

國泰藥訊

發行人：李發焜 總編輯：高啟蘭 主編：邱冬妮/王惠蓉

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 (110 年 10-12 月)
 - 含 Janus kinase (JAK) 抑制劑類成分藥品安全資訊風險溝通表
 - 含 montelukast 成分藥品用於過敏性鼻炎之臨床效益與風險再評估結果相關事宜
2. 國泰綜合醫院藥品異動 (110 年 10-12 月)
3. 本院新藥介紹
 - Diphtheria, tetanus and acellular pertussis vaccine (Boostrix[®])
 - Prasugrel (Efient FC[®])
 - Beclometasone, formoterol and glycopyrronium (Trimbow[®])

行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (110 年 10-12 月)

公告日期	標題
20211208	含 Janus kinase (JAK) 抑制劑類成分藥品安全資訊風險溝通表
20211207	含 Montelukast 成分藥品用於過敏性鼻炎之臨床效益與風險再評估結果相關事宜

含 Janus kinase (JAK) 抑制劑類成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要：一、2021/9/1 美國 FDA 發布有關用於治療特定慢性發炎疾病之 JAK inhibitors(含 tofacitinib, baricitinib, upadacitinib 成分)，有可能增加嚴重心臟相關事件、癌症、血栓和死亡風險的安全資訊。基於一項安全性臨床試驗評估結果，美國食品藥物管理局 (US FDA) 認為含 tofacitinib 成分藥品可能具有增加嚴重心臟事件(如心肌梗塞或中風)、癌症、血栓和死亡之風險。這項試驗將含 tofacitinib 成分藥品和另一種用於治療風濕性關節炎之腫瘤壞死因子抑制劑(TNF blockers)進行比較，其最終結果顯示較低劑量之含 tofacitinib 成分藥品也會增加血栓與死亡的風險。

二、醫療人員應注意事項：

建議開立處方予病人前，應評估其臨床效益與風險，特別是針對下列族群，並應告知病人如果出現心肌梗塞、中風或血栓的徵兆和症狀，應儘速就醫：1. 現在或過去為吸菸者。2. 有其他心血管危險因子者。3. 已知罹患惡性腫瘤者(排除曾被成功治癒的非黑色素瘤皮膚癌)。

含 Montelukast 成分藥品用於過敏性鼻炎之臨床效益與風險再評估結果相關事宜

摘要：因 montelukast 成分藥品已知具有潛在嚴重神經精神病學相關(neuropsychiatric events)之不良反應，為保障民眾用藥安全，重新評估其臨床效益及風險，考量藥品於國內非屬治療過敏性鼻炎之第一線用藥，且國內仍有其他更安全之替代藥品，故修正該成分藥品用於過敏性鼻炎之適應症及說明如下：

一、適應症：用於先前已接受過其他抗過敏藥品，但療效不佳或無法耐受之成人及小兒的日間及夜間的過敏性鼻炎(Allergic Rhinitis)。

二、說明：適用於先前已接受過其他抗過敏藥品治療緩解日間及夜間過敏性鼻炎症狀，但療效不佳或無法耐受的病人。(成人及兩歲以上小兒的季節性過敏性鼻炎症狀，和成人及六個月以上小兒的常年性過敏性鼻炎症狀)。

國泰綜合醫院藥品異動 (110 年 10-12 月)

一、新進品項(依時間序)

項次	學名	商品名	適應症
1	Alpelisib 150mg Tab	Piqray [®] Tab	與 fulvestrant 併用可治療患有荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性及 PIK3CA 突變的局部晚期或轉移性乳癌，且曾接受內分泌治療但疾病惡化的停經後女性及男性病人。
2	Alpelisib 150mg Tab	Piqray [®] Tab (恩慈專案)	與 fulvestrant 併用可治療患有荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性及 PIK3CA 突變的局部晚期或轉移性乳癌，且曾接受內分泌治療但疾病惡化的停經後女性及男性病人。

二、取消品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Nitroprusside 50mg/2ml inj	Nitropress [®] inj	廠商停止進口，院內庫存已用盡，藥委會決議取消此品項。

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	Atropine 0.125% Btl	Kintropine Eye Drops [®] 0.125% Btl	Atropine 0.125% (Kintropine Eye Drops 0.125% 10ml)，製造廠停產。藥委決議以同成分不同含量同規格產品 LA46 Atropine 0.125% (Kintropine Eye Drops 0.125% 5ml)取代。
2	Hepatitis A vaccine 25U(自費) Vial	Vaqta [®] inj(自費) Vial	Hepatitis A vaccine (Vaqta) inj 25U (小兒 A 肝疫苗)因近期需求量大增，將缺貨至 12 月中，藥委會決議改採購相似規格之產品 Hepatitis A vaccine (Havrix) 720 EL/0.5ml/vial，代碼變更為 PH20。
3	Phenazopyridine 100mg Tab	Uroprin [®] Tab	Phenazopyridine 100mg (Uroprin 100mg)，因廠商缺貨。藥委決議以同成分含量、同規格產品 Phenazopyridine 100mg (Urodine F.C. tab)取代。現已恢復供貨
4	Enoxaparin sodium 60mg/0.6ml syring	Clexane [®] syring	Enoxaparin 6000 AXaIU/0.6ml 因為疫情造成用量大增，由衛福部食藥署委託臺灣臨床藥學會「健全藥品供應短缺通報暨評估處理機制?計畫，徵得賽諾菲股份有限公司負責專案進口法國製造

項次	學名	商品名	說明
			之 Enoxaparin 6000 AXaIU/0.6ml，缺貨會簽換廠。現已恢復供貨。
5	Doxycycline 100mg Cap	Doxymycin [®] cap	Doxycycline 100mg (Doxycycline cap)因原料尚在食藥署檢驗中，無法生產，藥委會決議改採購同成分含量、同規格之產品 Doxycycline 100mg (Doxymycin cap)
6	Terbinafine 250mg Tab	Fungitech [®] Tab	Terbinafine 250mg tab (Lamisil 250mg)藥委會及藥審會決議以相同成分及規格之產品 Terbinafine 250mg tab (Fungitech tablets 250mg)。
7	Nicotine 4mg Tab	Nicotinell Mint [®] 4mg chewing gum Tab	Nicotine 4mg (Nicorette Freshmint medicated chewing-gum 4mg)製造廠供貨不穩。藥委決議以同成分含量、同規格產品 Nicotine 4mg (Nicotinell Cool Mint 4mg Chewing Gum) 取代。
8	Vinorelbine 20mg Cap	Navelbine [®] Cap	Vinorelbine 20mg (Navelbine 20mg) 因為國外製造廠缺貨，由友華生技醫藥股份有限公司負責專案進口德國製造之 Vinorelbine 20mg (Navelbine 20mg)，缺貨會簽換廠，現已恢復供貨。

新藥介紹：

Diphtheria, Tetanus and acellular Pertussis Vaccine (Boostrix[®])

新竹國泰 藥劑科 楊光浚 藥師

一、前言

白喉是由革蘭氏陽性桿菌白喉棒狀桿菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) 引起的傳染病，人類被認為是已知白喉桿菌的唯一宿主。一旦懷疑可能是白喉，採檢後無須等待細菌檢驗確定，即立刻給予抗毒素與抗生素 erythromycin 及 penicillin 其一混合使用，通常肌肉注射即可，而預防白喉最有效之方法是疫苗接種^{1,2}。

