中華民國一一三年一月十五日出刊　　第八十三期

國泰藥訊

發行人：李發焜　　總編輯：高啟蘭　　主編：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 (112 年 10-12 月)

- 含 valproate 相關成分藥品安全資訊風險溝通表
- Statin 類藥品安全資訊風險溝通表
- 含 topiramate 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 含 baclofen 成分之口服劑型藥品安全資訊風險溝通表
- 公告含 nebivolol 成分藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜
- 公告含 nifedipine 成分藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜

2.國泰綜合醫院藥品異動 (112 年 10-12 月)

3.本院新藥介紹

- Rituximab, Biosimilar(Truxima ®)
- Fluticasone Furoate, Umeclidinium, and Vilanterol (Trelegy Ellipta® 184/55/22 mcg Inhalation Powder)

行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (112 年 10-12 月)

公告日期	標題
1121016	含 valproate 相關成分藥品安全資訊風險溝通表
1121110	Statin 類藥品安全資訊風險溝通表
1121117	含 topiramate 成分藥品安全資訊風險溝通表
1121127	含 baclofen 成分之口服劑型藥品安全資訊風險溝通表
1121127	公告含 nebivolol 成分藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜
1121208	公告含 nifedipine 成分藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜

含 valproate 相關成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要：

一、歐洲藥品管理局 EMA、瑞士 Swissmedic、英國 MHRA 於 2023 年 8 月陸續針對母親受孕時，父親正使用含 valproate 相關成分藥品，或父親前三個月曾使用該等成分藥品，可能增加其孩童發生神經發育障礙 (neurodevelopmental disorders) 之風險發布安全資訊。

1. Valproate 相關成分藥品被核准用於治療癲癇和/或雙向情緒障礙症。一項分析來自丹麥、瑞典、挪威等北歐國家之登記資料庫數據之回溯性觀察型研究初步結果顯示，相較於使用抗癲癇藥品 lamotrigine 或 levetiracetam，母親受孕時，父親正使用含 valproate 相關成分藥品，或父親前三個月曾使用該等成分藥品，可能增加其孩童（年齡範圍 0 至 11 歲）發生神經發育障礙之風險；然此研究具有幾項重大的研究結果解讀限制，且尚有錯誤的數據仍在重新分析中。
2. 瑞士 Swissmedic 已預防性修訂 valproate 相關成分藥品之仿單，於「警告及注意事項」、「懷孕、哺乳」等段落加刊前述風險之相關安全性資訊，並預計於仿單及病人用藥須知中新增加註育齡男性用藥之黑框警語。
3. 針對上述風險，歐洲藥品管理局 EMA 及英國 MHRA 已發布警訊，提醒男性病人不應在諮詢醫師前自行停藥，惟目前暫未採取其它風險管控措施，將待評估作業完成後再行公布。

二、醫療人員應注意事項：

1. 歐洲藥品管理局 EMA、瑞士 Swissmedic 及英國 MHRA 正在評估含 valproate 相關成分藥品相關數據，包括一項回溯性觀察型研究，初步結果顯示，相較於使用 lamotrigine 或 levetiracetam，母親受孕時，父親正使用含 valproate 相關成分藥品，或父親前三個月曾使用該等成分藥品，可能增加其孩童神經發育障礙的風險。
2. 此研究具有幾項重大的研究結果解讀限制，且尚有錯誤的數據仍在重新分析中，目前仍在進行全面性重新評估作業中，尚未有最終結論。
3. 建議對正在服用含 valproate 相關成分藥品的男性病人進行衛教，除非醫師建議否則不得自行停藥。
4. 女性於妊娠期間使用 valproate 相關成分藥品亦可能導致其孩童具有出生缺陷及神經發育障礙等重大傷害之風險，應持續遵循現行對於女性病人懷孕的預防性風險管理措施。

Statin 類藥品安全資訊風險溝通表

摘要：　一、2023/9/26 英國醫藥品管理局(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)發布使用 statin 類藥品（包含 atorvastatin、fluvastatin、lovastatin、pitavastatin、pravastatin、rosuvastatin、simvastatin 等成分之單/複方藥品）可能導致重症肌無力之發生或惡化相關風險之安全資訊。

