

國泰藥訊

發行人：李發焜

總編輯：黃婉翠 主編：王麗萍

中華民國八十一年七月一日創刊

本期要目

1. 行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (107 年 10- 12 月)
- 107-108 年度季節性流感疫苗接種不良事件週報(更新至 107.12.27)
2. 國泰綜合醫院藥品異動 (107 年 10- 12 月)
3. 本院新藥介紹
 - Alectinib (Alecensa[®])
 - Umeclidinium (Incurse[®] Ellipta[®])

行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (107 年 10-12 月)

公告日期	標題
20181231	107-108 年度季節性流感疫苗接種不良事件週報(更新至 107.12.27)

107-108 年度季節性流感疫苗接種不良事件週報(更新至 107.12.27)

摘要：自 107 年 10 月 15 日起，季節性流感疫苗接種計畫開始。截至 107 年 12 月 27 日止，全國共施打季節性流感疫苗總數為 512.8 萬劑，共接獲疫苗不良事件通報 166 件，平均每十萬劑注射通報數約為 3.2 件。

1. 接獲之疫苗不良事件通報案件中，大多數(114 件)屬於「非嚴重不良事件」通報。主要通報症狀為：嘔吐、疲倦、接種部位紅腫、發燒、肌肉無力、肌肉痛、頭暈、頭痛、紅疹、搔癢等。
2. 52 件「嚴重不良事件」通報，其中含 2 件死亡通報案件。依接種廠牌、批號、不良事件症狀及其可預期性、歷程、既有疾病等資訊比對分析，並未觀察到疫苗安全疑慮。
3. 通報案件中包含疑似癲癇 4 件、疑似熱痙攣 3 件、疑似 Guillain-Barre 症候群 1 件、疑似急性多發性神經根炎 1 件、疑似中樞神經脫髓鞘疾病 1 件、疑似顏面神經麻痺 5 件、疑似神經炎 1 件、疑似血小板低下 1 件、疑似聽力下降 1 件，此為接種疫苗後曾被零星報告過的不良事件，衛生福利部將持續進行監測。

國泰綜合醫院藥品異動 (107 年 10-12 月)

一、新進品項(依時間序)

項次	學名	商品名	適應症
1	Trifluridine 15mg, Tipiracil hydrochloride 7.065mg	Lonsurf [®] F.C. tab	適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人患者，包括 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)療法;若 RAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。
2	Vedolizumab 300mg	Entyvio [®] Powder for concentrate for solution for infusion	成人潰瘍性結腸炎；成人克隆氏症。適用對象為中度至重度之活性潰瘍性結腸炎、活性克隆氏症成年患者，對腫瘤壞死因子(TNF)阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受;或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性。
3	Nilotinib 150mg	Tasigna [®] 150mg cap	新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病。
4	Olaparib 150mg	Lynparza [®] F.C. tab	單一療法可用於對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性表皮卵巢、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成人病人，作為維持治療。
5	Fulvestrant 50mg/ml	Faslodex [®] 50mg/ml for injection	治療患有雌激素受體陽性的局部晚期或轉移性乳癌之停經婦女其：先前未接受過內分泌治療，或已接受輔助抗雌激素療法但疾病仍復發，或使用抗雌激素療法但疾病仍惡化。
6	Evolocumab 140mg/ml	Repatha [®] Solution for injection	對於已接受最高耐受劑量 statin，但低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)仍無法達到目標值之異合子家族性高膽固醇血症(HeFH)或動脈粥狀硬化心血管疾病(clinical ASCVD)之成人患者，Repatha 可作為飲食外的輔助治療。對 statin 不耐受或禁用 statin 之原發性高膽固醇血症(異合子家族性及非家