破傷風為由產毒厭氧菌破傷風梭菌 (*Clostridium tetani*) 引起的神經系統疾病，“牙關緊閉”為要特徵之一，病人的上下顎和頸部會因肌肉攣縮而感到疼痛，身軀有時亦會受影響，一旦影響幫助呼吸的肌肉組織，可令病人迅速死亡。若無法確定過去接種破傷風疫苗記錄的病人，在治療時亦須接種疫苗。由於破傷風梭菌孢子無法從環境中消除，因此接種疫苗以及正確護理傷口對於預防破傷風至關重要³。

百日咳也稱為“哮咳”，是由百日咳博德特氏菌 (*Bordetella pertussis*) 引起的高傳染性急性呼吸道疾病。且人類是唯一已知的宿主。診斷為百日咳且在咳嗽發作後三週內就診的病人，具有高傳染力，預防百日咳的方式包括隔離已知或疑似百日咳病人及接種疫苗。本文將介紹院新引進預防白喉、破傷風及百日咳之疫苗 Boostrix[®]^{4,5}。

二、成份

本疫苗為混濁的白色懸浮注射液。存放時會觀察到白色沈澱物與透明無色的上清液。一劑疫苗為 0.5ml，含有白喉類毒素 (Diphtheria toxoid) 至少 2 個國際單位 (IU) (2.5 Lf)、破傷風類毒素 (Tetanus toxoid) 至少 20 個國際單位 (IU) (5 Lf)、百日咳類毒素 (Pertussis toxoid) 18mcg、絲狀血凝 (Filamentous haemagglutinin) 18 mcg、百日咳外膜蛋白 (Pertactin) 2.5mcg，皆吸附於氫氧化鋁水合物 Al(OH)₃ (0.3 mg Al³⁺) 及磷酸鋁 AlPO₄ (0.2 mg Al³⁺)。商品名為 Boostrix[®]，中文藥名為補施追疫苗⁷。

三、治療用途

Boostrix[®] 適用於四歲(含)以上者之追加疫苗接種，以預防白喉、破傷風及百日咳⁷。

四、作用機轉

白喉與破傷風類毒素可降低患病的風險，並誘導產生中和抗體，給予接種者至少 10 年的保護力，即使染病也僅造成輕度病症。非細胞性百日咳疫苗成分可保護接種者免受百日咳博德特氏菌的侵害。但對於百日咳免疫的確切作用機制尚不清楚⁸。

五、藥物動力學

此疫苗產生免疫起始時間為一個月，非

細胞性百日咳疫苗在隔月施打 2 至 3 劑，經過至少 16 個月後，血清仍可測得百日咳毒素抗體，對於白喉與破傷風的保護力可維持 10 年⁹。

六、劑量及用法

Boostrix[®]的建議施打劑量為單劑0.5ml，適用於肌肉深部注射，並以三角肌為優先注射部位⁷。

七、懷孕與授乳

目前缺乏足夠的人體實驗證據。目前動物研究並未發現本疫苗會對雌性生育力以及懷孕、胚胎/胎兒發育、生產或出生後發育造成直接或間接的有害影響。根據一項對孕婦於第三孕期投予Boostrix[®]之前瞻性觀察研究(793例懷孕結果)的安全性資料，以及針對暴露於Boostrix[®]或Boostrix[®] Polio (dTpa-IPV疫苗)之孕婦所進行之上市後監視的資料，在懷孕或胎兒/新生兒健康狀態方面皆未發現任何疫苗相關不良影響。可考慮在第三孕期使用 Boostrix[®]；目前並無在第一及第二孕期使用Boostrix[®]之前瞻性臨床研究的人體研究資料可供參考。有限的資料顯示，母親若於懷孕期間接種Boostrix[®]，母體抗體可能會降低其所生下之嬰兒對某些疫苗產生免疫反應的程度。目前並不確知此觀察結果的臨床關聯性。只有在潛在效益超越對胎兒的潛在危險時，才可在懷孕期間使用Boostrix[®]。

目前不清楚 Boostrix[®]是否會分泌至人類母乳中，故無法評估授乳期間使用 Boostrix[®]的安全性。只有當潛在效益大於潛在危險時，才可在授乳期間使用Boostrix[®]。

八、臨床治療地位

減量破傷風白喉非細胞性百日咳疫苗(Tdap)主要做為青少年或成人的加強劑或補打，可增加對破傷風、白喉及百日咳的免疫力；不但能降低患病率，也可以減少傳染給幼童的機會，防止重症產生目前國內外還沒有接種第二劑Tdap疫苗的建議。對孕婦而言，

不論過去是否接種過破傷風、減量白喉混合疫苗(Td)或減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗(Tdap)，應於每次懷孕時接種1劑Tdap疫苗，於任何孕期都可以接種。本次介紹的疫苗Boostrix[®]屬於Tdap，在台灣作為四歲(含)以上國人的追加疫苗接種，用於預防白喉、破傷風及百日咳感染⁶。

與它同類疫苗Adacel[®]相比，Boostrix[®]屬於預填充型疫苗，不需再另外抽出來注射，可降低汙染風險；研究也顯示Boostrix[®]的保護力與效果持續時間更佳。

九、臨床研究

一篇關於Boostrix[®]的重要試驗，為一個觀察者單盲前瞻性試驗(NCT00346073)，主要在評估Boostrix[®]疫苗對成人的有效性與安全性。

該試驗中作者Mark Blatter等人將試驗者以 2:1 的比例隨機分派成兩組，個別接種 Boostrix[®]與Adacel[®]疫苗，共有 2284 名年齡在 19-64 歲之間的健康美國成年人在美國 46 個中心執行試驗，在疫苗接種前及接種後 1 個月採集血樣，並評估接種疫苗後 15 天的疫苗反應原性根據結果，接種Boostrix[®]與Adacel[®]後在>98%的受試者中皆顯示對白喉及破傷風類毒素產生相當的血清保護抗體濃度(≥0.1 IU/mL)。而Boostrix[®]疫苗的百日咳成分被證明具有免疫原性。在Boostrix[®]組成人中發現其百日咳類毒素(PT)、絲狀血凝素(FHA)和百日咳外膜蛋白(PRN)的追補反應率分別為 77.2%、96.9% 和 93.2%，而Adacel[®]組則分別 47.1%、94.0% 和 91.7%。兩組在白喉與破傷風血清抗體保護率上相當，在百日咳的FHA與PRN追補反應率上亦皆有達到目標值(≥80%)。雖然PT並沒有達到目標值，但追補反應率上Boostrix[®]為 77.2%，高於Adacel[®]的 47.1%，但此差異的臨床重要性並不清楚。作者也比較了成人接種單劑量 Boostrix[®]疫苗與初級接種三劑Infanrix[®]的嬰兒對百日咳的保護力，其效力以抗百日咳抗體的幾何平均濃度(GMCs)表示。結果顯示，成人接種 Boostrix[®]疫苗的抗百日咳抗體 GMCs大於初級接種三劑Infanrix[®]的嬰兒。在

性別的次族群分析中顯示，男性的所有抗體 GMCs 皆高於女性，且兩組中都有相同的趨勢；而年齡的次族群分析中顯示，兩組均顯示疫苗的免疫效力皆會隨年齡增長而下降。在安全性方面，兩疫苗在試驗中皆展現良好的耐受性。注射部位反應（疼痛、發紅和腫脹）和發燒($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$)在 Adacel[®] 接受者的發生率高於 Boostrix[®] 接受者 ($p < 0.05$)，而在 3 級疲勞（會阻礙日常活動）則相反，Boostrix[®] 接受者 (2.5%) 顯著高於 Adacel[®] 的接種者 (1.2%, $p < 0.05$)¹⁰。

