中華民國一一〇年七月十五日出刊　　第七十三期

國泰藥訊

發行人：李發焜　　總編輯：黃婉翠　主編：許芳瑞

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 4-6 月)

- Bendamustine 成分藥品安全資訊風險溝通表

2.國泰綜合醫院藥品異動 (110 年 4-6 月)

3.本院新藥介紹

- Galcanezumab (Emgality®)
- Lurasidone (Latuda®)

行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (110 年 4-6 月)

公告日期	標題
20210421	Bendamustine 成分藥品安全資訊風險溝通表

Bendamustine 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要：一、2021/3/24 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 發布含 bendamustine 成分藥品,可能會增加非黑色素瘤皮膚癌 (non-melanoma skin cancer) 及進行性多發性腦白質病變 (progressive multifocal encephalopathy，PML) 風險之安全資訊。歐盟的評估報告建議將上述非黑色素瘤皮膚癌及 PML 風險加刊於藥品仿單及病人用藥資訊。

1.增加導致非黑色素瘤皮膚癌的風險。

(1) 在兩項已發表的臨床試驗 (BRIGHT 及 GALLIUM) 中顯示,使用含 bendamustine 成分藥品治療方案的病人相較於使用其他淋巴瘤治療方案 (R-CHOP/R-CVP) 的病人，有較多非黑色素瘤皮膚癌的案例產生。

(2) 一份歐盟的評估報告中顯示，當病人使用含 bendamustine 成分藥品之治療方案時,通報 PML 案件數量有增加的情形。其中本次報告區間 (2018/1/7-2020/1/6) 全球有 42 件 PML 之通報案件，當中包含 11 件致命性案件；而前次報告區間 (2017/1/7-2018/1/6) 則有 9 件 PML 之通報案件，這些案例皆有併用其他藥品，多數病人使用 bendamustine 併用 rituximab 或 obinutuzumab，且多數 PML 之通報案例與使用 bendamustine 具明顯的時序關係，經統計，有 31 件案例病人發病前，最近期使用之療法即為含 bendamustine 成分藥品治療方案。

2.增加進行性多發性腦白質病變 (progressive multifocal encephalopathy，PML) 風險歐盟的評估報告認為含bendamustine成分藥品可能是導致PML發生的原因之一。已知該成分藥品會延長淋巴球低下症(lymphopenia) 及$CD4^+$ T細胞的損耗，而此作用在bendamustine併用rituximab時會更顯著。

二、醫療人員應注意事項：

1.在臨床研究中觀察到，使用含 bendamustine 成分藥品治療方案的病人發生非黑色素瘤皮膚癌（基底細胞癌及鱗狀細胞癌）之風險高於背景值。

2.應對使用含 bendamustine 成分藥品的病人定期進行皮膚檢查，特別是具皮膚癌風險因子的病人（如：本身膚色較淺的病人；易曬傷、產生雀斑或皮膚發紅；具大量的痣；具皮膚癌個人或家族病史等）。

3.在使用含 bendamustine 成分藥品治療的病人中，曾有極罕見 PML 之案例被報告，這些病人通常併用 rituximab 或 obinutuzumab。

4.若使用含 bendamustine 成分藥品的病人出現新或惡化的神經、認知或行為障礙等，疑似 PML 相關症狀或徵兆時，應在鑑別診斷中將 PML 列入考量。若懷疑為 PML，建議實施檢查，如：腦部磁振造影及腰椎穿刺（檢測腦脊髓液中是否具 JC 病毒 DNA），並停用 bendamustine 直到排除 PML。

國泰綜合醫院藥品異動 (110 年 4-6 月)

一、新進品項(依時間序)