1. 英國 MHRA 於 1995/6/14 至 2023/6/19 期間，共接獲 10 例疑似使用 statin 類藥品後發生重症肌無力之不良反應通報案例，通報的可疑藥品包含 simvastatin、atorvastatin 及 pravastatin，然相對於 statin 類藥品廣泛的使用，這類不良反應案例十分罕見。
2. 英國 MHRA 表示現有證據仍無法評斷不同 statin 成分、不同治療期間或不同藥品劑量對於發生重症肌無力風險之影響，亦無法得知在使用 statin 後新發生的重症肌無力屬於暫時性或永久性情形。
3. 近期一項歐洲醫藥管理局藥品安全監視與風險評估委員會(EMA-PRAC) 的評估報告，建議於 statin 類成分藥品仿單新增關於新發生之重症肌無力或既有重症肌無力惡化相關風險之警語。英國藥物安全監視專家諮詢委員會 (Pharmacovigilance Expert Advisory Committee, PEAG) 經評估後，同意 EMA-PRAC 評估報告之建議，建議英國 MHRA 將此新的風險資訊告知醫療人員及民眾。此外，重症肌無力管理國際共識指引 (International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis, 2020 年版本) 中，亦已提及 statin 類藥品可能罕見地導致重症肌無力之發生或惡化相關風險。
4. 英國 MHRA 現正更新所有 statin 類藥品仿單，將重症肌無力及眼肌型肌無力症增列為發生頻率未知之不良反應，並同時加刊新的警語。

二、醫療人員應注意事項：

1. 國際間曾有少數疑似使用 statin 類藥品後新發生重症肌無力、既有重症肌無力惡化或發生眼肌型肌無力症之案例報告。目前不良反應的發生頻率未知，但相對於 statin 類藥品廣泛的使用，這類案例十分罕見。
2. 從目前接獲的案例中可觀察到，多數個案在停用 statin 類藥品後恢復，但仍有少部分個案的症狀仍持續。另曾有個案於再次使用相同或另一種 statin 類藥品後症狀再復發的案例報告。
3. 請告知原先患有重症肌無力之病人於使用 statin 類藥品治療期間，應對於症狀惡化有所警覺，而疑似因使用 statin 類藥品後出現新發生重症肌無力的病人應轉介至神經專科，並評估此類病人用藥之臨床風險效益，必要時，停止 statin 治療。

含 topiramate 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要：　一、2023/9/1 歐洲醫藥管理局(EMA)之藥品安全監視與風險評估委員會(PRAC)發布安全警訊，說明懷孕期間使用 topiramate 成分藥品，可能增加其孩童神經發育障礙(neurodevelopmental disorders)之風險，並建議採取新的管控措施。

1. topiramate 成分藥品在歐盟被核准用於治療癲癇和預防偏頭痛。已知於懷孕期間使用 topiramate 會導致胎兒嚴重的先天畸形(birth defects)；目前歐盟限縮 topiramate 於懷孕期間不得用於預防偏頭痛，育齡女性使用 topiramate 時應採用有效的避孕措

施。

2. 經 EMA-PRAC 評估現有數據，包含近期的三項觀察性研究，其中兩項研究採用之數據大多數來自相同的資料庫，結果顯示相較於未使用抗癲癇藥品之具癲癇病史的母親，於懷孕期間服用 topiramate 治療癲癇者，其所生的孩童發生神經發育障礙之風險增為 2 至 3 倍，特別是自閉症類群障礙(autism spectrum disorder)、智能障礙(intellectual disability)及注意力缺陷過動症(attention deficit hyperactivity disorder)之風險。
3. EMA-PRAC 目前建議除非沒有其他合適的治療方式，否則懷孕期間不應使用 topiramate；另建議採取其他的風險管理措施，如藉由妊娠預防計劃(pregnancy prevention program) 以提醒育齡女性有關懷孕期間服用 topiramate 之風險，以及在用藥期間採取有效避孕措施之必要性，避免孩童在子宮內暴露 topiramate。
4. EMA 將更新含 topiramate 成分藥品仿單，以加強前述風險之警示及應採取的措施，另將提供醫療人員及病人有關懷孕期間使用 topiramate 風險之衛教資料，並於每個藥盒內附有病人的警示小卡以及在產品外包裝加註醒目的警語。