十、藥物安全性

常見副作用：注射部位疼痛(青少年/兒童 75.3%~77.8%；成人 21.5%~87.6%)、胃腸道症狀(兒童 26%；成人 7.6%~15.9%)、疲勞(兒童 30.2%~37%；成人 12.5%~30%)、頭痛(青少年/兒童 43.1%~43.7%；成人 11.5%~53.2%)。

嚴重副作用：過敏(上市後有案例，比例不明)、癲癇(後有案例，比例不明)⁷。

十一、院內同類藥比較

Boostrix[®] 與 Adacel[®] 比較於表一。

十二、結語

Boostrix[®] 疫苗在台灣可用於 4 歲以上的成人施打，其中也包括孩童及孕婦，而且該疫苗是預填充劑型，在接種上較為便利與安全，雖然台灣目前只提供自費施打，但該疫苗的效果及安全性都具有充分實證。

十三、參考文獻

1. Luis F Barroso, MD P Samuel Pegram, MD, FACP Epidemiology and pathophysiology of diphtheria In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021 Retrieved

from : <http://www.uptodate.com/contents/search/> (cited: 12/09/2021).

2. 衛生福利部疾病管制署 白喉疾病介紹 (Revised 2018/12) Available from URL: <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/8S3Pa1EbfmboAdmSYIILNQ> As accessed 12/09/ 2021.
3. Louise Thwaites, MD Tetanus In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021 Retrieved from: <http://www.uptodate.com/contents/search/> (cited: 12/09/2021).
4. Paul Cornia, MD Pertussis infection in adolescents and adults: Treatment and prevention uation and diagnosis In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021 Retrieved from: <http://www.uptodate.com/contents/search/> (cited: 12/09/2021).
5. 衛生福利部疾病管制署 百日咳疾病介紹 (Revised 2018/12) Available from URL : <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/nE7gtdlnvDmBx00FwsJd2Q> As accessed 12/09/ 2021.
6. 衛生福利部疾病管制署 破傷風、白喉、百日咳相關疫苗簡介 (Revised 2019/03) Available from URL: : https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/MXy9TPGNNXMS_rzotG7xzQ As accessed 12/09/ 2021.
7. 廠商資料 Boostrix[®] Diphtheria toxoid1 not less than 2 International Units (IU) (2.5 Lf) Tetanus toxoid1 not less than 20 International Units (IU) (5 Lf) Bordetella pertussis antigens Pertussis toxoid1 8 micrograms Filamentous Haemagglutinin1 8 micrograms Pertactin1 2.5 micrograms 1 adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated (Al(OH)₃) 0.3 milligrams Al³⁺ and aluminium phosphate

- (AlPO₄) 0.2 milligrams Al³⁺ 肌肉注射劑 :
GlaxoSmithKline Biologicals S.A Rue de
l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium
2016
8. Product Information: Boostrix® 5 Lf of tetanus toxoid, 2.5 Lf of diphtheria toxoid, 8 mcg of inactivated PT, 8 mcg of FHA, and 2.5 mcg of pertactin, aluminum hydroxide as adjuvant (not more than 0.39 mg aluminum by assay), 4.5 mg of sodium chloride, ≤100 mcg of residual formaldehyde, ≤100 mcg of polysorbate 80, Vaccin, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium, 2011
 9. Boostrix In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 12/26/2021).
 10. Blatter M, Friedland LR, Weston WM, Li P, Howe B. Immunogenicity and safety of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and three-component acellular pertussis vaccine in adults 19-64 years of age. *Vaccine*. 2009 Jan 29;27(5):765-72.
 11. Decker MD, Greenberg DP, Johnson DR, Pool V. Randomized study of immune responses to two Tdap vaccines among adolescents primed with DTaP and comparison with results among adolescents primed with DTwP. *Vaccine*. 2019 Aug 14;37(35):5003-5008.
 12. Plosker GL. Combined, reduced-antigen content tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine (Boostrix): a review of its use as a single-dose booster immunization in individuals aged 10-64 years in the US. *BioDrugs*. 2009;23(4):253-67.
 13. McCormack PL. Reduced-antigen, combined diphtheria, tetanus and acellular pertussis vaccine, adsorbed (Boostrix®): a review of its properties and use as a single-dose booster immunization. *Drugs*. 2012 Sep 10;72(13):1765-91.
 14. Southern J, Andrews N, Burrage M, Miller E. Immunogenicity and reactogenicity of combined acellular pertussis/tetanus/low dose diphtheria vaccines given as a booster to UK teenagers. *Vaccine*. 2005 May 31;23(29):3829-35.
 15. Perrett KP, Halperin SA, Nolan T, et al. Immunogenicity, transplacental transfer of pertussis antibodies and safety following pertussis immunization during pregnancy: Evidence from a randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine*. 2020 Feb 18;38(8):2095-2104.

表一、院內類似藥物比較

學名	Diphtheria, tetanus and pertussis(acellular, component)vaccine (adsorbed,reduced antigen(s) content)	Diphtheria, tetanus and pertussis(acellular, component)vaccine (adsorbed,reduced antigen(s) content)
商品名	Boostrix [®]	Adacel [®]
含量/劑型	白喉類毒至少 2 個國際單位 (IU)(2.5Lf) 破傷風類毒至少 20 個國際單位(IU)(5Lf) 百日咳球桿菌抗原: 百日咳類毒 8 mcg 絲狀血凝素 8 mcg 百日咳外膜蛋白 2.5 mcg 吸附於氫氧化鋁水合物 (Al(OH)3) 0.3 mcg Al3+及磷酸鋁(AIPO4)0.2 mcg Al3+ 0.5 毫升，預充針筒	破傷風類毒素 (tetanus toxoid) 5 Lf 白喉類毒素 (diphtheria toxoid) 2 Lf 非細胞型百日咳 (component pertussis) : 百日咳類毒素 (PT) 2.5 mcg 絲狀血凝素 (FHA) 5 mcg 百日咳外膜蛋白 (PRN) 3 mcg 纖毛凝集原 2+3 (FIM) 5 mcg 磷酸鋁 (佐劑) 1.5 mcg 二苯氧基乙醇 (2-phenoxyethanol) 0.6% (v/v) 製造過程殘留物: 甲醛 (formaldehyde) 及 戊二醛 (glutaraldehyde) 有微量存在 單一劑量 0.5 毫升，玻璃小瓶裝
適應症 (衛福部)	適用於四歲以上者之追加疫苗接種，以預防白喉、破傷風及百日咳。	適用於 4 歲(含)以上之追加疫苗接種，以預防白喉、破傷風、百日咳。
用法	一次注射一劑 (0.5 毫升) 用於肌肉深部注射，並以三角肌為優先注射部位	一次注射一劑 (0.5 毫升) 以肌肉注射方式接種。三角肌是較佳的接種部位。
副作用	注射部位反應(包括疼痛、發紅、腫脹)、疲勞、不適、頭痛	注射部位反應(疼痛、紅斑/發紅、腫脹)、疲倦、頭痛、肌痛、腹瀉
優缺點	1. 本疫苗目前為國內仿單唯一有於第三孕期接 Boostrix/Boostrix Polio 之母親所生下的 3 個月大以下之嬰兒中的抗百日咳 VE。 2. 抗體濃度與抗體陽轉率較高,且研究顯示保護力較持久。 3. 預充填劑型,臨床使用更方便且降低感染與 medical error 機率。	1. 無孕婦相關之安全性資訊 2. 非預充填劑型, 感染與 medical error 機率較高

