



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 11, No. 05

發行人：簡守信 總編輯：陳綺華 執行編輯：藥學部臨床藥學科
電話：(04) 36060666-4029 傳真：(04) 25362258
◆ 2020年10月號【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：偏頭痛藥物治療 -CGRP 受體的單株抗體.....	p.02
全民健保藥品給付相關規定異動.....	p.07

家庭藥師
Family Pharmacist



偏頭痛藥物治療 -CGRP 受體的單株抗體

洪昕岑 藥師 撰稿

前言

偏頭痛 (Migraine) 是一種神經異常，對生活造成很多的影響，常見的症狀像是對聲音和光線敏感、皮膚的異常疼痛、認知功能障礙...等現象，最令多數人困擾的症狀是暈眩、噁心和嘔吐。

國際頭痛疾病可概分為兩大類型，原發性頭痛和次發性頭痛。原發性頭痛的原因大多不明確，沒有明顯腦部病變，如偏頭痛與緊縮型頭痛，由於內在（例如：荷爾蒙變化、情緒、壓力...等）或外在（例如：氣候、溫度、作息...等）因素，被刺激引發發炎和後續一連串的疼痛反應；次發性頭痛是指有其他原因造成的頭痛，包括外傷性頭痛、顱神經痛和中樞型顏面痛、藥物引起或戒斷後導致之頭痛、精神疾患之頭痛等。偏頭痛以每個月發生次數來做分類，若每月發生次數大於 15 次，屬於慢性偏頭痛 (Chronic Migraine)；小於 15 次屬於陣發性偏頭痛 (Episodic migraine)，而陣發性偏頭痛又可以依照發生前有无預兆來做區分^[1]。

大部分發作是一側太陽穴，但是約 30% 的人發作也可能是兩側。反覆的頭痛且每次疼痛發作可持續 4 到 72 小時。偏頭痛患者時常描述像是搏動式的疼痛。有些患者在發作時會有躁動不安的情形。偏頭痛的發作可能原因來自食物、外來壓力、婦女月經週期或社會環境變化而引發。偏頭痛患者大約占總人口的 10-15%，不分性別都可能發生偏頭痛，男生和女性分別約 4.5% 和 14.4%。女性占偏頭痛患者的比例較多，可能原因是女性每月荷爾蒙週期性變化所引發^{[2] [3]}。

偶發性偏頭痛在全球各地有不同的好發率，根據各國研究，法國的好發率約 7.9%，在印度的 Karnataka 省的民眾偏頭痛好發率可高達 25.2%。慢性偏頭痛在印度的 Karnataka 省好發率約 1.2%，在巴西則是好發率高達 6.1%。另外，以兒童 (18 歲以下) 而言，偶發性偏頭痛的好發率相對較低，但也有 9.2%-10.6%。偏頭痛的病人每年會因偏頭痛而無法工作的天數是 3.2-89.2 天，平均每年不能工作的天數為 10.2 天。多數的不能工作不是以曠職來計算，而是出席卻因偏頭痛卻無法工作。另外，有研究表示偏頭痛病人一年平均曠職 4.4 天，但是額外有因為偏頭痛發生而降低工作效率則有 11.4 天^[4]。

偏頭痛對生活造成各方面的影響，包括工作、家庭，甚至經濟負擔，連偏頭痛沒發作時的生活，都會有一定程度的影響。良好的控制偏頭痛，不僅是改善身體健康，更是提升生活品質。



治療

根據發作的頻率，藥物區分為頭痛發作時使用和預防性使用。急性偏頭痛的治療目標在於停止頭痛或至少停止頭痛的進展，常用的治療藥物有 NSAIDs、麥角鹼衍生物（如 ergotamine、dihydroergotamine）和 triptans 類藥物。預防性藥物的治療目標在於減少因偏頭痛所引起的不適感、增加急性緩解藥物使用的有效性、降低急性發作的次數、及喪失工作能力所造成之損失，其藥物可分為 β -阻斷劑、三環抗憂鬱劑、抗癲癇藥物、鈣離子阻斷劑（如 flunarizine）等藥物^[5]。衛福部在 2017 年 5 月核准慢性偏頭痛患者使用肉毒桿菌 onabotulinumtoxinA(BOTOX) 來進行治療^[2]。但這些療法目前存在副作用大、療效不足和患者順從性不佳等方面的問題，有部分患者因副作用而中止治療。

適應症與機轉

偏頭痛發生時，當三叉神經釋出大量降鈣素基因相關勝肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP)，傳遞到不同的 CGRP 受體而有不同的反應。傳遞到血管上的受體會造成 cAMP 增加、血管擴張；傳遞到肥大細胞上的受體會造成去顆粒化導致神經源性炎症；CGRP 接到腦幹上受體會讓突觸後神經元高度活躍，造成疼痛信號傳遞到腦部^[6]。

