, Hayden F G, Hurt A C. Antivirals targeting the polymerase complex of influenza viruses [J]. *Antiviral Res*, 2019, doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104545.
- [13] Ison M G, Hayden F G, Hay A J, et al. Influenza polymerase inhibitor resistance: Assessment of the current state of the art — A report of the isirv Antiviral group [J]. *Antiviral Res*, 2021, doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105158.
- [14] Mishin V P, Patel M C, Chesnokov A, et al. Susceptibility of influenza A, B, C, and D viruses to baloxavir [J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(10): 1969-1972.
- [15] Baloxavir marboxil (Xofluz) for treatment of influenza [J]. *Med Lett Drugs Ther*, 2018, 60(1561): 193-196.
- [16] Koshimichi H, Tsuda Y, Ishibashi T, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analyses of baloxavir marboxil in adults and adolescents including patients with influenza [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(5): 1896-1904.
- [17] Kakuya F, Haga S, Okubo H, et al. Effectiveness of baloxavir marboxil against influenza in children [J]. *Pediatr Int*, 2019, 61(6): 616-618.
- [18] Baker J, Block S L, Matharu B, et al. Baloxavir marboxil single-dose treatment in influenza-infected children: A randomized, double-blind, active controlled phase 3 safety and efficacy trial (miniSTONE-2) [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39(8): 700-705.
- [19] Nakazawa M, Hara K, Komeda T, et al. Safety and effectiveness of baloxavir marboxil for the treatment of influenza in Japanese clinical practice: A postmarketing surveillance of more than 3000 patients [J]. *Infect Chemother*, 2020, 26(7): 729-735.
- [20] Suzuki E, Ichihara K, Johnson A M. Natural course of fever during influenza virus infection in children [J]. *Clin Pediatr*, 2007, 46(1): 76-79.
- [21] Ikematsu H, Hayden F G, Kawaguchi K, et al. Baloxavir marboxil for prophylaxis against influenza in household contacts [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(4): 309-320.
- [22] Koshimichi H, Ishibashi T, Wajima T. Population pharmacokinetics of baloxavir marboxil in Japanese pediatric influenza patients [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(9): 3112-3117.
- [23] Holford N H. A size standard for pharmacokinetics [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 30(5): 329-332.
- [24] Hyden F, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(10): 913-923.
- [25] Saito R, Osada H, Wagatsuma K, et al. Duration of fever and symptoms in children after treatment with baloxavir marboxil and oseltamivir during the 2018—2019 season and detection of variant influenza A viruses with polymerase acidic subunit substitutions [J]. *Antiviral Res*, 2020, doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104951.
- [26] Hirotsu N, Sakaguchi H, Sato C, et al. Baloxavir marboxil in Japanese pediatric patients with influenza: Safety and clinical and virologic outcomes [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(4): 971-981.
- [27] Suzuki E, Ichihara K, Johnson A M. Natural course of fever during influenza virus infection in children [J]. *Clin Pediatr*, 2007, 46(1): 76-79.
- [28] Hirotsu N, Sakaguchi H, Fukao K, et al. Baloxavir safety and clinical and virologic outcomes in influenza virus-infected pediatric patients by age group: Age-based pooled analysis of two pediatric studies conducted in Japan [J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 35-45.
- [29] 潘辛梅, 马攀. 基于FAERS数据库对玛巴洛沙韦安全警戒信号的挖掘与分析 [J]. *中国抗生素杂志*, 2023, 48(4): 466-472.
- Pan X M, Ma P. Mining and analysis of safety alert signals of baloxavir marboxil based on FAERS database [J]. *Chin J Antibiotics*, 2023, 48(4): 466-472.

[责任编辑 李红珠]