新藥介紹：Prasugrel (Efient[®])

新竹國泰 藥劑科 梁毓珊 藥師

一、前言

急性冠狀動脈症候群(Acute Coronary Syndrome, ACS), 又稱急性冠心症, 主因是血液內之膽固醇和脂質在冠狀動脈上聚積和沉澱, 導致動脈粥狀硬化病變, 使血管腔變窄或阻塞, 心肌血流供應變少造成心肌細胞缺氧。ACS最常見症狀為胸痛, 常發生在胸骨後胸骨略偏左的位置, 會輻射左側肩膀和左上臂或下巴, 並可能沿左手臂內側蔓延至手肘、手腕和手指。其他症狀包括胸部有緊勒感、窒息感、悶痛、壓迫感、呼吸急促、心悸、冒冷汗、噁心、嘔吐等¹⁻²。常見的風險因子包括抽菸、高血壓、糖尿病、高血脂、缺乏運動、作息不正常、高齡、家族史等¹。

ACS的診斷會依據胸痛症狀、心電圖、血液心肌酵素等, 判斷心肌缺血嚴重程度, 分成ST波上升型心肌梗塞 (ST-elevated myocardial infarction, STEMI)、無ST波上升型心肌梗塞 (non-ST elevated myocardial infarction, NSTEMI) 及不穩定型心絞痛 (unstable angina, UA) 三類³。

根據台灣國民健康保險研究數據庫資料顯示, 從 1997 年至 2011 年, 急性心肌梗塞 (AMI) 發生率逐年增長, 從 1997 年每十萬人 30 人至 2011 年每十萬人 42 人, 主要是 NSTEMI 發病率明顯增高。雖然發病率上升, 但因醫療技術發展, AMI 的住院死亡率從 1997 年 9.1% 降至 2011 年之 6.5%。另外 AMI 病人入院後, 接受 percutaneous coronary intervention (PCI) 的病人從 1997 年的 20%, 到 2011 年之 65%, 顯示 AMI 入院後 PCI 處理已成為主流⁴。

ACS 的藥物治療包括抗血栓 (Antithrombotic Agents)、減少心肌缺血症狀之藥品 (包含 Nitrates、beta-blockers), 其中 Antithrombotic Agents 為最主要治療之藥品, 無論病人是否有接受 PCI 或冠狀動脈繞道術 (coronary artery bypass graft, CABG) 皆需要使用⁵⁻⁶。本篇將介紹接受冠狀動脈介入性治療 (PCI) 的急性冠心症病人之治療藥品 prasugrel。

二、成份

本院 prasugrel 有 5mg 及 3.75mg 兩種劑量, 5mg 錠劑外觀呈紅色微黃, 且中間有刻痕, 而 3.75mg 之錠劑外觀呈白色微紅, 無刻痕, 商品名為 Efient[®] F.C. Tablets, 中文藥名為抑凝安膜衣錠⁷。

三、治療用途

適用於需要冠狀動脈介入性治療 (PCI) 的急性冠狀動脈症候群 (ACS: 不穩定型心絞痛 [UA]、非 ST 段上升之心肌梗塞 [NSTEMI] 或 ST 段上升之心肌梗塞 [STEMI])⁷。

四、作用機轉

Prasugrel hydrochloride 為一種前驅藥物, 在轉換為其活性代謝物後, 透過選擇性且不可逆結合至血小板的 P2Y₁₂ ADP 受體, 抑制血小板凝集作用⁷。

五、藥物動力學

Prasugrel在口服後會快速代謝，血漿中無法偵測到原型態的prasugrel，故藥物動力學通常測定其活性代謝物R-138727的濃度⁷。Prasugrel的口服吸收迅速，身體可用率大於79%，食物雖然會延遲prasugrel的吸收速度，空腹狀態下將會有較高的C_{max}(活性代謝物)，但整體的AUC並未改變⁸。

Pprasugrel活性代謝物的擬似分布體積為44到68公升，活性代謝物與血清白蛋白的結合率高達98%。另外於¹⁴C-prasugrel的動物實驗中發現，於胃、小腸、肝、腎和膀胱的濃度高於血中濃度，重複用藥的第14天達到穩定狀態⁷。口服prasugrel hydrochloride會經由人體小腸的羧酸酯酶快速代謝為R-95913，再經由小腸和肝臟的細胞色素P450 (CYP)進一步代謝成活性代謝物R-138727，而活性代謝物R-138727會經由S-methylation、conjugation形成三種非活性代謝物⁸。

約有68% prasugrel非活性代謝物經由尿液排出，27% prasugrel非活性代謝物經由糞便出⁸。腎功能不全病人：單次口服prasugrel 60 mg劑量後，中度腎功能不全(Cl_{cr}為30-50 mL/min)的病人和健康成人，其活性代謝物R-138727的藥物動力學參數未有明顯不同。需接受透析治療之末期腎功能不全的病人，相較於健康成人，其活性代謝物R-138727的曲線下面積(AUC)減少約31%至47%，而最高血中濃度(C_{max})減少約20%至52%⁷(非亞洲族群資料)。

中度肝功能不全(Child-Pugh B)：使用起始劑量60 mg，維持劑量10 mg，相較於健康成人，其活性代謝物R-138727的藥物動力學未有明顯不同⁷(非亞洲族群資料)。高齡病人(≥75歲)：使用起始劑量20 mg，維持劑量

3.75 mg，相較於非高齡，其活性代謝物R-138727的藥物動力學未有明顯不同⁷。

六、劑量及用法

Prasugrel的起始劑量為單次口服使用20mg，維持劑量為每日一次3.75mg，除起始劑量外，不建議空腹服用。prasugrel應合併aspirin使用(81-100 mg/天，起始劑量最多為324 mg)。在進行PCI之前，已經接受prasugrel 3.75 mg劑量約5天的病人，不需要使用起始劑量。體重偏低(≤50 kg)的病人，其出血風險可能較高，目前對此族群尚無足夠資料以提供建議劑量⁷。

七、懷孕與授乳

只有在預期的治療效益高於可能的風險時，才可用於懷孕和可能懷孕的婦女。目前尚未建立懷孕女性的安全性，且已知prasugrel的代謝物會分泌至大鼠的胎兒中⁷。

哺乳母親在服用prasugrel時應避免授乳，已知prasugrel代謝物會分泌至大鼠的乳汁中⁷。

八、臨床治療地位

在臨床上Prasugrel主要用於PCI後，對於出血風險低的病人，合併Aspirin使用，作為雙重血小板藥物(DAPT, dual antiplatelet therapy)的選擇之一，其他組合包含Aspirin+clopidogrel或Aspirin+ ticagrelor，對於低出血風險者，通常建議PCI後使用DAPT 12個月。另外，對出血風險較高的病人，PCI後並不建議使用Aspirin+Prasugrel這個組合，因為此組合出血風險相對較高⁵⁻⁶。

九、臨床研究

一篇大型多國多中心研究 TRITON-TIMI 38 中⁹，共收案 13,608 人，分為 prasugrel(維持劑量為 10mg)與 clopidogrel(維持劑量為 75 mg)組，所有組別均有使用 75 to 162 mg 的 aspirin，主要療效指標為一複合指標，內容為因心血管事件造成的死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風，總共追蹤 15 個月，結果顯示 clopidogrel(12.1%) 發生頻率高於 prasugrel(9.9%)，達到統計上之差異，但在此複合指標的項目中，僅非致命性心肌梗塞此指標有達到統計上之差異，其餘兩項無顯著差異；安全性部分，主要指標為非冠狀動脈繞道手術相關的 TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) 出血事件，prasugrel(2.4%)高於 clopidogrel(1.8%)，達到統計上之差異。