二、醫療人員應注意事項：

1. 已知懷孕婦女使用 topiramate 會導致嚴重的胎兒先天畸形及生長遲滯。最近的研究數據顯示，懷孕期間使用 topiramate 可能會增加兒童的神經發育障礙風險。故懷孕期間僅在預期利益超過對胎兒的可能傷害時，才能使用 topiramate。醫療專業人員應確認所有可能懷孕的病人充分了解懷孕期間服用 topiramate 之風險。
2. 對具生育能力的婦女進行治療與諮商時，處方醫師應權衡治療的效益與風險，並考慮採用替代的治療選擇。如果要在懷孕期間使用 topiramate，或病人在用藥期間懷孕，應告知病人胎兒可能面臨的風險。
3. 使用 topiramate 於育齡女性之治療，建議由具癲癇或偏頭痛治療經驗的醫師進行起始治療與監督。

含 baclofen 成分之口服劑型藥品安全資訊風險溝通表

摘要：　一、2023/10/19 澳洲藥物管理局（TGA）發布警訊，應對使用含 baclofen 成分藥品可能導致病人有自殺意念或自殺相關不良反應之風險保持警覺。

1. 含 baclofen 成分藥品於澳洲核准之適應症為「抑制由多發性硬化症、脊髓損傷導致四肢僵硬或膀胱功能障礙引起之肌肉痙攣」；惟處方醫師可能於適應症外的情況使用該藥品。
2. 澳洲 TGA 經評估近期接獲使用該藥品之兩件死亡案例，發現適應症外使用高劑量 baclofen 治療酒精使用障礙(alcohol use disorder)時，可能使病人發生自殺之風險增加。
3. 澳洲 TGA 已更新含 baclofen 成分之口服劑型藥品仿單及用藥須知，修訂身心及神經系統疾病之警語內容，包括新增：曾接獲使用 baclofen 的病人發生自殺或與自殺相關事件，尤其用於酒精使用障礙、身心症、思覺失調症、憂鬱症/躁症/瞻妄、曾有自殺意念或藥品濫用史之病人，可能使自殺風險增加；亦曾發生誤用、濫用、藥物依賴之案例；建議醫療人員應密切監測等。澳洲仿單已加註 baclofen 最佳的療效劑量範圍為每日 30 至 75 毫克，但有些住院病人之每日劑量可能需要達 100 毫克。
4. 澳洲 TGA 此次安全資訊僅針對含 baclofen 成分口服劑型藥品，不包括脊髓腔內注射使用之含 baclofen 成分藥品。

二、醫療人員應注意事項：

1.國外曾接獲使用 baclofen 的病人發生自殺或與自殺相關事件，以及誤用、濫用、藥

物依賴之案例，應密切注意及謹慎用於酒精使用障礙、身心症、思覺失調症、憂鬱症/躁症/瞻妄、曾有自殺意念或藥品濫用史的病人。

2.請提醒病人及照護者須持續注意，倘用藥期間發生臨床症狀惡化、自殺行為或意念、行為異常變化等，應立即尋求醫療協助。

3.若使用高劑量 baclofen，可能使發生自殺相關之風險增加，應密切注意病人之情形。

公告含 nebivolol 成分藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜

摘要： 含 nebivolol 成分藥品之中文仿單修訂如下：

1. 肝臟疾病相關使用禁忌之敘述，修訂為「嚴重肝功能不全 (Child-Pugh Class C)」。
2. 「用法用量」段落加刊中度肝功能不全病人之初始劑量調整內容。
3. 「藥物動力學特性」段落刊載肝功能不全病人之試驗結果及相關藥物動力學數據等相關安全性資訊。