與 CGRP 機轉相關的藥物可分成三類：

1. 拮抗 CGRP 受體的單株抗體：Erenumab (預防偏頭痛的發生)
2. 拮抗 CGRP 的單株抗體：Eptinezumab、Fremanezumab、Galcanezumab(預防偏頭痛的發生)。
3. 小分子 CGRP 受體拮抗劑：Gepants(用於嚴重偏頭痛的緩解)。

注射部位的反應（如注射部位疼痛、注射部位紅斑和注射部位搔癢）是最常見的不良反應。

Erenumab

2018 年 5 月成為第一種獲美國 FDA 批准用於預防偏頭痛也是唯一作用在 CGRP 受體的單株抗體，每月一次 70 mg 皮下注射（如果需要，劑量可以增加至 140mg）。也曾報導過有時會引起嚴重併發症的高血壓，Erenumab 治療的患者應監測血壓的變化。

在 955 例的成年人陣發性偏頭痛安慰劑對照試驗中，將受試者按 1:1:1 的比例隨機分配至皮下注射 Erenumab 70 mg、Erenumab 140 mg 或安慰劑，持續 24 週的治療。試驗前受試者每月平均偏頭痛天數為 8.3 天。在第 4 到 6 個月，試驗組 70mg 組每月平均偏頭痛天數減少 3.2 天，140mg 組偏頭痛天數減少 3.7 天，安慰劑組減少 1.8 天。最常見的不良事件是上呼吸道感染、鼻咽炎和鼻竇炎。不良事件發生率試驗組與安慰劑組相似。

另一個在 246 例以前對 2 至 4 種偏頭痛預防性藥物治療效果不佳或是不能忍受藥物副作用的病患試驗，隨機 1:1 分成 2 組，每四週皮下注射 Erenumab 140 mg 或安慰劑。於



第 12 週接受 Erenumab 治療的患者中有 36 位 (30.3%) 平均每月偏頭痛天數比基線減少 $\geq 50\%$ ，相比之下安慰劑組只有 17 位 (13.7%) 患者達到目標^{[7] [8]}。

Galcanezumab

美國 FDA 在 2018 年 9 月獲准用於預防偏頭痛，並在 2019 年 6 月核准用於治療復發性叢集性頭痛。治療始於 240mg 的起始劑量，然後維持劑量為每月一次 120mg，皮下注射在上臂，大腿或臀部。

858 例陣發性偏頭痛患者按 1 : 1 : 2 的比例隨機分配至每月皮下注射 Galcanezumab 120 mg、240 mg 或安慰劑。在六個月時，Galcanezumab 120 mg 與 240 mg 組每月偏頭痛平均天數分別減少了 4.7 和 4.6 天，而安慰劑組為 2.8 天^[9]。

Fremanezumab

美國 FDA 在 2018 年 9 月核准用於預防偏頭痛。可選擇 225 mg QM 或 675 mg Q3M 皮下注射兩種劑量配方。

一項試驗以 1 : 1 : 1 的比例將 875 名陣發性偏頭痛的成年人隨機分配至 Fremanezumab 225 mg QM，持續三個月、675 mg Q3M 和安慰劑組。在三個月時，Fremanezumab 225 mg QM 組的每月偏頭痛與安慰劑組相比，平均天數減少了 1.5 天，而 675 mg Q3M 組的平均偏頭痛天數減少了 1.3 天。每月偏頭痛天數減少 $\geq 50\%$ 的患者比例為 225 mg QM 組的 48%，675 mg Q3M 組的 44%，而安慰劑組為 28%^{[10] [11]}。

Eptinezumab

美國 FDA 在 2020 年 2 月核准用於預防偏頭痛治療。是另外一種能與 CGRP 結合的單株抗體，每 3 個月 100 mg 在 30 分鐘內靜脈輸注。

第三期隨機臨床試驗 (PROMISE-1)，以 1 : 1 : 1 : 1 的比例隨機分配 888 名患者，分別接受單次靜脈注射 Eptinezumab 30mg、100mg、300mg 或安慰劑組。在第 9-12 週期間，Eptinezumab 組的偏頭痛天數對比安慰劑組相對減少；30 mg 組減少 4 天，100 mg 組減少 3.9 天，300 mg 組減少 4.3 天，安慰劑組減少 3.2 天。此外，100 mg 和 300 mg Eptinezumab 組的更多患者偏頭痛天數減少 $\geq 50\%$ (50% 和 56%，而安慰劑組為 38%)。另一項第二期隨機臨床試驗 (PROMISE-2) 評估 Eptinezumab 100 mg 和 Eptinezumab 300 mg 組相比，平均每月偏頭痛天數減少了約 8 天，而安慰劑組為約 6 天^{[12] [13] [14]}