另一篇關於直接比較 prasugrel 和 clopidogrel 於 STEMI 需要接受 PCI 治療的 meta-analysis¹⁰，其收錄 6 篇 RCT 和 2 篇觀察型研究(包含使用 prasugrel 3.75mg 在日本進行之 PRASFIT-ACS 試驗¹¹)，共彙整 18122 個病人，試驗結果顯示 prasugrel 有較低的心血管事件，出血的風險和 clopidogrel 沒有差異。

本藥品的使用劑量會因種族差異有所調整，此藥品於日本族群評估使用劑量和出血風險的臨床二期試驗中¹²，將試驗者分為 prasugrel 20/2.5mg(僅使用在高齡及體重過輕病人)、20/3.75mg、20/5mg(僅使用在一般病人)和 clopidogrel 300/75mg，各組療效指標與安全性指標各組皆為相似。在綜合次族群分析及次要指標之結果後，結論出在接受 PCI 的日本族群，20/3.75 mg 的 prasugrel 劑量具有最好的血小板抑制效果，且較低的出血事件發生。

PRASFIT-ACS 試驗為單國(日本)、多中心、第三期、雙盲隨機分派臨床試驗¹¹，以

日本人的最佳劑量(prasugrel 起始劑量 20mg、維持劑量 3.75 mg)的研究，共收案 1,363 人，主要療效指標為起始劑量後 24 週內重大心臟不良事件 (Major Adverse Cardiac Event, MACE) 發生率，clopidogrel 及 prasugrel MACE 比率分別為 11.8% 及 9.4%，95% CI 為 0.56 至 1.07，兩者無差異。安全性指標為至最後一次服用藥品後兩週內發生非 CABG 相關出血事件，結果為在全部出血事件中 prasugrel(49.8%) 高於 clopidogrel(36.4%) 達到統計差異，但自發性的出血事件兩者無統計上之差異，另外 TIMI 大出血事件、危及生命的嚴重出血……等相關研究常見指標兩組皆無統計上之差異。

十、藥物安全性⁸

常見副作用有：高血壓 (7.5%)、高血脂 (7%)、背痛 (5%)、頭痛 (5.5%)、流鼻血 (6.2%)。

嚴重之副作用為：心房顫動 (2.9%)、心搏過緩 (2.9%)、出血 (2.2%)、顆粒白血球減少症 (2.8%)、結腸腫瘤(比例不明)、血管性水腫(上市後有案例，比例不明)、血栓性血小板低下紫斑症(上市後有案例，比例不明)。

十一、院內同類藥比較

Prasugrel 的同類藥物有 clopidogrel 和 ticagrelor，三個藥物在衛服部核准的適應症皆有些許的不同，差異請見表一。

Prasugrel 和 clopidogrel 的比較文獻有 TRITON-TIMI 38 試驗及 PRASFIT-ACS 試驗兩篇，在台灣使用的劑量及族群以 PRASFIT-ACS 較具有參考性，研究結果指出兩者在療效部分無顯著差異，在副作用部分，雖然全部出血事件 prasugrel 較高，但對於自發性的出血及嚴重出血無顯著差異，顯示兩種藥品療效副作用應為相近¹¹。prasugrel 和

clopidogrel 在藥動學方面有些許不同，prasugrel(30 min–4 hr) 的 onset 時間較 clopidogrel(2–8 hr)短，在代謝部分 prasugrel 是透過 CYP3A4、CYP2B6，而 clopidogrel 是透過 CYP2C19。

目前並沒有 prasugrel 維持劑量 3.75mg 和 ticagrelor 的直接比較，僅有使用歐美劑量 prasugrel 每日一次(起始劑量 60 mg/維持劑量 10 mg)與 ticagrelor 每日兩次(起始劑量 180 mg/維持劑量 90 mg)的直接比較，結果顯示兩者在療效及副作用上並無顯著差異¹³。

臨床使用上，Prasugrel、clopidogrel 和 ticagrelor 最大的差異在於健保給付上，clopidogrel 健保給付的範圍最廣，除了 ACS 之外，週邊血管疾病、中風等皆有給付，至於在 ACS 給付部分 clopidogrel 與 ticagrelor 相同，皆為只要是 ACS 住院(無論 PCI 與否)，與 aspirin 合併治療給付至 9 個月；Prasugrel 的給付條件則是限用於需要 PCI 而住院的病人時，得與 Aspirin 合併治療，最長 12 個月。雖然限制 PCI 病人才可使用，但相比 clopidogrel 與 ticagrelor 其給付達到 12 個月，較符合目前對於出血低風險病人 DAPT 治療之建議時長。

十二、結語

Prasugrel 為目前健保唯一給付 ACS 病患至 12 個月的抗血栓藥物，雖然只給付在有進行 PCI 治療的 ACS 病者，但對於需要 DAPT 治療超過 9 個月的低出血風險患者，使用 prasugrel 可減少自費抗血栓藥物的負擔，另外在藥物的代謝酶上和 clopidogrel 不同，也可以提供醫師做為另一種的治療選擇。

十三、參考文獻

1. AHA, Acute Coronary Syndrome (Retrieved 2015/07) American Heart Association,

editorial staff and reviewed by science and medicine advisers. Available from URL: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-attack/about-heart-attacks/acute-coronary-syndrome> As accessed Dec 10, 2021

2. Guy S Reeder, MD. Initial evaluation and management of suspected acute coronary syndrome(myocardial infarction, unstable angina)in the emergency department. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/search/> (cited: 12/30/2021)
3. Michael Simons, MD. Acute coronary syndrome: Terminology and classification. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/search/> (cited: 12/09/2021)
4. Yin WH, Lu TH, Chen KC, et.al. The temporal trends of incidence, treatment, and in-hospital mortality of acute myocardial infarction over 15 years in a Taiwanese population. *Int J Cardiol* 2016 Apr 15;209:103-13.
5. Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J* 2021 ; Volume 42, Issue 14, 1289–1367
6. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S,

- et al. 2021 ACC/AHA /SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022 Jan 18;145(3):e4-e17.
7. 廠商資料：Efient® (抑凝安), prasugrel F.C. Tablets, Taiyo Pharma Tech Co., Ltd., Takatsuki Plant (O) 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japan (P) 4-38, Aketacho, Takatsuki, Osaka Japan, 2019
 8. Prasugrel. In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited:12/02/2021).
 9. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2001-2015.
 10. Bundhun PK, Huang F. Post percutaneous coronary interventional adverse cardiovascular outcomes and bleeding events observed with prasugrel versus clopidogrel: direct comparison through a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018 May 2;18(1):78.
 11. Saito S, Isshiki T, Kimura T, et al. Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: the PRASFIT-ACS study. *Circ J.* 2014; 78(7):1684-92.
 12. Kimura T, Isshiki T, Ogawa H, Yokoi H, Yamaguchi T, Ikeda Y. Randomized, Double-Blind, Dose-Finding, Phase II Study of Prasugrel in Japanese Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J. Atheroscler. Thromb* 2015; 22(6): 557-569.
 13. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R et.al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation.* 2016 Nov 22;134(21):1603-1612.