公告含 nifediine 成分藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜

摘要： 一、含 nifedipine 成分藥品短效劑型之中文仿單修訂如下：

1. 限縮適應症為「狹心症(心絞痛)：包括血管痙攣性心絞痛、慢性穩定型心絞痛。高血壓：使用 nifedipine 短效劑型治療高血壓，可能會發生血壓驟降、反射性心搏加速而引起心血管併發症。僅在無其他適合療法時，才可使用 nifedipine 短效劑型治療高血壓，且不建議舌下投予 nifedipine 膠囊。」。
2. 「警語及注意事項」處加刊本藥品治療高血壓可能會引起心血管併發症、不建議以舌下方式投予本藥品、懷孕與哺乳婦女等族群，經醫師評估其風險效益後才可考慮使用本藥品等安全性資訊。
3. 「副作用/不良反應」處加刊本藥品用於治療高血壓急症曾發生腦部血流障礙之案例等安全性資訊，並刪除孕婦及可能懷孕之婦女禁用之資訊。

二、含 nifedipine 成分藥品持續性藥效劑型之中文仿單修訂如下:

1. 限縮適應症為「狹心症(心絞痛)：包括血管痙攣性心絞痛、慢性穩定型心絞痛。高血壓。」。
2. 「警語及注意事項」處加刊懷孕與哺乳婦女等族群，經醫師評估其風險效益後才可考慮使用本藥品等安全性資訊，並刪除孕婦及可能懷孕之婦女禁用之資訊。

國泰綜合醫院藥品異動 (112 年 10-12 月)

一、新進品項(依時間序)

項次	學名	商品名	適應症
1	Crisaborole 20mg/g	Staquis® Tube	適用於患有輕度至中度異位性皮膚炎的成人及 3 個月大以上兒科病人的外用治療。
2	Fremanezumab 225mg/1.5ml	Ajovy® Inj	預防成人偏頭痛。
3	Cladribine 10mg	Mavenclad® Tab	適用於治療成年病人的復發型多發性硬化症(臨床上有發作，且前二年有二次復發者) 。
4	Oseltamivir oral suspension 6mg/ml (疾管署公費)	Oseltamivir ® Susp (疾管署公費)	成人和兒童(包含足月新生兒)的流行性感冒之治療。成人和 1 歲以上兒童的流行性感冒之預防。
5	Pneumococcal vaccine PCV13 (中央公費-長者)	Prevenar® Inj (中央公費-長者)	中央公費長者 13 價肺炎鏈球菌疫苗，適用於 65 歲以上符合疾管署公費接種條件者。
6	Trichloroacetic acid 50%	Trichloroacetic acid® Btl	51 次藥委新進專案製造品項。

二、換廠、換規格、換劑型品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Hypromellose	Artelac® Eye Drops	原品項 Tears naturale®於 112.11.01 取消健保給付，藥委會決議以不同成分、不同廠、有健保給付之產品取代。
2	Azithromycin susp 40mg/ml	Azithrom® Powder for oral suspension	原品項 Zithromax® susp 供貨不穩，藥委會決議以同成分、同含量規格產品暫代。
3	Clindamycin 1%	Kolincin® Gel	原品項 Cleocin T® gel 缺貨，藥委會決議以同成分含量、不同規格、不同廠產品暫代。
4	Rifampicin 300mg/ Isoniazid 150mg	Rina® Cap	原品項 Rifinah®停產且藥證於 112.11.15 到期，藥委會決議以不同規格、不同廠產品替代。
5	Chlorzoxazone 250mg/Acetaminophen 300mg	Sketa® Cap	原品項 Ancogen® tab 缺貨，藥委會決議以同成分、同含量、不同廠產品暫代。
6	Dexmedetomidine	Dexmedetomidine® EVER PHARMA® Inj	原品項 Precedex®缺貨，藥委會決議以同成分規格、不同廠產品暫代。
7	Nicotine 2mg	Nicotinell® Chewing gum	原品項 Nicorette® Freshmint medicated chewing-gum 2mg 缺貨，藥委會決議以同成分、同含量、不同廠