項次	學名	商品名	適應症
			族性)或混合型血脂異常之成人患者, Repatha 可單獨或併用其他降血脂藥物, 作為飲食外的輔助治療。
7	Fingolimod 0.5 mg	Gilenya [®] cap.	復發型多發性硬化症(前一年有一次復發或前兩年有兩次復發者)。
8	Ivermectin 3mg	Stromectol [®] tab	疥瘡。適用於治療已在臨床上及/或寄生蟲檢查中確立診斷的疥瘡。未經確診時, 不應給予搔癢個案治療。
9	Dupilumab 300mg	Dupixent [®] solution for injection	可用於治療中度至重度異位性皮膚炎且對局部處方治療控制不佳或不適合使用該療法的成人患者。可併用或不併用局部皮質類固醇治療。
10	Ixekizumab 80mg/ml	Taltz [®] injection	1.斑塊性乾癬: 治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬之成人患者。 2.乾癬性關節炎: 適用於治療患有活動性乾癬性關節炎之成人病人。
11	Durvalumab 120 mg	Imfinzi [®] injection 50 mg/ml in 2.4 mL single-dose vial	適用於治療患有局部晚期、無法手術切除的非小細胞肺癌, 且接受放射治療合併含鉑化療後病情未惡化的病人。
12	Durvalumab 500 mg , 50 mg/ml in 10 mL single-dose vial	Imfinzi [®] injection	適用於治療患有局部晚期、無法手術切除的非小細胞肺癌, 且接受放射治療合併含鉑化療後病情未惡化的病人
13	Progesterone micronized 100 mg	Endometrin [®] vaginal tablet	作為對不孕女性進行輔助生殖技術 (ART)治療的一部分, 用於黃體功能的補充。
14	Caffeine citrate 20mg/ml	Peyona [®] 20mg/ml solution for infusion and oral solution	治療原發性早產兒呼吸暫停。

二、取消品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Nilotinib 200mg	Tasigna [®] 200mg capsules	現院內無合於使用 Tasigna capsules 200mg 的病人
2	Glycerinum iodi compositum 450ml	Glycerinum iodi compositum 450ml	第四十五次藥委會決議取消

三、換廠、換規格、換劑型品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Tizanidine 2mg	Stidine [®] tab	原品項製造廠停產，藥委會決議以同成分、同規格產品替代
2	Ranibizumab 10mg/ml	Lucentis [®] 10mg/ml pre-filled syringe	原品項製造廠停產，藥委會決議以同成分、不同包裝規格產品替代
3	Dactinomycin 0.5mg	Dactilon [®] injection	原廠牌不再辦理專案進口。藥委會決議以同成分含量、同規格產品取代。國內無藥品許可證，仍需辦理專案進口申請。醫師須檢附專案藥品病人使用同意書
4	Ribavirin 200mg	Ribarin [®] capsules	原廠不再銷售此品項。藥委會決議以同成分、同規格產品替代
5	Zidovudine 300 mg/ lamivudine 150 mg	Combivir [®] tab	原製造廠缺貨。藥委會決議以同成分含量、同規格產品暫代。
6	Verapamil 40mg	Cintsu [®] tab 40mg	原製造廠缺貨。藥委會決議以同成分含量、同規格產品暫代。
7	Dextrose 5% 250ml (化療用)	Glucose 5% 250ml (化療用)	配合業務實際需求，藥委會決議以同廠同成分(同藥證)、不同包裝規格產品替代。限化療室調劑使用。
8	Cis-atracurium 2mg/ml	Cisatracurium [®] 2mg/ml injection	全台短缺，衛福部委託台灣臨床藥學會辦理「健全藥品供應短缺通報暨評估處理機制」計畫徵得廠商申請專案進口。藥委會同意以同成分含量、同規格德國產品暫代。

新藥介紹：Alectinib (Alecensa[®])

藥劑科蔡鈺賢藥師

一、前言

肺癌主要可分為兩大類，兩種類型之治療方式不同，約 80-85% 的肺癌為非小細胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer; NSCLC)，10-15% 為小細胞肺癌 (Small Cell Lung Cancer; SCLC)。依據病變細胞型態，非小細胞肺癌可再細分為腺癌、鱗狀上皮細胞癌、大細胞癌、腺鱗狀細胞癌及類肉瘤癌¹。根據我國衛生福利部國民健康署於 107 年 12 月出版之癌症登記報告，105 年肺、支氣管及氣管癌之發生率為每 10 萬人口 13488 人，位列十大癌症第三位，死亡率則居十大癌症之首²。