表一、院內類似藥物比較

	Prasugrel	Clopidogrel	Ticagrelor
商品名	Efient®	Plavix®	Brilinta®
含量/劑型	Prasugrel F.C.Tablets 3.75mg&5 mg	Clopidogrel F.C.Tablets 75mg&300mg	Ticagrelor F.C. Tablets 60mg&90mg
作用機轉	透過選擇性且不可逆結合至血小板的 P2Y ₁₂ ADP 受體，抑制血小板凝集作用。	透過選擇性且不可逆結合至血小板的 P2Y ₁₂ ADP 受體，抑制血小板凝集作用。	透過選擇性且可逆結合至血小板的 P2Y ₁₂ ADP 受體，抑制血小板凝集作用。
適應症	適用於需要冠狀動脈介入性治療(PCI)的急性冠狀動脈症候群(ACS:不穩定型心絞痛、非 ST 段上升之心肌梗塞或 ST 斷上升之心肌梗塞)	降低近期發生中風、心肌梗塞或周邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人之粥狀動脈栓塞事件的發生。與 ASPIRIN 併用降低非 ST 段上升之急性冠心症病人(包括經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者)之粥狀動脈栓塞事件。與 ASPIRIN 併用可用於以內科治療的 ST 段上升之急性心肌梗塞病人。不適合接受 Vitamin K antagonists 的心房纖維顫動患者，併有至少一個發生血管事件危險因子且屬於出血危險性低者，可與 ASPIRIN 併用以預防粥狀動脈栓塞及血栓栓塞事件	Brilinta 與 Aspirin 併用，可減少急性冠心症(包括不穩定型心絞痛、非 ST 段上升型心肌梗塞或 ST 段上升型心肌梗塞)患者之栓塞性心血管事件的發生率。
用法	LD: 20mg / MD: 3.75mg QD	LD: 300-600mg / MD: 75mg QD	LD:180mg / MD: 90mg BID
Bioavailability (%)	> 78% (active metabolite)	> 50% (active metabolite)	30-42%
Metabolic pathway	CYP3A4, CYP2B6	CYP2C19	CYP3A4/5
Onset	30 min-4 h	2-8 h	30 min-4 h
副作用 (>1%)	皮下出血(10.3%)、流鼻血(6.8%)	出血(major 4%; minor 5%)	皮下出血(10.3%)、流鼻血(6.8%)
優缺點	一天一次，onset 作用快/強力抑制血小板凝集作用/有效降低心血管事件的發生率/臨床嚴重出血風險低/不同 CYP2C19 基因表現均呈現一致性效果	出血風險低、一天一次	Onset 作用快、抑制血小板凝集能力強

新藥介紹：

Beclometasone, formoterol and glycopyrronium (Trimbow[®])

新竹國泰 藥劑科 徐思潔 藥師

一、前言

全球慢性阻塞性肺病倡議組織(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)對於慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)的定義為「一種常見、可預防和可治療的疾病，其特徵是持續的呼吸道症狀和氣流受限，這是由於氣道和/或肺泡異常，通常由大量接觸有害顆粒或氣體引起，並受宿主因素(包括肺發育異常)的影響，嚴重的合併症可能對發病率和死亡率產生影響」¹。根據世界衛生組織於2019年之統計資料，全球因COPD死亡的病人大約為300萬/年，占全球十大死因第3名²。在臺灣的部分，109年臺灣十大死因第8名即為慢性下呼吸道疾病，其中大多是因COPD死亡³。

COPD的可能風險因子包含吸菸、環境有害物質、基因($\alpha 1$ 抗胰蛋白缺乏症)及有氣喘、支氣管過度敏感病史或肺部反覆感染者。其中「吸菸」是最主要危險因子。病人的初期症狀常出現有痰的慢性咳嗽、胸悶或是活動後呼吸困難等。急性發作之症狀為呼吸困難，常伴有喘鳴、胸悶、痰量增多及咳嗽次數增加^{1,4,5}。

在診斷COPD時，會根據上述病人的症狀，配合上病人的暴露危險因子，進行肺量計檢查，測量用力呼氣一秒量(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)與肺活量(forced vital capacity, FVC)。當病人使用氣管擴張劑後的用力呼氣1秒量/用力呼氣肺活量(FEV1/FVC)<0.7，即顯示病人有存在氣流受限，在排除心衰竭或間質性肺疾病等具有類似症狀的疾病後，即可診斷出COPD⁴。

本篇將介紹新引進治療COPD之三合一
定量吸入劑Trimbow[®]。

二、成分

本藥品為加壓式定量吸入劑，為無色至偏黃色液態溶液，每次劑量含100 μ g beclometasone dipropionate、6 μ g formoterol fumarate dihydrate和10 μ g glycopyrronium (12.5 μ g glycopyrronium bromide)，商品名為Trimbow[®]，中文名為喘寶定量吸入劑⁶。

三、治療用途

Trimbow[®]用於重度以上呼氣氣流受阻(FEV1少於預測值之50%)及有惡化病史之COPD成年病人，在已使用吸入型皮質類固醇與長效beta 2 致效劑合併療法仍未得到充分治療時，作為維持治療使用，以控制症狀及降低反覆惡化發生⁶。

四、作用機轉

Trimbow 採用溶液劑型，可釋出質量中位數氣動粒徑(MMAD)平均約為1.1 μ m的超細氣膠，使三種成分發生共同沈降。

1. Beclometasone dipropionate

Beclometasone dipropionate為吸入型類固醇(inhaled corticosteroid, ICS)，以吸入方式投予beclometasone dipropionate 建議劑量時，會在肺內產生糖皮質素的抗發炎作

用。糖皮質素廣泛用於抑制慢性阻塞性肺病等慢性呼吸道發炎疾病中的發炎作用。其作用方式是與細胞質中的糖皮質素受體結合，使得可轉譯出抗發炎蛋白之基因的轉錄作用增強⁶。

2. Formoterol

Formoterol 是一種長效乙二型交感神經刺激劑 (Long-acting beta-agonist, LABA)，對呼吸道發生可逆性阻塞的病人，能產生支氣管平滑肌鬆弛作用。支氣管擴張效應會在吸入後 1 至 3 分鐘內迅速出現，而且單次給藥後能維持 12 小時⁶。

3. Glycopyrronium

Glycopyrronium 是一種高親和力的長效抗膽鹼藥物 (long-acting muscarinic antagonist, LAMA)，吸入時可作為慢性阻塞性肺病的支氣管擴張療法。其作用方式是阻斷乙醯膽鹼對呼吸道平滑肌細胞的支氣管收縮作用，藉此使呼吸道擴張⁶。

五、藥物動力學

1. Beclometasone dipropionate

Beclometasone dipropionate 是一種前驅藥物，對糖皮質素受器具有微弱的結合親和力，經酯酶作用水解形成活性代謝產物 beclometasone-17-monopropionate；代謝產物有更強的局部抗發炎作用⁶。

2. Formoterol Formoterol 吸入後，可同時從肺部與胃腸道吸收。利用定量吸入器 (MDI) 給藥後，吸入劑量被吞下的部分可能介於 60% 與 90% 之間。吞下部分至少有 65% 由胃腸道吸收。原型活性物質的最高血漿濃度，出現於口服後的 0.5 至 1 小時內。Formoterol 與血漿蛋白結合的比率為 61-64%，其中 34% 與白蛋白結合。在治療劑量所達到的濃度範圍下，並不會出現結合的飽和狀態。口服後測定的排除半衰期為 2-3 個小時。吸