項次	學名	商品名	說明
			產品暫代。
8	Ganciclovir 500mg	Gancicure Lyo® Inj	原品項 Cymevene®缺貨，藥委會決議以同成分、同含量、不同廠產品暫代。
9	Tetanus Toxoid 0.5ml	Adsorbed Tetanus Vaccine B.P. ® Amp	Tetanus Toxoid(專案進口 Adsorbed Tetanus Vaccine BIO-TT)恢復以有藥證之品項 Adsorbed Tetanus Vaccine B.P. 0.5ml 供貨。
10	Clomiphene 50mg	Clomiphene ® capsule	原供應廠產品【Clomiphene 50mg 喜妊錠】缺貨，藥委會決議以同成分、同含量、不同廠產品【Clomiphene Capsule 50mg 可洛米分膠囊】暫代。

新藥介紹：Rituximab, Biosimilar (Truxima®)

新竹國泰 藥劑科 黃詩媛/黃婉婷 藥師

一、前言

Truxima®是 Rituximab 的第一個生物相似藥，臨床療效與不良反應以原藥廠的試驗為主。其核可的適應症有：非何杰金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL)、慢性淋巴性白血病(Chronic lymphocytic leukemia, CLL)、類風濕性關節炎、(Rheumatoid arthritis,RA)、肉芽腫性血管炎(Granulomatosis with Polyangiitis, GPA)和顯微多發性血管炎(Microscopic Polyangiitis, MPA)，以及尋常性天疱瘡(Pemphigus Vulgaris, PV)等 5 種[1.2]。

本文將介紹本院新進的生物相似藥品 Rituximab, Biosimilar (Truxima®)。

二、成份

本藥品為濃縮輸注液，外觀呈透明、無色液體，內含 Rituximab 成份 500 mg，每毫升濃縮液含 Rituximab 10 mg，商品名為 Truxima®，中文藥名為妥利希瑪®[1]。

三、治療用途

Truxima®用於非何杰金氏淋巴瘤(NHL)病人，於以下幾種條件時可使用，分別為：(1)復發或對化學療法有抗性之低惡度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤，(2)併用 CVP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone)化學療法，用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型)B 細胞非何杰金氏淋巴瘤，(3)併用 CHOP (Rituximab、Cyclophosphamide、Doxorubicin、Vincristine、Prednisolone）或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性的瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤，(4)濾泡性淋巴瘤病人對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。

對於慢性淋巴球性白血病(CLL)的病人，Truxima® 與 Fludarabine 及 Cyclophosphamide 併用，可做為 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病的病人第一線用藥；若與化學療法併用，可做為復發/頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病人的治療用藥。

用於類風濕性關節炎(RA)病人，主要包含兩種條件，兩者皆需與 Methotrexate 併用，第一種情況是需曾接受一種(含)以上之腫瘤壞死因子(TNF)抑制療法但效果不彰或無法耐受的活動性類風濕性關節炎成人；另一種情況是經 X 光檢查已證實可減緩關節結構受損的進展[4]。

成人之肉芽腫性血管炎(GPA) 與顯微多發性血管炎(MPA)，以及中度至重度的尋常性天疱瘡(PV)也可使用 Truxima®，這三種適應症皆需併用葡萄糖皮質素(Glucocorticoids)[4.5]。

四、作用機轉

Rituximab 是嫁接(chimeric)的鼠/人類單株抗體，與位於 pre B 及成熟 B 淋巴細胞的抗原 CD20 結合，啟動免疫反應促成 B 細胞的溶解。細胞溶解可能透過補體依賴的細胞毒殺作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)、抗體依賴的細胞毒殺作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)及誘導細胞凋亡(apoptosis)。另外，原開發廠之體外研究顯示，Rituximab 可使對有些化學治療劑的細胞毒殺作用產生抗藥性的人類 B 細胞淋巴瘤株變敏感[1.2]。

五、藥物動力學

針對不同的適應症，藥物的吸收與排除時間也有所不同：(1)用於非何杰金氏淋巴瘤，約第三週開始發揮療效，可直至六至九個月，半衰期 6 至 52 天；最高血中濃度從第一次輸注後的平均 243 μg/ml(16-582 μg/ml)，升高到第八次輸注後的 550 μg/ml(171-1177 μg/ml)。(2)用於慢性淋巴球性白血病的半衰期約為 14 至 62 天；在第五次投予 500 mg/m2 劑量後，最高血中濃度平均為 408 μg/ml(97-764 μg/ml)。(3)用於類風濕性關節炎，約第二週開始發揮療效，至少可作用六個月，半衰期 5 至 78 天、平均廓清率(CrCl)0.335 L/day，分佈體積(Vd)則約 3.1 L。(4)用於肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管，兩次輸注之後可開始發揮療效；半衰期 11 至 52 天、平均廓清率(CrCl)為 0.312 L/day，分佈體積(Vd)為 4.50 L。尋常性天疱瘡的半衰期則約 22 天[2]。