CGRP 拮抗劑藥物比較

	Eptinezumab	Fremanezumab	Galcanezumab
商品名	Alder	Ajovy	Emgality
Indication	預防性治療成人偏頭痛		
IgG Class	IgG1	IgG4	IgG2
給藥方式	IV	SC	SC
頻次與劑量	100mg /IV/3 個月	225mg/SC/ 月 675mg/SC/ 3 個月	Loading:240mg Maintain: 120mg/ 月
FDA approved	YES(2020/02)	YES(2018/09)	YES(2018/09)

結語

以目前 CGRP 單株抗體的研究結果顯示 CGRP 單株抗體效果明確且副作用也相對少，對於傳統治療效果不彰的病人是一大福音。不過考慮到懷孕期間降低 CGRP 作用的潛在風險，建議避免對懷孕或可能懷孕的婦女使用 CGRP 類藥物；另外在特定族群（例如，懷孕和哺乳期的婦女，老年人和兒童）中也應避免，因為目前幾乎沒有證據指示這類藥品對特定族群的安全性。CGRP 單株抗體是一種新興藥品，雖然目前效果明確但是關於此類藥物的長期安全性，需要更多數據。

美國 FDA 在 2019 年 12 月通過了第一個口服 Gepant 類藥物：ubrogepant (UBRELVY)，在 2020 年 02 月通過了第二個藥物：Rimegepant (Nurtec ODT)^[1]。在偏頭痛的急性期，除了 Triptan 類，希望在不久的將來，會有 Gepants 類上市，讓受偏頭痛所苦的病人可以多一項選擇。雖然偏頭痛的發作沒有立即性命危險，卻對工作、生活造成的不容忽視的損失。CGRP 類藥物跟目前市場上有的傳統療法比起來貴上許多，但是如果能有有效的讓偏頭痛病人的症狀緩解，那麼就有存在的價值，也希望有未來能有效果明確又經濟實惠的治療問世。

參考文獻

- 1.2018 American Headache Society -The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice
2. 台灣頭痛學會，偏頭痛急性發作和預防性藥物治療準則
- 3.Wang SJ, et al. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: a population-based survey. Cephalalgia 2000;20:566-572.
4. 葉巨耕，偏頭痛對生活造成的影響，醫學觀點。2019.11.08
5. 臺大醫院成人偏頭痛的藥物治療簡介
- 6.Springer Nature Switzerland AG 2019 S.D.Brain,P.Geppetti (eds.), Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Mechanisms, HandbookofExperimental Pharmacology 255,https://doi.org/10.1007/164_2018_201.
- 7.Jain S, Yuan H, Spare N, et al: Erenumab in the treatment of migraine. Pain Manag. 2018; 8(6):415-426.



8. Goadsby PJ, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *NEngl J Med.* 2017;377(22):2123.
9. Stauffer VL, et al. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(9):1080
10. AJOVY® Package insert
11. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine. *JAMA* May 15, 2018 Vol. 319, NO 19.
12. Dodick D, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia.* 2019; 39:1075-1085.
13. Ashina M, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020; 19:333102420905132
14. Dodick D, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia.* 2019; 39:1075-1085.



全民健保藥品給付相關規定異動(109年08月)

修正後給付規定

公告主旨：自 109 年 08 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Lenvatinib (Lenvima)

Liraglutide (Victoza)、dulaglutide (Trulicity)

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、 Lenvatinib (Lenvima)

1. 用於放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性 (progressive) 分化型甲狀腺癌 (RAI-R DTC)：

(1)、需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。

(2)、[Lenvatinib 與 sorafenib 不得合併使用。](#)

2. 晚期肝細胞癌部分：

(1)、轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：

I. 肝外轉移 (遠端轉移或肝外淋巴結侵犯)。

II. 大血管侵犯 (腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左 / 右靜脈第一或第二分支)。

III. 經導管動脈化學藥物栓塞治療 (Transcatheter arterial chemo embolization, T.A.C.E.) 失敗者，需提供患者於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療之記錄。

(2)、需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 3 個月為限，之後每 2 個月評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。



(3)、Lenvatinib 與 sorafenib 僅得擇一使用，不得互換；且 lenvatinib 治療失敗後，不得申請使用 Stivarga 或 Opdivo。

激素及影響內分泌機轉藥物 Hormones & drugs affecting hormonal mechanism

一、Liraglutide (Victoza)、dulaglutide (Trulicity)、lixisenatide (Lyxumia)