入 12 至 96 微克 formoterol 後，formoterol 的吸收曲線呈線性⁶。

3. Glycopyrronium

Glycopyrronium 有四級銨結構，因而限制其在生物膜之間的通透，導致此成分的胃腸道吸收緩慢、變異性高且不完全。吸入 glycopyrronium 後肺部生體可用率為 10.5% (有攝入活性碳)，而絕對生體可用率為 12.8% (未攝入活性碳)，由此證明胃腸道吸收有限，有超過 80% glycopyrronium 全身暴露量來自肺部吸收⁶。

六、劑量及用法

成人的建議劑量為每天兩次，每次吸入兩劑。最大劑量同建議劑量⁶。在老年 (65 歲以上)、輕至中度腎功能不全病人不需調整劑量⁶。重度腎功能不全或末期腎病而需要透析治療的病人，尤其是伴隨體重顯著下降者，只有在預期效益高於潛在風險時方可使用⁶。兒童及小於 18 歲青少年、嚴重肝功能不全病人尚無相關資料⁶。

吸入後，病人應以水潤洗口腔或漱口 (不可吞下)，或者刷牙⁶。

七、懷孕與授乳

Trimbow[®] 對於懷孕婦女的安全性尚未確立，動物試驗曾顯示生殖毒性。糖皮質素類成分已知會在早期妊娠期造成影響，而 formoterol 這類 β 2-擬交感神經作用劑則有安胎作用。因此，作為一項防範措施，最好應避免在懷孕期間和分娩期間使用 Trimbow[®]，只有當預期病人獲得的利益高於胎兒的潛在風險時，方可於懷孕期間使用⁶。

Trimbow[®] 對於哺乳的安全性尚未確立，糖皮質素可分泌至人類乳汁中，故可合理假定 beclometasone dipropionate 及其代謝產物也會分泌至乳汁中。目前並不清楚 formoterol 或 glycopyrronium (包括其代謝產物) 是否分泌至人類乳汁中，但過去曾在泌乳動物的乳汁中偵測到這些成分。像

glycopyrronium 這樣的抗膽鹼物質有可能抑制泌乳。務必考量到哺乳對兒童的益處及治療對母親的益處，決定停止授乳或是中止/避免接受 Trimbow® 療法⁶。

八、臨床治療地位

COPD 病人之嚴重度分級依氣流受限程度、症狀嚴重程度及急性惡化次數，分成 ABCD 四組。對於病況穩定(非急性惡化期)的病人各組起始治療如下：

A 組：建議使用短效或長效支氣管擴張劑來治療呼吸道症狀，包含短效乙二型交感神經刺激劑(SABA)、長效乙二型交感神經刺激劑(LABA)、短效抗膽鹼藥物(SAMA)或長效抗膽鹼藥物(LAMA)；

B 組：以 LABA 或 LAMA 優先，若症狀持續，可加上另一種長效支氣管擴張劑，LABA/LAMA。

C 組：起始治療建議使用 LAMA。

D 組：起始治療建議使用 LAMA，症狀較嚴重者，優先考慮 LABA/LAMA；若嗜酸性白血球數 ≥ 300 顆/ μL ，使用 LABA/ICS 能減少急性惡化的發生。在使用 LABA/LAMA 或 LABA/ICS 治療後仍持續惡化，則考慮使用 LABA/LAMA/ICS 三種藥物合併治療¹。

上述四組起始治療若未達治療目標，後續用藥基於病人的症狀及惡化情況進行用藥調整。

Trimbow® 為含有 LABA/LAMA/ICS 的三合一吸入劑，臨床上用於 LAMA/LABA 或 LABA/ICS 使用後仍有持續症狀和頻繁惡化的病人。目前國內健保核可的三合一吸入劑只有本藥品與 Trelegy®，兩者在臨床治療地位上較為相近^{6,10}。

九、臨床研究

本藥品有 TRIBUTE、TRINITY 及 TRILOGY 三項樞紐試驗。

1. TRIBUTE 試驗：在 17 國進行的多國多

中心隨機雙盲試驗，收案條件為患有 COPD、FEV1 < 50%、在過去 12 個月內至少有一次中度至重度 COPD 惡化、並且 COPD 症狀評估測試 ≥ 10 分，共收案 1532 名病人，分為 LABA/LAMA/ICS (beclometasone dipropionate /formoterol/glycopyrronium, BDP/FF/G) 三合療法與 LABA/LAMA (glycopyrronium/indacaterol, IND/GLY) 二合療法。主要療效終點為 52 週內中度至重度 COPD 急性惡化的發生率，結果顯示三合療法相較於二合療法，降低 15% 病患之中重度急性發作率(95% CI 0.723-0.995, $p = 0.043$)，在安全性部分，最常發生之不良事件為 COPD，其次是鼻咽炎、頭痛及肺炎，兩組不良事件發生率無統計差異⁷。

2. TRINITY 試驗：在 15 國進行的多國多中心隨機雙盲試驗，收案條件與 TRIBUTE 試驗相同。試驗共收案 2691 位病人，依 2:2:1 分為三組，tiotropium、fixed triple (BDP/FF/G) 和 open triple (BDP/FF+ LAMA)。主要療效指標為 52 週內中度至重度 COPD 急性惡化的發生率，次要指標是第 52 週給藥前後 FEV1 的基線變化。結果顯示 fixed triple 相較 tiotropium 可降低病人 20% 的中重度急性發作率(95% CI 0.69-0.92, $p = 0.0025$)，52 週 FEV1 上升幅度也較高，達到統計上之差異，主要與次要指標在 fixed triple 與 open triple 兩組之間皆為無差異。在安全性部分，三組的不良事件發生率相近，常發生之不良事件與 TRIBUTE 試驗結果相同⁸。

3. TRILOGY 試驗：在 14 國進行的多國多中心隨機雙盲試驗，收案條件與 TRIBUTE 試驗相同，共收案 1368 名，以及基線呼吸困難指數(Baseline Dyspnea Index) 評分為 10 或更低。分為 BDP/FF 組或 BDP/FF/G 組。主要療效指標為第 26 週時給藥前 FEV1 與基線的變化、給藥後 2 小時 FEV1 與基線的變化和呼吸困難轉變指數(transition dyspnea index, TDI)。結果顯示與 BDP/FF/G 比 BDP/FF 給藥前 FEV1 提高 0.081 L，給藥後 2 小時 FEV1 提高 0.117 L，接達到統計上之差異。在第 26 週的平均 TDI 評分：BDP/FF/G 為 1.71，BDP/FF 為 1.50，兩者 TDI 評分皆 ≥ 1 分，顯示兩者皆具有臨床效益，但兩者並無有統計差異⁹。

十、藥物安全性

Beclometasone dipropionate 常見副作用有:頭痛(少於5%;吸入:8%-25%)。Formoterol 常見副作用有:胸痛(1.9%-3.2%)、心悸、腹瀉(4.9%)、噁心(4.9%)、口乾症(1.3%-3.3%)、頭暈(0.9%-2.4%)、頭痛(2.5%)、失眠(1.5%-2.4%)、震顫(1.9%-8.6%)。Glycopyrronium 常見副作用有:嘔吐(1%)、泌尿道傳染病(1.4-2%)、呼吸困難(2%)、鼻咽炎(1-2%)、上呼吸道感染(1-3.4%)。