六、劑量及用法

肉芽腫性血管炎、顯微多發性血管炎，和低惡度或濾泡性非何杰金氏淋巴瘤起始治療的 Truxima®單一療法，建議劑量皆為 375 mg/平方公尺(m^2)體表面積(BSA)，每週一劑，共四週。

當 Truxima®與 CVP 化學療法併用治療非何杰金氏淋巴瘤時，建議劑量為每個週期 375 mg/ m^2，在靜脈注射 CVP 的葡萄糖皮質素之後，僅需在每一個化療週期的第一天給予，共進行 8 個週期(21 天/週期)。

用於慢性淋巴球性白血病，於第一個治療週期的第 1 天投予 375 mg/ m^2，接著於後續各個治療週期的第 1 天投予 500 mg/ m^2，每 28 天為一週期，共需進行 6 個週期，應於 Truxima®輸注之後再施行化學療法。

用於類風濕性關節炎與尋常性天疱瘡，起始劑量為 1g，每 2 週一次，共 2 劑。類風濕性關節炎的維持劑量為 1g，每 2 週一次，打完 2 劑後可改為每 24 週給藥一次，尋常性天疱瘡的維持劑量同樣為每 2 週一次 1g，不過在第 12 個月後才可改為每次 500 mg，每 24 週一次。兩者皆可依臨床評估調整用藥，但不得早於 16 週/次[1,2]。

七、懷孕與授乳

已知免疫球蛋白 IgG 會穿過胎盤屏障。目前尚無足夠且控制良好的孕婦研究資料，不過在懷孕期間接觸過 Rituximab 之母親所生下的嬰兒中，曾有一些發生暫時性 B 細胞耗竭及淋巴球減少症的報告。因此除非可能的效益超過潛在的風險，否則不可對孕婦投予 Truxima®[1]。

對於侵襲性淋巴瘤病人，可以在妊娠中期和晚期給予 Rituximab，但應避免在預計分娩後 3 週內使用。治療期間以及最後一次服用 Rituximab 後 6 個月內不建議母乳哺育[2]。

八、臨床治療地位

Rituximab 和其他用於相同適應症的藥品做比較，在低惡度或濾泡性非何杰金氏淋巴瘤的病人，Rituximab 能作為復發或常規化療難治性的單一治療。對於先前未經治療的病人，也可與第一線化療 CVP 合併使用。當合併使用後，完全或部分緩解的患者，可使用 Rituximab 作為單一藥物維持治療。CHOP 添加 Rituximab (R-CHOP)作為一線治療，可顯著改善 2 年總生存率(OS)和無事件生存率(EFS)。先前未經治療的瀰漫性大 B 細胞、CD 20 陽性 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤病人，Rituximab 可與 CHOP 或其他 Anthracycline 的化療藥合併使用。Rituximab 添加治療與單獨 Anthracycline 類藥物治療相比，可顯著改善 3 年 EFS、OS 和無惡化存活期(PFS)。在 ACVBP 中添加 Rituximab 作為一線治療，也可顯著改善 66 歲以下患者的 3 年 EFS 和 PFS[2,3]。

與 Cyclophosphamide(FC)相比，用於慢性淋巴球性白血病，Rituximab 合併 Fludarabine、Cyclophosphamide(FCR) 可顯著改善慢性淋巴球性白血病患者晚期無惡化存活期、總存

活期、總緩解率(ORR)和完全緩解(CR)。

和 Cyclophosphamide/azathioprine 相比，用於肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎，Rituximab 合併類固醇治療，在 6、12 和 18 個月時保持完全緩解的比例較高，且可顯著提高 60 個月時的無復發生存率。