非小細胞肺癌患者中約有 5% 具有間變性淋巴瘤激酶 (Anaplastic lymphoma kinase; ALK) 基因重組，ALK 是一種受體酪氨酸激酶 (Receptor tyrosine kinase; RTK)，基因重組後將導致不正常的訊息傳導。ALK 重組患者的特性包含腺癌居多，少菸量或非吸菸者，男性佔多數且年齡較輕，而表皮生長因子受體酪氨酸激酶抑制劑 (Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; EGFR-TKIs) 通常對該病患族群無效³。

本院原有 crizotinib (Xalkori[®]) 可用於治療 ALK 陽性非小細胞肺癌，107 年 1 月引進 alectinib (Alecensa[®]) 作為治療替代選項，本文將針對該新成分品項進行介紹。

二、成分

本藥品為口服劑型，外觀為白色硬膠囊，內含 alectinib hydrochloride 161.33 mg，相當於 alectinib 150 mg，商品名為 Alecensa[®]，中文商品名為安立適[®]膠囊⁴。

三、治療用途

Alectinib 的衛福部適應症為治療 ALK 陽

性的晚期非小細胞肺癌患者⁴。目前健保給付適用於在 crizotinib 治療中惡化或無法耐受之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者，須經事前審查核准後使用。

四、作用機轉

Alectinib 是一種針對 ALK 與轉染重排 (rearranged during transfection; RET) 為標的之酪胺酸激酶抑制劑。非臨床研究顯示，alectinib 可抑制 ALK 磷酸化作用及 ALK 媒介活化下游傳訊蛋白 STAT3 與 AKT 的作用，並可降低腫瘤細胞的存活能力⁴。

Alectinib 的主要活性代謝物 M4，已證實具有類似的體外效力與活性。Alectinib 與 M4 在體外和體內都顯示可對多種突變形式的 ALK 酵素產生對抗活性，包括某些在使用 crizotinib 治療出現惡化現象之患者的 NSCLC 腫瘤中所發現的突變⁴。

五、藥物動力學

ALK 陽性非小細胞肺癌患者每日兩次於進食狀態下投予 alectinib 600 mg，會於 4 小時後達到最高濃度，絕對生體可用率為 37%。口服單劑 alectinib 600 mg 後，高脂、高熱量餐食會使 alectinib 及活性代謝物 M4 的綜合暴露量 (AUC_{0-inf}) 升高 3.1 倍。Alectinib 與 M4 和人類血漿蛋白結合的比率都高於 99%。Alectinib 在 ALK 陽性非小細胞肺癌患者之腦脊髓液中的濃度和血漿中的估計 alectinib 游離濃度相近⁴。

Alectinib 係透過 CYP3A4 代謝為其主要活性代謝物 M4，M4 後續會再透過 CYP3A4

進行代謝，Alectinib與M4 是血漿中的主要循環成分。口服後，98%由糞便排出(84%為原型；6%為M4 的形式)，以尿液排出的形式則低於劑量的 0.5%。Alectinib的排除半衰期平均為 33 小時，M4 則為 31 小時⁴。

輕度肝功能不全及輕至中度腎功能不全(肌酸酐廓清率 30-89 mL/minute)對alectinib 與M4 的全身暴露量不會造成任何具臨床意義的影響，因此不建議調整劑量。針對重度腎功能不全、患有末期腎病或中至重度肝功能不全的病人，目前尚無相關研究⁴。

六、劑量及用法

建議劑量為每次四顆 150 mg 膠囊與食物併服，每日兩次，共 1200 mg/日。應持續服用alectinib，直到出現疾病惡化的現象或無法耐受的毒性反應為止。依據不良反應狀況調整劑量，第一次降低劑量為 450 mg 每日兩次，第二次降低劑量為 300 mg 每日兩次，若仍無法耐受時則應停止治療⁴。