十一、院內同類藥比較

Trimbow[®]為ICS/LABA/LAMA定量吸入劑，院內與其治療地位相近的藥品為Trelegy^{6,10}。

兩者最主要的差異在劑型上，Trimbow為加壓式定量吸入劑，可以外加輔助吸入器作使用，Trelegy為乾粉吸入劑。根據2022年GOLD指引，當吸入劑的微粒 $>5\mu\text{m}$ ，大多會沉積在咽喉，要將藥物送入下呼吸道或肺部， $2-5\mu\text{m}$ 是可以的， $<2\mu\text{m}$ 會更好，顆粒越小越有利於藥品於肺部的分布¹，而Trimbow仿單有特別提到其釋出的微粒平均為 $1.1\mu\text{m}$ ⁶，故在藥物的輸送上較乾粉吸入劑有優勢。但目前各類型的吸入劑在前瞻性研究上並未有優劣，雖然指引提出，可能受限於參加臨床試驗病人，大多使用吸入劑的能力較佳或經過充分的衛教，故無法看出各種類吸入器於現實環境中之差異，從過往研究發現約有 $2/3$ 的病人在使用吸入劑會有至少一項的錯誤，就可知道臨床研究與現實環境的差異，總結上來說，吸入劑的種類目前並無優劣之分，重要的是病人的使用技術與選擇適合的種類¹。

目前看起來Trimbow[®]對於吸力不足的老人、氣切、臥床及使用呼吸器之病人具備優勢，而對於一般病人而言，熟練使用後兩者差異應該不大。

在健保給付規範上，兩者皆用於COPD病人，而規範內容稍有不同。Trimbow[®]：1. 重度以上(FEV1 少於預測值之50%)及有反覆惡化病史之成年病人。2. 已接受ICS/LABA合併治療，仍然有顯著症狀或惡化控制不佳者；Trelegy[®]：1. Gold Guideline Group D病人 2. 已接受ICS/LABA或LABA/LAMA治療，仍然有顯著症狀或惡化控制不佳者¹¹。兩者相比之下，Trimbow在健保規範方面，適用病人範圍較大。

十二、結語

對於重度及有反覆惡化病史的慢性阻塞性肺病(COPD)的病人，Trimbow[®]可提供一個新的選擇，同時適合需要使用三合療法但不符合Trelegy[®]健保規範的病人。另外，對於氣不足的老人、氣切、臥床及使用呼吸器之病患，Trimbow[®]的劑型更適合。

十三、參考文獻

- 2022, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, available from www.goldcopd.org Accessed 1/15/2022
- WHO, The top 10 causes of death, 2019. Available from URL: <https://www.who.int/...> As accessed 12/12/ 2021 .
- 衛生福利部, 109 年國人十大死因統計結果, 2020. Available from URL : <https://www.mohw.gov.tw/cp-5017-61533-1.html> .As accessed 12/12/ 2021
- MeiLan King Han, MD, MSMark T Dransfield, MD.Fernando J Martinez, MD, MS ,Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/search/>

- (cited: 12/12/2021).
5. 2019 肺阻塞臨床照護指引. Available from: <https://www.tspccm.org.tw/media/7073>. Accessed Dec 12, 2021.
 6. 廠商資料：Trimbow®(喘寶) beclometasone/formoterol/glycopyrronium 定量吸入劑 100/6/10 μ g，Chiesi Farmaceutici S.p.A.，Italy，2021
 7. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 2018; 391(10125): 1076-1084.
 8. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 2017; 389(10082): 1919-1929.
 9. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled 108CDR06044_Trimbow 41/46 corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 2016; 388(10048): 963-973.
 10. 廠商資料: Trelegy Ellipta®(肺樂喜易利達) fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 乾粉吸入劑 92/55/22 μ g, Glaxo Operations UK Limited, 5/2018.
 11. 衛生福利部中央健保署, 藥品給付規定內容 11.12.01 生效, 第 6 節呼吸道藥物 6.1.3-6.1.4, As accessed 12/12/ 2021.

附件一、院內同類藥物比較

藥名	Beclometasone/Formoterol / Glycopyrronium	Fluticasone furoate/ Umeclidinium bromide/ Vilanterol trifenate
商品名	Trimbow®	Trelegy®
含量/劑型	100/6/10mcg pMDI	100/25/62.5 mcg DPI
藥理分類	R03AL09 (LABA/LAMA/ICS)	R03AL09 (LABA/LAMA/ICS)
適應症	用於重度以上呼氣氣流受阻(FEV1 少於預測值之 50%)及有惡化病史之慢性阻塞性肺病(COPD) 成年病人, 在已使用吸入型皮質類固醇與長效 beta 2 致效劑合併治療仍未得到充分治療時, 作為維持治療使用, 以控制症狀及降低反覆惡化發生。	適用於已接受吸入性皮質類固醇與長效 beta2 作用劑合併治療, 或以定期使用兩種吸入型長效支氣管擴張劑合併治療, 而仍控制不佳的慢性阻塞性肺病(COPD)患者, 以治療氣道阻塞。也適用於降低有惡化病史患者之 COPD 惡化。
用法	每天二次, 每次二下	每天一次, 每次一下
副作用	Beclometasone dipropionate 常見副作用有:頭痛 (少於 5%; 吸入:8%-25%)。 Formoterol 常見副作用有: 胸痛 (1.9%-3.2%)、心悸、腹瀉 (4.9%)、噁心 (4.9%)、口乾症(1.3%-3.3%)、頭暈(0.9%-2.4%), 頭痛(2.5%), 失眠(1.5% -2.4%), 震顫(1.9% -8.6%)。 Glycopyrronium 常見副作用有:嘔吐 (1%)、泌尿道傳染病 (1.4-2%)、呼吸困難 (2%)、鼻咽炎 (1 -2%), 上呼吸道感染 (1 -3.4%)	1. 常見副作用: 腹瀉、胃腸炎、味覺改變、背痛、頭痛、咳嗽、喉嚨痛 2. 嚴重副作用: 心律失常、心血管系統疾病、心電圖異常、舒張動脈壓升高、心率增加、收縮動脈壓升高、QT 間期延長、腎上腺皮質功能不全、庫欣綜合征、高血糖、低鉀血症、超敏反應、白色念珠菌感染、骨礦物質密度降低、白內障、青光眼、異常支氣管痙攣。
健保	(1)限用於慢性阻塞性肺病患者的維持治療, 且須同時符合以下條件: I. 重度以上(FEV1 少於預測值之 50%)及有反覆惡化病史之成年病人。 II. 已接受吸入型皮質類固醇與長效 β2 作用劑合併治療, 仍然有顯著症狀或惡化控制不佳者。 (2)每月限用 1 盒(120 劑)。	(1)限用於慢性阻塞性肺病患者的維持治療, 且須同時符合以下條件: I. Gold Guideline Group D 病人。(109/11/1) II. 已接受吸入性皮質類固醇與長效 β2 作用劑或長效 β2 作用劑與長效抗膽鹼劑合併治療, 仍然有顯著症狀或惡化控制不佳者。(109/11/1) (2)每月限用 1 盒(30 劑)。
優缺點	優點: 1. 採用原廠 Chiesi 公司發明並取得專利之 Modulite®技術, 利用適當濃度的藥物, 混合推進劑及固定的蒸氣壓力, 控制藥物結晶時的顆粒大小, 以產生並釋放超微粒(Extra-fine)藥物。 2. 加壓式定量吸入劑, 可以外加輔助吸入器作為使用, 且能給予氣切、臥床及使用呼吸器之病患使用。 缺點 1. 用法一天兩次, 每次兩下, 頻次較多, 病人服藥依從性較差	優點: 用法一天一次, 每次一下, 病人服藥依從性較佳 缺點: 吸入性乾粉劑型, 無法提供使用呼吸器之病患使用。