除此之外，在健保規範中，Riuximab 用於類風濕性關節炎與尋常性天疱瘡也有一些給付限制。類風濕性關節炎之成人治療，需經過事前審查，使用 DAS28 評估，且必需曾接受抗腫瘤壞死因子(Etanercept、Adalimumab 或 Golimumab)治療失敗，同時需與 MTX 併用(過敏或無法使用者除外)。尋常性天疱瘡則必須用於治療中度至重度尋常性天疱瘡的成人病人，且與葡萄糖皮質素併用，由 PDAI 指數評估且 Prednisolone 連續治療 6 週仍未能控制疾病者。

九、臨床研究

Rituximab 是能與 CD20 結合的單株抗體，用於多種與免疫失調相關的疾病，Truxima® 生物相似藥也能發揮與原廠藥相似的功效，可作為臨床上的另一種選擇，並降低醫療成本。

Truxima®在臨床開發過程中，對於低惡度或濾泡性非何杰金氏淋巴瘤、風濕性關節炎患者進行了三期隨機對照試驗，使用 TNF inhibitor 效果不佳的 RA 病人，改用此藥與 Methotrexate 併用，對比原藥廠(歐洲的 MabThera®、美洲的 Rituxan®)與 Methotrexate 併用，在 48 週的治療期間內，療效、藥物動力學、免疫原性和安全性皆相似。在 48 週至 72 週的治療，有一項試驗是由原藥廠轉換為 Truxima®，其療效、免疫原性和安全性，相較於另外三組：MabThera®持續使用 72 週、Rituxan®持續使用 72 週、Truxima®持續使用 72 週，沒有顯著差異[6]。

Truxima®用於非何杰金氏淋巴瘤，依據 Rituximab 原開發藥廠的樞紐數據實驗-一項開放性、多中心三期試驗，針對有復發性或難治性、低度或濾泡性 B 細胞 NHL 的患者進行研究，這些患者每週靜脈輸注 375 mg/m^2 Rituximab，共 4 劑。排除腫瘤塊> 10 cm 或週邊血中淋巴球> 5000/μL 的患者，64% (25/39) 得到緩解，ORR 為 48%、CRR 6%，估計疾病發展到惡化時間(Time to progression，TTP) 的中位數為 13 個月。

根據 M39021 藥品試驗數據，用於先前未經治療的低度或濾泡性之 CD20 陽性的 B 細胞 NHL：一項開放性、多中心三期隨機對照試驗，將 322 名先前未經治療的濾泡性 NHL 患者 1:1 隨機分配到兩組，接受最多 8 個為期 3 週的單獨 CVP 化療，與每個週期第 1 天合併使用 Rituximab 375 mg/m^2 (R -CVP)。結果顯示中位數反應時間分別為 14.7 個月、33.6 個月，PFS 分別為 1.4 年、2.4 年[1]。

十、藥物安全性

在原開發藥廠臨床試驗使用 Rituximab 的病人當中，特定嚴重藥物不良反應包含：(1)輸注反應、(2)腫瘤溶解症候群(TLS)、(3)嚴重黏膜皮膚反應、(4)B 型肝炎病毒(HBV)再活化，以及(5)進行性多發性腦白質病。慢性淋巴球性白血病與被套細胞淋巴瘤的病人是特別容易發生輸注反應的病人，通常在第一次輸注 Rituximab 後 30 分鐘至 2 小時內出現，因此在第一次靜脈輸注期間必須嚴密監測，並降低靜脈輸注速率，也應考慮 TLS 預防治療。此外，在開始治療前，所有病人皆應檢測 HBsAg 及 anti-HBc，並進行 HBV 感染之篩檢。對於有感染過 HBV 的病人應進行 HBV 監測及考慮抗病毒治療。而治療 NHL 和 CLL 病人在出現神經症狀時，應考慮發生多發性腦白質病的可能性。若出現嚴重黏膜皮膚反應、B 型肝炎病毒(HBV)再活化的病人，應立即停止使用 Rituximab[1]。