1. -4.(略)

5. [109年5月1日前已依生效前之給付規定使用本類藥物之病人，得繼續使用原藥物至醫師更新其處方內容](#)



全民健保藥品給付相關規定異動(109年09月)

修正後給付規定

公告主旨：自 109 年 09 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Adalimumab (Humira)

Nintedanib (Ofev) ; pirfenidone (Pirespa)

免疫製劑 Immunologic agents

一、[Adalimumab \(Humira \) 用於小兒葡萄膜炎治療部分](#)

1. [限使用於 2-17 歲小兒非感染性葡萄膜炎患者。](#)
2. [限具有眼科專科、風濕病專科醫師證書之內科、或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之醫師處方。](#)
3. [需事前審查核准後使用。](#)
 - (1)、[申報時需檢附 methotrexate 使用的劑量、治療時間、副作用、及前房發炎細胞的病情描述。](#)
 - (2)、[每 24 週需再申請一次；需描述使用 adalimumab 後的療效、副作用或併發症。](#)
4. [需同時符合下述 \(1\)\(2\) 兩項條件者方可使用。](#)
 - (1)、[最近 3 個月葡萄膜炎處於活動期 \(定義為前房發炎細胞大於等於 +1 價 \)。](#)
 - (2)、[標準療法失敗，定義為 methotrexate 10 毫克 / 身體表面積平方米 / 週的口服或注射治療達 3 個月以上，前房發炎細胞仍大於等於 +1 價。若因藥物毒性無法忍受，以致於無法達到上項要求時，劑量可以酌情降低。](#)
5. [療效評估與繼續使用：](#)



- (1)、初次申請 adalimumab 以 24 週為限。起始劑量 (loading dose) 和維持劑量如下：
 - I. <30 公斤：起始劑量為 40 mg，隔週給予維持劑量，維持劑量為每隔一週給予 20 mg。
 - II. ≥30 公斤：起始劑量為 80 mg，隔週給予維持劑量，維持劑量為每隔一週給予 40 mg。
 - (2)、繼續使用 adalimumab 者，每 24 週評估療效一次。
6. 須停止使用 adalimumab 的情形：
- (1)、療效不彰：定義為 24 週 adalimumab 治療後，出現以下任一情形：
 - I. 前房發炎細胞比基礎值未改善或惡化。
 - II. 有眼球共病惡化 (如視神經水腫、黃斑囊樣水腫或視力衰退) 或治療期間發展出新的眼球共病。
 - (2)、不良事件，包括：
 - I. 惡性腫瘤。
 - II. 該藥物引起的嚴重毒性。
 - III. 嚴重的間發性感染症 (intercurrent infection)(暫時停藥即可)。
7. 需排除使用的情形應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括 (以下未列者參照仿單所載)：
- (1)、罹患活動性的感染症的病患。
 - (2)、未經完整治療之結核病的病患 (包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查)。



(3)、身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血症 (Sepsis) 者。

(4)、惡性腫瘤或具有癌症前兆 (pre-malignancy) 的患者。

呼吸道藥物 Respiratory tract drugs

一、 Nintedanib (Ofev) ; pirfenidone (Pirespa) :

1. 需檢附肺部 HRCT (High resolution computed tomography) 影像檢查。
2. 經專科醫師確診為特發性肺纖維化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 後，病人的用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 在 50~80% 之間。
3. ~~Nintedanib (Ofev)~~ 用於經專科醫師確診為特發性肺纖維化，且 FVC>80% 之病患，需具明顯症狀 (病歷須清楚記載如呼吸困難、喘或咳嗽等臨床症狀)。
4. 停止治療條件：肺功能出現惡化 (經確認病人的用力肺活量預測值降低 10% 或以上情況發生時)，得以續用或得申請使用不同機轉藥物治療並觀察 12 週，如再測之 FVC 未改善應停止使用。
 - (1)、~~FVC 在 50-80% 間之病人~~→~~肺功能出現惡化 (經確認病人的用力肺活量預測值降低 10% 或以上情況發生時)~~→~~得以續用或得申請使用不同機轉藥物治療並觀察 12 週~~→~~如再測之 FVC 未改善應停止~~
 - (2)、~~FVC>80% 病人~~→~~肺功能出現惡化 (經確認病人的用力肺活量預測值降低 10% 或以上情況發生時)~~→~~得以續用並觀察 12 週~~→~~如再測之 FVC 未改善應停止使用~~
5. 需經事前審查核准後使用，每 24 週需檢送評估資料再次申請。
6. Nintedanib 與 pirfenidone 不得同時併用。