Alecensa[®] 膠囊應整粒吞服，切勿打開膠囊或將膠囊內容物溶化使用。如果漏服一劑，或是在服用一劑後發生嘔吐反應，應於排定的時間服用下一劑⁴。

七、懷孕與授乳

根據動物研究及其作用機制，對孕婦投予alectinib可能會造成胎兒傷害。目前並無任何對孕婦使用alectinib的資料。患者於使用alectinib治療期間應採取有效的避孕措施，女性在使用最後一劑後應繼續避孕至少一週。男性在使用最後一劑後應繼續避孕三個月^{4,5}。

目前並無任何關於alectinib或其代謝物是否會出現於人類乳汁中，對餵哺母乳之嬰兒的影響，或其對乳汁生成作用的影響等方面的資料。由於餵哺母乳的嬰兒可能會因接觸alectinib而發生嚴重的不良反應，因此授乳婦女在使用alectinib治療期間及使用最後一劑後的一週內應避免餵哺母乳^{4,5}。

八、臨床治療地位

根據 107 年 11 月發布的美國國家癌症資訊網治療指引(NCCN Guidelines[®])，alectinib 為ALK陽性的晚期非小細胞肺癌第一線治療首選，其他治療選擇包括ceritinib、brigatinib (台灣尚未上市) 及crizotinib等ALK抑制劑。若在第一線治療期間或之後發生惡化的病人，後續治療需依惡化狀況而定，可考慮以下選擇：(1)持續使用原治療藥物。(2)若原先使用crizotinib，可改用未曾投與過的alectinib、ceritinib或brigatinib。(3)若已用過alectinib、ceritinib或brigatinib，可改用lorlatinib (台灣尚未上市)。(4)局部治療。(5)第一線全身性化學治療或免疫療法³。

九、臨床研究

在一項全球性、隨機分派的第三期臨床試驗(ALEX試驗)中顯示，alectinib作為ALK陽性晚期非小細胞肺癌的第一線治療時，療效及安全性皆優於crizotinib⁶。

試驗收納對象為先前未曾接受治療的ALK陽性晚期非小細胞肺癌患者，並隨機分派為兩組，各別接受一日兩次 600 mg 的alectinib 或一日兩次 250 mg 的crizotinib。試驗對象的基礎特性為(alectinib 組，n=152 vs. crizotinib 組，n=151)：平均年齡為 56.3 歲及 53.8 歲，男性比例為 45%及 42%，亞洲族裔比例為 45%及 46%，疾病分期第 IV 期比例為 97%及 96%，中樞神經系統轉移比例為 42%及 38%。

研究結果顯示，alectinib 組及 crizotinib 組各有 62 位(41%)及 102 位(68%)的受試者發生疾病惡化或死亡事件，由研究者評估的無惡化存活期(progression-free survival)，alectinib 組顯著高於 crizotinib 組，12 個月的無事件存活率(12-month event-free survival rate)分別為 68.4%及 48.7%，風險比(hazard ratio)為 0.47 (95%信賴區間 0.34- 0.65；p<0.001)，可知 alectinib 相較於 crizotinib 能降低 53%的疾病惡化或死亡之風險。

因此對於新收案的患者或使用 crizotinib 治療後惡化的患者，alectinib 可作為其治療選擇。

對中樞神經系統的影響上，alectinib 組及 crizotinib 組各有 18 位(12%)及 68 位(45%)的受試者發生中樞神經系統轉移或惡化，相較於 crizotinib 組，alectinib 組能顯著延緩中樞神經轉移或惡化，試驗結果確立了無論治療前有無中樞神經病灶，alectinib 在治療 ALK 陽性非小細胞肺癌上具有有效性。

在安全性方面，alectinib 組的 3-5 級不良反應發生率(alectinib 組，41% vs. crizotinib 組，50%)及導致需降低劑量、中斷及終止試驗的不良反應之發生率皆低於 crizotinib 組。

