新藥介紹： Fluticasone Furoate, Umeclidinium, and Vilanterol (Trelegy Ellipta ®184/55/22 mcg Inhalation Powder)

新竹國泰 藥劑科 劉儀廷 藥師

一、前言

氣喘是一種常見的慢性呼吸道疾病，根據全球氣喘創議組織(Global Initiative for Asthma, GINA)定義氣喘是一種異質性疾病(heterogeneous disease)，通常以慢性氣道發炎為特徵。其呼吸道症狀包括喘息、呼吸短促、胸悶和咳嗽，症狀會隨著呼吸氣流以及時間的改變而有強度上的變化[1]。依 GINA 的資料，氣喘在不同的國家中約影響了 1-29%的人口，而在台灣健保資料庫資料分析，氣喘的盛行率約為 10.57%[2]。

氣喘通常與氣管的高敏感性及氣管發炎有關，其常見的誘發因子有吸菸、空氣汙染、過敏原(花粉、塵蟎、寵物的毛屑)、運動、氣溫或環境濕度的改變以及藥物等。氣喘的診斷須先判斷患者的呼吸症狀是否屬於典型的氣喘症狀，以及其病史和基礎檢查結果先排除其他可能的原因。若仍無法確定時可透過一系列更精密的測試診斷，例如陽性運動激發試驗、陽性支氣管激發試驗等測量用力呼氣一秒量(forced expiratory volume in 1 second, FEV_1)的降低變化，以及使用擴張劑或治療藥物後基準 FEV_1 增加程度來診斷[2]。

本篇將介紹新引進治療嚴重氣喘之三合一乾粉吸入劑 Fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol (Trelegy Ellipta 184/55/22 mcg inhalation Powder ®)

二、成份

本品為乾粉吸入劑，吸入器中有 2 條裝有藥粉的鋁箔製貯藥囊送藥帶。其中一條送藥帶裝有 fluticasone furoate (每個貯藥囊含 200mcg)，另一條送藥帶則裝有 umeclidinium 與 vilanterol 的混和物(每個儲藥囊各含 62.5 mcg 與 25 mcg)，以上為調配劑量。這相當於遞送劑量為 fluticasone furoate 184mcg、umeclidinium 55 mcg 及 vilanterol 22 mcg[3]。

三、治療用途

Trelegy Ellipta 184/55/22 mcg Inhalation Powder®是適用於併用長效乙二型交感神經刺激劑(Long-acting beta-agonist, LABA)和吸入性類固醇(inhaled corticosteroid, ICS)治療氣喘後仍控制不佳的成年病人，做為氣喘維持治療。另有一項使用限制，此藥並不適用於緩解急性支氣管痙攣[3]。

四、作用機轉

Trelegy Ellipta®含有 fluticasone furoate、umeclidinium 與 vilanterol 三種成分。以下分別為其個別成分之作用機制做說明。

1. Fluticasone furoate (FF)

Fluticasone furoate 是一種合成的皮質類固醇，具有抗發炎的作用。其可抑制促發炎轉錄因子(如 NFkB)以及抑制肺部的 Eosinophil (嗜伊紅性白血球)，經由抑制肺部成熟的嗜伊紅性白血球可減少其分泌之發炎蛋白，降低氣管傷害的程度以及降低氣管的發炎反應，從而抑制氣喘嚴重度[3,4,5]。

2. Umeclidinium (UMEC)

Umeclidinium 是一種長效型抗膽鹼藥(Long-acting muscarinic antagonist ,LAMA)。其對膽鹼接受器(Muscarinic rectpor) M1 至 M5 的親和力大致相同。本品在呼吸道中產生藥

理作用的方式是抑制平滑肌上的 M3 接受器，從而導致支氣管擴張[3,4]。

3. Vilanterol(VI)

Vilanterol 是一種 LABA，LABA 會對細胞內腺苷酸環化酶產生刺激作用，此酵素可催化腺苷三磷酸(Adenosine triphosphate, ATP)轉化成環磷酸苷(Cyclic Adenosine Monophosphate, cAMP)的作用。cAMP 濃度升高會導致支氣管平滑肌鬆弛，並會抑制立即性過敏反應媒介物自細胞中釋出的作用[3,4]。