根據原開發廠的臨床試驗及上市後研究數據，以下是在原開發廠藥品之臨床試驗中接受 Rituximab 單一療法 (N=356) 或以 Rituximab 進行維持治療(N=671)之低惡度或濾泡淋巴瘤病人中的藥物不良反應，包含：搔癢（約 14%）、噁心 (23%)、貧血（約 35%）、淋巴球減少症（48%）、疲倦（26%）、頭痛（19%）、發燒（53%）、發抖（33%），較嚴重

則可能心臟休克、低血壓(10%)、貧血 (3%)、白血球減少症 (4%)、淋巴球減少 (40%)、嗜中性白血球減少症(約 6%)、全血球減少症、血小板減少症(2%)、支氣管痙攣(8%)、肺部毒性(18%)、血管性水腫(11%)、傳染病(19%~37%)。若醫師評估可繼續進行治療者，可搭配使用藥物緩解症狀[1,2]。

風險溝通表方面，Rituximab 因其抑制 B 淋巴細胞表面 CD20 抗原使 B 細胞凋亡，可能增加病人發生 COVID-19 重症風險並延長感染時程，食藥署在 2022 年 5 月已發佈風險溝通表[7]。

十一、院內同類藥比較

相較於院內其他的單株抗體藥物，Rituximab 可用於許多適應症，而機轉相似的 Obinutuzumab (Gazyva®)，是新一代抗 CD20 單株抗體，克服 Rituximab 的抗藥性問題，並可更有效地誘導抗體依賴性細胞毒性(ADCC)與抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。但在臨床上需要使用的累積劑量較 Rituximab 多、較多不良反應，價格也較昂貴。因此，Obinutuzumab 適用於(1)與 Chlorambucil 併用、先前未曾接受過治療，且具有共併症而不適合接受含 Fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病人；(2)先前未曾接受過治療的濾泡性淋巴瘤(FL)患者，可與化療藥物併用作為誘導治療，並續以 Gazyva®單藥維持治療；(3)曾接受含 Rituximab 治療無效或復發的濾泡性淋巴瘤(FL)患者，也可以 Gazyva®併用 Bendamustine 維持治療[8]。

本院已有 Riuximab 成分藥品─Mabthera®，兩者皆為 500 mg/vial，Truxima®作為生物相似藥品，作用機轉、衛福部核可的適應症與用法，皆與 Mabthera®相同。而療效、安全性、品質與參考藥品 Mabthera®皆無臨床上有意義的差異，因此可做為治療的另一種選擇，讓需要自費使用 Rituximab 治療的患者，多一種用藥選擇的機會，減輕病人經濟上的負擔，並享有相同品質、療效及安全的用藥保障[6,9]。

十二、結語

Rituximab 原廠藥物在國內已有多種許可的適應症，生物相似藥品的出現，可能對於已對原 Rituximab 藥物無效的病人發揮療效，亦能作為較經濟的選擇。

十三、參考文獻

1. 廠商資料：Truxima(R), Rituximab inj. Celltrion, 韓國, 2019.
2. Rituximab-abbs. In: Truxima® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: http://www.micromedexsolutions.com/ (cited: 11/11/2023).
3. Freedman AS. Initial treatment of limited stage diffuse large B cell lymphoma. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021. Retrieved from http://www.uptodate.com/contents/search / (cited: 11/18/2023).
4. Merkel PA. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Induction and maintenance therapy. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023. Retrieved from http://www.uptodate.com/contents/search / (cited: 11/18/2023).
5. Hertl M. Initial management of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023. Retrieved from http://www.uptodate.com/contents/search / (cited: 11/18/2023).
6. Choi D, Lee S, Kim S, & Yoon S. A

Developer's Perspective on Clinical Evidence and Benefits for Rituximab Biosimilar Uptake, with a Focus on CT-P10. Clin Drug Investig 2022; 42: 285-300.

7. TFDA:含 Rituximab 成分藥品安全資訊風險溝通表. Taiwan Food and Drug Administration. Available from URL: https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571. As accessed December 14, 2023.

8. Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. Br J Haematol 2018; 1: 29-45.

9. Ogura M, Sancho JM, Cho SG et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 in comparison with rituximab in patients with previously untreated low-tumour-burden follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. Lancet Haematol 2018, 5(11): e543-e553.

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