十、藥物安全性

常見副作用包括⁵：水腫(22%-30%)、便秘(34%)、貧血(所有等級，62%)、淋巴球減少症(所有等級，14%)、丙胺酸轉胺酶(ALT)升高(所有等級，34%-40%)、天門冬胺酸轉胺酶(AST)升高(所有等級，50%-51%)、高膽紅素血症(所有等級，39%-54%)、肌痛、呼吸困難(16%)、疲倦。

嚴重副作用有⁵：心搏徐緩(8.6%-11%)、心內膜炎(致命性，0.4%)、腸穿孔(致命性，0.4%)、貧血(第 3-4 級，7%)、出血(致命性，0.8%)、淋巴球減少症(第 3-4 級，1.4%)、丙胺酸轉胺酶升高(第 3-4 級，4.8%-6%)、天門冬胺酸轉胺酶升高(第 3-4 級，3.6%-6%)、高膽紅素血症(第 3-4 級，2.4%-5%)、肌酸磷酸激酶升高(37%-43%)、腎功能不全(8%)、間質性肺病(1.3%)、肺炎(4.6%)、肺栓塞(1.2%)。

十一、院內同類藥比較

本院 ALK 抑制劑藥品有 alectinib 及 crizotinib，詳細比較於表一。

十二、結語

本院雖已有同類藥品，但近來研究顯示 alectinib 在治療 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌時，其療效及安全性優於 crizotinib，治療指引亦將 alectinib 列為第一線治療中之首選，

十三、參考文獻

1. About Non-Small Cell Lung Cancer (Revised Oct. 2018). American Cancer Society. Available from URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CR/C/PDF/Public/8703.00.pdf>. As accessed Mar. 11, 2019.
2. 中華民國 105 年癌症登記報告，衛生福利部國民健康署編印，2018.
3. NCCN Guidelines[®], Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2019. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018.
4. 廠商資料：安立適 (Alecensa[®])，Alectinib 150 毫克膠囊，台灣中外製藥股份有限公司，福依赫特，德國，2017.
5. Alectinib. In: DRUGDEX[®] System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 3/12/2019).
6. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377:829-838.
7. 廠商資料：截剋瘤(Xalkori[®])，Crizotinib 250 毫克膠囊，輝瑞大藥廠股份有限公司，佛萊堡，德國，2018.