五、藥物動力學

1. Fluticasone furoate (FF)

吸入投予 fluticasone furoate 之後，可於 0.5 至 1 小內達到 C_{max}。吸入給藥時，其絕對生體可用率為 15.2%。重複吸入投予 fluticasone furoate 之後，可於 6 天內達到穩定狀態。Fluticasone furoate 主要是透過 CYP3A4 進行肝臟代謝，形成皮質類固醇活性明顯降低的代謝物[3]。

2. Umeclidinium(UMEC)

吸入給藥之後，umeclidinium 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。重複吸入投予 umeclidinium 之後，可於 14 天內達到穩定狀態。其主要是透過 CYP2D6 進行代謝，並且是 P 醣蛋白(P-gp)轉運體的受質。Umeclidinium 的主要代謝途徑為先經氧化作用，再經結合作用(如葡萄糖醛酸化作用)，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[3]。

3. Vilanterol(VI)

吸入給藥之後 vilanterol 主要都是從肺臟吸收進入體內，只有極微量會經由口腔吸收。重複吸入投予 vilanterol 之後，可於 14 天內達到穩定狀態。Vilanterol 主要是經由 CYP3A4 的作用進行代謝，並且是 P-gp 轉運體的受質。Vilanterol 會代謝成一系列 β1 與 β2 作用劑活性明顯降低的代謝物[3]。

六、劑量及用法

Trelegy Ellipta 184/55/22 mcg inhalation Powder® 為每日一次經口吸入給藥，應於每日同時間投藥，每 24 小時不可使用超過 1 次，吸入之後，應用水漱口，以降低發生口腔念珠菌病的風險[3]。如果在兩劑之間出現氣喘症狀，應使用吸入性短效型 β2 作用劑(如 albuterol)來達到立即緩解的效果，每日一次無法產生適當療效反應的病人，應重新評估，並考慮採用其他療法和額外的治療選擇[3]。對老年病人、腎功能不全病人或中度肝功能不全病人，都不須調整劑量[3]。

七、懷孕與授乳

在對孕婦使用 Trelegy Ellipta ®或其個別成分 fluticasone furoate、umeclidinium 與 vilanterol 方面，目前並無足夠的資料可據以確認是否存有藥物相關風險[3]。

Trelegy Ellipta ®對於哺乳的安全性尚未確立，目前並無任何關於 fluticasone furoate、umeclidinium 或 vilanterol 是否會出現於人類的乳汁中、對餵哺母乳之嬰兒的影響或對乳汁生成作用之影響等方面的資訊。但曾在授乳大鼠的仔鼠的血漿中檢出 umeclidinium，這表示 umeclidinium 可能會出現於母體的乳汁中。故哺乳前應權衡藥物治療的潛在利弊[3]。

八、臨床治療地位

藥物治療依照 GINA guideline 視病情嚴重程度分為五個等級，採階梯式治療方案，其中有部分病人經中/高劑量的 ICS-LABA 或使用口服類固醇後症狀仍惡化者被稱為難治性氣喘(difficult-to-treat asthma)，此時可使用之非生物製劑附加療法，像是 LABA、LAMA 或白三烯受體拮抗劑（Leukotriene receptor antagonist, LTRA）等，後續經 3-6 個月的觀察並排除服藥順從性或吸入劑操作等因素後，氣喘仍未控制，則判定嚴重型氣喘(Severe asthma)，除了須做進一步的檢查及診斷外仍要判斷患者是否有第二型氣管發炎(type 2 airway inflammation)的症狀。如果為第二型氣管發炎者則會先考慮使用生物製劑治療，例如 omalizumab、benralizumab、duplizumab 等，但因生物製劑價格較昂貴，若是在經濟上無法負荷者可考慮使用高劑量的 ICS 或是其他附加療法 LAMA、LTRA 或低劑量

azithromycin。若為非第二型氣管發炎除了重新審視檢查項目及結果外，也可使用附加療法 LAMA、LTRA 或低劑量 azithromycin 治療[1]。

總結來說 Trelegy Ellipta®為難治性氣喘或嚴重氣喘病人可考慮的選擇項目之一，對於 18 歲以上氣喘患者使用中或高劑量 ICS-LABA 後症狀仍無法控制者，使用三合一乾粉吸入劑可適度改善肺功能及其嚴重急性加重的風險降低 17%[1]

美國 FDA 核准 Trelegy Ellipta®184/55/22 mcg 適用於 18 歲以上經 ICS 和 LABA 後治療氣喘控制不佳的成年病人，作為嚴重氣喘的維持治療[3]。

台灣 Trelegy Ellipta®184/55/22 mcg 健保給付規範如下：(1)用於併用吸入性長效型 β2-腎上腺受體作用劑和吸入性皮質類固醇治療氣喘仍控制不佳的成年病人，做為氣喘維持治療。(2)每月限用 1 盒(30 劑)。(3)不得與中/高劑量吸入性皮質類固醇(ICS)/長效型乙二型擬交感神經劑(LABA)之固定劑量組合(fixed dose combination,FDC)藥品併用[6]。

九、臨床研究

本藥品的樞紐試驗為 CAPTAIN：在 15 國進行為期24-52週的多國多中心隨機雙盲、平行分組、活性藥物對照性確認試驗，共 2439 位患者。收案條件為：18 歲以上具氣喘診斷，連續使用 ICS/ LABA 12 週後氣喘仍控制不佳，且在篩選前 6 週無改變治療方法者。前述之氣喘控制不佳之條件為：問卷(Asthma Control Questionnaire, ACQ-6)得分≥1.5，且使用支氣管擴張劑前之 FEV_1 落在預測正常值的 30%到 85%[7]。受試者須先使用三周之 fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mcg 每日兩次，後續使用兩周之 fluticasone furoate /vilanterol 100/25 mcg 每日一次，總計 5 週後，將符合條件的受試者隨機分成六組，分別接受每日一次吸入 fluticasone furoate(FF)/ umeclidinium(UMEC)/vilanterol(VI) 100/62.5/25 mcg、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 mcg (Trelegy Ellipta®184/55/22 mcg)、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 mcg、FF/UMEC/VI 200/31.25 /25 mcg、FF/VI 100/25 mcg 或 FF/VI 200/25 mcg 的治療[7]。(以下試驗結果僅列出 Trelegy Ellipta® 184/55/22 mcg 與 FF/VI 200/25 mcg 之比較)

主要療效指標為第 24 週的低谷 FEV_1 相較於基值的變化，結果顯示相對於 FF/VI 200/25 mcg 組，Trelegy Ellipta® 184/55/22 mcg 組第 24 週改善數值高出了 92 mL (95% CI：49，135；p<0.0001)[7]，而在日本族群其改善效果更加顯著[8]。關鍵次要指標為截至第 52 週的年度中/重度氣喘惡化率，結果顯示，Trelegy Ellipta® 184/55/22 mcg 與 FF/VI 200/25 mcg 組對於惡化率並無統計上之差異，另外本篇研究之其他組別比較後發現，提高 FF 劑量可降低惡化率，而與 UMEC 較無相關性[7,8]，而在日本群體中/重度惡化的總發生率比整體族群低[8]。其他次要指標為第 24 週給藥後 3 小時臨床 FEV_1 相較於基值的變化、聖喬治呼吸問卷 (St George's Respiratory Questionnaire,SGRQ) 總分以及 ACQ-7 總分，研究結果顯示 Trelegy Ellipta® 184/55/22 mcg 組相對於 FF/VI 200/25 mcg 組，第 24 週給藥後 3 小時 FEV_1 經最小平方法後改善數值高出了 118 mL (95% CI：74，162；p<0.0001)[7]。第 24 週 SGRQ 總分結果顯示治療組與基線相比平均下降超過 4 分的最小臨床重要差異，但治療組間沒有明顯的差異[7]，而在日本群體之統計結果與整體相同[8]。ACQ-7 評分從基值到第 24 週的平均變化，在所有治療組中均觀察到下降超過 0.5 分的最小臨床重要差異，而 Trelegy Ellipta® 184/55/22 mcg 組相對於 FF/VI 200/25 mcg 組，。ACQ-7 評分有小幅度的下降 0.09 分，且具有統計差異(95% CI：–0·16，–0·02；p<0·0084)[7]。而在日本群體之統計結果與整體相同[8]。