表一：院內類似藥物比較^{4,5,6,7}

藥名	Alectinib 150 mg	Crizotinib 250 mg
商品名	Alecensa [®] 安立適膠囊	Xalkori [®] 截剋瘤膠囊
作用機轉	以 ALK 與 RET 為標的之 RTK 抑制劑	以 ALK、hepatocyte growth factor receptor (c-Met/HGFR)、ROS1 (c-ros), 及 Recepteur d'Origine Nantais (RON) 為標的之 RTK 抑制劑
適應症	治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者	1. 治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者 2. 治療 ROS-1 陽性的晚期非小細胞肺癌患者
用法	1. 每日兩次，每次 600 mg，與食物併服。 2. 若漏服一劑，或是在服用一劑後發生嘔吐反應，應於排定的時間服用下一劑。	1. 每日兩次，每次 250 mg，可與或不與食物併服。避免食用葡萄柚或葡萄柚汁。 2. 若漏服一劑，應於記起時立即補服，除非與下一劑的服用時間間隔不到 6 小時。
腎功能劑量調整	1. 輕至中度腎功能不全(肌酸酐廓清率 30-89 mL/min)：不建議調整劑量 2. 重度腎功能不全、患有末期腎病：尚無相關研究	1. 輕至中度腎功能不全 (肌酸酐廓清率 30-89 mL/min)：不建議調整起始劑量 2. 重度腎功能不全 (肌酸酐廓清率<30 mL/min)且無需腹膜透析或血液透析：起始劑量每日一次 250 mg。至少 4 週後，依病人耐受性，可調為每日二次，每次 200 mg
肝功能劑量調整	<u>仿單建議</u> 1. 輕度肝功能不全：不建議調整劑量 2. 中至重度肝功能不全：尚無相關研究 <u>Micromedex建議</u> 重度肝功能不全：每日兩次，每次 450 mg	1. 輕度肝功能不全：不建議調整起始劑量 2. 中度肝功能不全(總膽紅素>1.5 至≤3 倍正常值上限)：每日兩次，每次 200 mg 3. 重度肝功能不全(總膽紅素> 3 倍正常值上限)：每日一次，每次 250 mg
代謝	肝臟，CYP3A4	肝臟，CYP3A4/5
排除	糞便(98%)、尿液(<0.5%)	糞便 (63%)、尿液 (22%)
半衰期	Alectinib 平均為 33 小時，M4 為 31 小時	終端半衰期為 42 小時
常見副作用	水腫(22%-30%)、便秘(34%)、貧血(62%)、淋巴球減少症(14%)、丙胺酸轉胺酶升高(34%-40%)、天門冬胺酸轉胺酶升高(50%-51%)、高膽紅素血症(39%-54%)、肌痛、呼吸困難(16%)、疲倦	視覺疾患(63%)、水腫(47%)、腹瀉(54%)、噁心(57%)、嘔吐(51%)、便秘(43%)、轉胺酶升高(32%)、嗜中性白血球減少症(22%)、神經病變(25%)、疲倦(30%)
健保價	596 元	2703 元
單日最高藥費	4768 元/日	5406 元/日
療效及安全性比較	根據 ALEX 試驗，作為 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌的第一線治療時，相較於 crizotinib，alectinib 能降低 53% 的疾病惡化或死亡風險，並顯著延緩中樞神經系統轉移或惡化，3-5 級不良反應發生率和需降低劑量、中斷及終止試驗的不良反應發生率在 alectinib 組皆較低。	

新藥介紹：Umeclidinium (Incruse[®] Ellipta[®])

藥劑科 謝欣霓藥師

一、前言

慢性阻塞性肺病(Chronic obstructive pulmonary disease; COPD)是一種可以預防和治療的常見疾病，以持續存在的呼吸道徵狀和氣流受限為特徵，由於顯著暴露於有害顆粒物或氣體造成的氣道或肺泡異常所引起。呼吸困難、咳嗽或咳痰是最常見的徵狀，而吸菸是主要的危險因素。在決定藥品治療前，需通過肺功能檢查：支氣管擴張劑後的用力呼氣一秒量(FEV1)與用力呼氣肺活量(FVC)比值小於 0.7，配合症狀、病史來確診。

慢性阻塞性肺病的治療，戒菸是首要任務，再來才是藥物治療。本次主要介紹緩解慢性阻塞性肺病不適症狀的吸入型支氣管擴張劑：Umeclidinium。

二、成分

本藥品為乾粉吸入劑，由淺綠色及淺灰色構成的拋棄式塑膠製吸入劑，每次吸入單劑可提供umeclidinium 55mcg，是一種白色粉末。商品名為Incruse[®] Ellipta[®]，中文藥名為英克賜[®]易利達[®]乾粉吸入劑³。

三、治療用途

Umeclidinium的衛福部適應症為慢性阻塞性肺病(COPD)患者之氣道阻塞症狀的維持治療³。

四、作用機轉

Umeclidinium是一種長效型抗毒蕈鹼

藥物(Long-acting Muscarinic Antagonists; LAMA)，通常又稱為抗膽鹼激性藥物(Anticholinergics)，其對毒蕈鹼接受體亞型M1至M5的親和力大致相同。在氣道中藉由抑制平滑肌上的M3接受體，而使支氣管擴張³。

五、藥物動力學³

Umeclidinium經吸入給藥後，主要都是從肺臟吸收進入體內，只有極少量會經由口腔吸收，故由血中濃度可能無法預測治療效果。重複吸入投予後，可於14天內達到穩定狀態。

Umeclidinium主要是經由細胞色素CYP2D6酵素的作用進行代謝，且是P-glycoprotein的受質。主要代謝途徑是先經氧化作用，再經結合作用，最後形成一系列藥理活性降低或藥理活性尚未確立的代謝物。

健康男性受試者口服經放射標記的umeclidinium之後，在糞便中檢出的放射標記劑量為總劑量的92%，在尿液中檢出量低於總劑量的1%。這表示口服吸收量極微。以每天一次之方式投藥後的有效半衰期為11小時。

六、劑量及用法

應每天相同時間吸入一次劑量，且僅可經口吸入。每 24 小時不可使用超過一次。對老年患者、腎功能受損或中度肝功能受損患者，都不需調整劑量³。

七、懷孕與授乳

1. 在懷孕婦女方面，尚未進行適合且良好控制的試驗。在動物研究中，對大鼠及兔子分別投予約相當於成人每日最高建議吸入劑量之 50 倍及 200 倍的劑量(以AUC為比較基礎，大鼠的母體吸入劑量高達 278mcg/kg/day，兔子的母體皮下給藥劑量高達 180mcg/kg/day) 之後，並未發現任何致畸作用。而對大鼠投予約相當於成人每日最高建議吸入劑量之 80 倍的劑量，對周產期及出生後的發育並無任何影響。因為動物試驗結果未必能預測人體反應，所以此藥只有在確實需要時才可用於懷孕婦女。懷孕分級為C³。
2. 目前並未確認 umeclidinium 是否會分泌至人乳中，因此對授乳婦投予此藥時一定要謹慎。

八、臨床治療地位

Umeclidinium 用於慢性阻塞性肺病的長期維持治療(包含慢性支氣管炎及肺氣腫)，不適合用於急性症狀，急性症狀時應使用短效的吸入型 beta-2 作用劑。

九、臨床療效³

在一個雙盲、隨機、安慰劑控制的試驗中，針對一子群體受試者，90 位平均年齡為 63 歲、平均吸菸史為 46 包/年的慢性阻塞性肺病病患，在接受為期 24 周一天一次的 umeclidinium 62.5mcg 或安慰劑之後，在第 169 天用藥前 FEV₁ 相較於基礎值平均變化的增加，大於安慰劑組。以聖喬治呼吸問卷(SGRQ)的健康相關生活品質評估中，第 168 天時，umeclidinium 在平均總

分方面，呈現出較安慰劑組改善的效果：-4.69(95%CI：-7.07，-2.31)。第 24 週時，治療組達到具臨床意義之降低效果(定義為較基礎值降低至少 4 單位)的病患比例(42%；172/410)要高於安慰劑組(31%；86/274)。

另一個臨床試驗是比較兩種單方長效型抗毒蕈鹼藥物：umeclidinium 與 tiotropium 之療效及安全性，在一個雙盲、雙虛擬的試驗中，1017 位平均年齡 64 歲之 COPD 病患分別給予 umeclidinium 62.5mcg 及 tiotropium 18mcg。經過 12 週，扣除退出試驗或結果不符合納入分析之病人，共有 976 位病人納入分析，其中 489 位接受 umeclidinium 62.5mcg 治療，487 位接受 tiotropium 18mcg 治療。

在 12 週的試驗中，在第 28、56、84、85 天的用藥前 FEV₁ 相較於基礎值平均變化的增加，Umec 組大於 Tio 組，另外在呼吸困難轉變指數(TDI)、SGRQ、慢性阻塞性肺病評估測試(CAT)分數上，兩組也呈現顯著的進步，在第 84 天時，Umec 組在平均 SGRQ 總分方面呈現出較 Tio 組改善的效果：-0.46(95%CI：-2.04，1.13)。