十、藥物安全性

常見的副作用有腹瀉(2%)、胃腸炎(1%)、味覺改變（2%）、流感（1% 或以上）、背痛（2% 至 4%）、頭痛(4% 至 9%)、支氣管炎（1%或以上）、咳嗽(1%)、發聲困難(1%)、氣喘（15 至 17%）、慢性阻塞性肺病（1%或以上）、呼吸道感染（3%至 4%）、鼻炎（1%或以上）、鼻竇炎（1%或以上）、上呼吸道感

染（1%或以上）[4]。

嚴重的副作用有心律不整、心血管系統障礙、心電圖異常、舒張壓升高、心跳加速、收縮壓升高、QT 間距延長、腎上腺功能不全、庫欣氏症候群、高血糖、繼發於其他疾病的皮質醇功能減退、低血鉀、過敏反應、白色念珠菌感染、骨礦物質密度降低、白內障、青光眼、嚴重氣喘相關事件與反常支氣管痙攣。

十一、院內同類藥比較

Trelegy Ellipta® 184/55/22 mcg 為 ICS/LABA/LAMA 乾粉吸入劑，院內與其同為乾粉吸入劑的藥品為 Trelegy Ellipta® 92/55/22 mcg 與 Trimbow®。Trelegy Ellipta®184/55/22 mcg 與 Trelegy Ellipta® 92/55/22 mcg 兩者最主要的差異在 Trelegy Ellipta®184/55/22 mcg 的 FF 劑量較 Trelegy Ellipta® 92/55/22 mcg 高，而研究顯示較高的 FF 劑量會許與較低的氣喘惡化比例有關[7]。在適應症上，Trelegy Ellipta® 92/55/22 mcg 的適應症包含較廣，除了用於併用 ICS 和 LABA 治療氣喘後仍控制不佳的成年病人的氣喘維持治療外，也可用於已接受 ICS 與 LABA 合併治療或已定期使用兩種吸入型長效支氣管擴張劑合併治療後，而仍控制不佳的 COPD 患者治療氣道阻塞[9]。Trelegy Ellipta ®184/55/22 mcg 與 Trimbow®兩者最主要的差異在適應症上，Trimbow®為加壓式定量吸入劑，主要用於治療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[10]。

十二、結語

對於使用 ICS 和 LABA 合併治療治療氣喘控制不佳的成年病人而言 Trelegy Ellipta ® ® 184/55/22 mcg 含 umeclidinium 可產生額外的氣管擴張劑作用對於肺功能改善有顯著的效果；fluticasone furoate 劑量可改善氣喘惡化程度，可作為嚴重氣喘的維持治療。

十三、參考文獻

1. Global initiative for asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention – Updated July 2023, Global initiative for asthma, Fontana, USA 2023.
2. 台灣胸腔暨重症加護醫學會.台灣成人氣喘診療指引補充版.台北, 台灣, 2020.
3. 廠商資料: Trelegy Ellipta® (肺樂喜易利達) fluticasone furoate / umeclidinium /vilanterol 乾粉吸入劑 184/55/22 mcg, Glaxo Operations UK Ltd, Hertfordshire, UK, 2020.
4. Fluticasone Furoate / Umeclidinium /Vilanterol. In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: http://www.micromedexsolutions.com/ (cited: 11/16/2023).
5. 曾敬閔,蕭光明,陶啟偉,彭殿王. 嗜伊紅性與非嗜伊紅性白血球氣喘在致病機轉與治療上的差異. 內科學誌 2016; 27: 64-67.
6. 衛生福利部健康保險署.最新版藥品給付規定內容-第六節呼吸道藥物(113.01.25 更新). Available from URL: https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html.引用 2024/02/16.
7. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 69-84.
8. Nakamura Y, Hozawa S, Sagara H, et al. Efficacy and safety of once-daily, single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol in Japanese patients with inadequately controlled asthma: the CAPTAIN study. Curr Med Res Opin 2021; 37:1657-1665.