十、藥物安全性

1. Umeclidinium 的常見副作用³：鼻咽炎(8%)，上呼吸道感染(5%)，咳嗽(3%)，關節痛(2%)。
2. Umeclidinium 的嚴重副作用³：狹角性青光眼、尿液滯留，反常性支氣管痙攣。

十一、院內同類藥比較

本院抗毒蕈鹼藥物有 umeclidinium 及 tiotropium，詳細比較於表一。

十二、結語

雖然本院已有另一單方之LAMA吸入劑(tiotropium)，但Incruse[®] Ellipta[®]為乾粉吸入劑，病患較不用具備手口協調，且肺部沉積率較高。文獻指出，在足以影響患者用藥的關鍵出錯率中，Incruse[®] Ellipta[®]為常見吸入裝置中最低者⁴。另外近來有研究顯示，在安全性相差無幾的情況下，umeclidinium的療效稍優於tiotropium⁵，故符合COPD症狀之病人若要使用LAMA建議可選擇 Incruse[®] Ellipta[®]。

十三、參考文獻

1. Dave Singh, Alvar Agusti, Antonio Anzueto, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. Eur Respir J 2019; 53: 1900164.
2. J.F. Donohue, M.R. Maleki-Yazdi, S. Kilbride, et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25mcg in COPD. Respir Med 2013; 107: 1538- 1546.
3. 廠商資料：英克賜(Incruse[®] Ellipta[®])，Umeclidinium 55mcg乾粉吸入劑，荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司，赫特福德郡，英國，2016年
4. Job van der Palen, Mike Thomas, Henry Chrystyn, et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. NPJ Prim Care Respir Med 2017; 27: 17001
5. Gregory Feldman, Francois Maltais, Sanjeev Khindri, et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5mcg compared with tiotropium 18mcg in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon. Dis. 2016; 11: 719-730

表一：院內類似藥物比較

藥名(學名)	Umeclidinium	Tiotropium
商品名	Incruse® Ellipta®英克賜	Spiriva® Respimat®適喘樂
衛福部適應症	慢性阻塞性肺病(COPD)患者之氣道阻塞症狀的維持治療。	慢性阻塞性肺疾(包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之維持治療及降低惡化。適用於已接受吸入性皮質類固醇合併其他控制型藥物仍未控制症狀之6歲及以上的嚴重持續性氣喘病人，作為維持性支氣管擴張劑附加治療。
用法	每天一次的方式投藥，且僅可經口吸入	每日一次，每次定時按二次噴藥
生體可用率(%)	13%	33%
代謝	肝臟，CYP2D6	肝臟，CYP2D6、CYP3A4
排除	糞便 (92%)、尿液 < 1%	尿液 (18.6%)
半衰期	11 小時	27-45 小時
產生作用時間	5-15 分鐘	60 分鐘
常見副作用	鼻咽炎(8%)、上呼吸道感染(5%)、咳嗽(3%)，關節痛(2%)	便秘(1%-4%)、口乾(4.1%)、頭痛(3.8%)、泌尿道感染(1%-3%)、支氣管炎(3.3%)、咳嗽(1%-5.8%)、咽炎(11.5%-15.9%)、鼻竇炎(2.7%-3.1%)、上呼吸道感染(41%-43%)
腎功能劑量調整	不須調整劑量	用於中度至嚴重腎功能受損(肌酐清除率小於或等於每分鐘 50 毫升)之病人時，應密切監測。
肝功能劑量調整	仿單建議 1.輕至中度肝功能不全：不須調整劑量 2.重度肝功能不全：尚無相關研究	不須調整起始劑量
單價/每日藥費	1156 元/38.5 元	1637 元/54.6 元
療效及安全性比較	<p>1.相較於使用Spiriva，使用Incruse的COPD病患其用力呼氣一秒量(FEV1)可以再提升59ml，並達到統計上的意義。</p> <p>2. Incruse 所搭配的吸入裝置 Ellipta，在發生足以影響患者用藥的關鍵出錯率(Critical error rate)為常見的吸入裝置中最低者。</p> <p>3.Incruse 用於腎功能不全的病人不須調整劑量，Spiriva 於輕度腎功能不全的病人亦不需調整，但用於重度腎功能不全者應密切監測。</p>	