9. 廠商資料: Trelegy Ellipta®(肺樂喜易利達) fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 乾粉吸入劑 92/55/22 mcg, Glaxo Operations UK Ltd, Hertfordshire, UK, 2018.

10. 廠商資料: Trimbow®(喘寶) beclometasone/formoterol/glycopyrronium 定量吸入劑 100/6/10μg, Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italy, 2021.

表一、院內同類藥品比較

學名	Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol	Fluticasone /Umeclidinium / Vilanterol	Beclometasone / Formoterol / Glycopyrronium
商品名	Trelegy Ellipta ®184/55/22 肺樂喜易利達乾粉吸入劑	Trelegy Ellipta® 92/55/22 肺樂喜易利達乾粉吸入劑	Trimbow ® 喘寶定量吸入劑
含量	F 184/U 55/V 22 mcg/dose, 30 doses/device	F 92/U 55/V 22 mcg/dose, 30 doses/device	B 100/F 6/G 12.5 mcg/dose, 120 doses/device
劑型	Dry Powder Inhaler	Dry Powder Inhaler	Dry Powder Inhaler
藥理分類	Inhaled corticosteroids (ICS), Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) and Long acting Beta-2 agonists (LABA)	Inhaled corticosteroids (ICS), Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) and Long acting Beta-2 agonists (LABA)	Inhaled corticosteroids (ICS), Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) and Long acting Beta-2 agonists (LABA)
適應症	適用於併用吸入性長效型 ß2 腎上腺受體作用劑與吸入型皮質類固醇治療,氣喘仍控制不佳的成年病人，做為氣喘維持治療。	1.慢性阻塞性肺病(COPD)患者的維持治療:適用於已接受吸入型類固醇與長效 ß2 作用劑合併治療，或已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)病人，以治療氣道阻塞.也適用於降低有惡化病史病人之 COPD 惡化。 2.氣喘維持治療:適用於併用吸入性長效型 ß2 腎上腺受體作用劑和吸入性皮質類固醇治療氣喘仍控制不佳的成年病人，作為氣喘維持治療。	1.慢性阻塞性肺病(COPD)：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 致效劑合併療法或長效 beta 2 致效劑與長效毒蕈結抗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。 2.氣喘：適用於已使用長效 beta 2 致效劑與中等劑量吸入型皮質類固醇維持合併療法仍未得到充分控制，且前一年內有一次以上氣喘發作的成年病人，作為氣喘的維持治療。
用法	1 inhalation QD	1 inhalation QD	2 puff BID
副作用	1%-10%： 頭痛、味覺障礙、背痛、腹瀉、流感、頭痛、泌尿道感染性疾病、支氣管炎、鼻咽炎、咽炎、呼吸道感染、鼻炎、鼻竇炎、上呼吸道感染、語音障礙、便秘、口腔念珠菌症、胃腸炎、關節痛、肺炎、咳嗽、口咽痛。	1%-10%： 頭痛、味覺障礙、背痛、腹瀉、流感、泌尿道感染性疾病、支氣管炎、鼻咽炎、咽炎、呼吸道感染、鼻炎、鼻竇炎、上呼吸道感染、語音障礙、便秘、口腔念珠菌症、胃腸炎、關節痛、肺炎、咳嗽、口咽痛。	1%-<10%： 肺炎、咽喉炎、泌尿道感染、鼻咽炎、頭痛、說話困難。
資料來源	3、4	4、9	10