項次	學名	商品名	適應症
1	Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis vaccine	Boostrix ® inj	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。
2	Beclometasone 100mcg / Formoterol 6mcg / Glycopyrronium 12.5mcg	Trimbow ® pMDI	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。
3	Semaglutide 2 mg/1.5 mL	Ozempic ® inj	單一療法或與其他糖尿病治療藥物併用，治療控制不佳的第二型糖尿病成人病人，作為飲食及運動之外的輔助治療。
4	Risankizumab 75 mg/0.83 mL	Skyrizi ® inj	適合接受全身性治療的中度至重度斑塊性乾癬成人病人。
5	Lanreotide 120 mg (Lanreotide acetate)	Somatuline Autogel ® PR inj	1.治療肢端肥大症，改善類癌瘤(CARCINOID TUMOURS)的臨床症狀。2.治療無法切除、分化程度為良好或中度、局部進展或轉移性之胃、腸、胰臟神經內分泌腫瘤(GEP-NETs)，以提升無惡化存活期(PFS)。
6	Galcanezumab 120 mg/1 mL	Emgality ® inj	適用於預防成人偏頭痛。
7	Brodalumab 210 mg/1.5 mL	Lumicef ® Inj	1.治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人。2.治療適合接受全身性治療的膿疱性乾癬之成人病人。3.治療對疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)無效或無法耐受的活動性乾癬性關節炎成人病人。
8	Valsartan 160 mg	Diovan ® 160mg	治療成人和 6-18 歲的兒童或青少年高血壓、心衰竭(NYHA 二到四級)、心肌梗塞後左心室功能異常。
9	Topiramate 200 mg	Trokendi ® XR cap	1.用於成人及六歲以上兒童局部癲癇、併有 LENNOX-GASTAUT 症候群之癲癇或 原發性全身性強直陣攣癲癇的輔助治療。2.用於成人及六歲以上兒童局部癲癇 (PARTIAL ONSET SEIZURE) 之單一藥物治療 3.用於 12 歲以上患者之預防性偏頭痛。

項次	學名	商品名	適應症
10	Prasugrel 3.75mg	Efient ® F.C. tab 3.75mg	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])。
11	Prasugrel 5mg	Efient ® F.C. tab 5mg	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])。
12	Lurasidone HCl 40 mg	Latuda ® F.C. tab	1.思覺失調症：用於治療成人和青少年(13 至 17 歲)的思覺失調症。2.第一型雙極性疾患之鬱症發作：單一療法用於治療患有第一型雙極性疾患之鬱症發作的成人和兒童及青少年(10 至 17 歲)病人。配合鋰鹽或 Valproate 之輔助療法用於治療患有第一型雙極性疾患之鬱症發作的成人病人。
13	Estradiol 1 mg / Dydrogesterone 5 mg	Femoston Conti ® F.C. tab	荷爾蒙替代療法，治療停經至少 12 個月的婦女雌激素缺乏症狀。預防骨質疏鬆發生於停經後婦女具有骨折風險而無法耐受或禁用其他已核准用來預防骨質疏鬆的藥品。
14	Ertugliflozin 5 mg (Ertugliflozin L-PGA)	Steglatro ® F.C. tab	第二型糖尿病。
15	Budesonide 9 mg	Cortiment MMX ® PR tab	用於誘發緩解成人輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎。
16	Ceftazidime 2 g／ Avibactam 0.5 g	Zavicefta ® inj	適用於治療成人對 Zavicefta 具感受性的革蘭氏陰性微生物(susceptible Gram-negative microorganisms)所引起的下列感染： ・ 複雜性腹腔內感染(complicated intra-abdominal infection，cIAI) ・ 複雜性泌尿道感染(complicated urinary tract infection，cUTI)，包括腎盂腎炎(pyelonephritis) ・ 院內感染型肺炎(Hospital-acquired pneumonia，HAP)，包括呼吸器相關肺炎(ventilator associated pneumonia，VAP) 應考量抗生素的使用準則來合理使用抗生素製劑。
17	Human plasma protein with factor VIII inhibitor bypassing activity	FEIBA ® inj	治療帶有抑制子之 A 型血友病患者的出血。治療帶有抑制子之 B 型血友病患者的出血。治療有後天性第八因子抗體之非血友病患者的出血。預防曾有嚴重出血或具高度重大出血風險之帶有抑制子 A 型

項次	學名	商品名	適應症
	1000IU/20ml		血友病患者的出血。
18	Dextromethorphan / Glyceryl guaiacolate / Ipecac fluid extract	Sortuss Cough Liquid	鎮咳、祛痰。
19	Neratinib 40 mg	Nerlynx ® tab	患有人類表皮生長因子受體 2(HER2)陽性之早期乳癌成人病人，作為在含 trastuzumab 輔助性療法之後的強化輔助性治療。
20	Tocilizumab 200mg/10mL (FOR COVID-19)	Actemra ® inj (FOR COVID-19)	衛福部疾管署新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)感染臨床處置暫行指引第十版建議：根據最新隨機對照臨床試驗結果，經主治醫師評估效益風險，並充分告知後，可考慮用於治療嚴重肺炎以上(未使用吸氧治療下的 SpO2≦94%、需使用吸氧治療、機械式呼吸器或 ECMO)，且同時有發炎指數上升(CRP≧7.5 mg/dL)之確診個案。(本品項僅適用於 COVID-19 治療，衛福部核可適應症，請參見藥品仿單)
21	Tocilizumab 80mg/4mL (FOR COVID-19)	Actemra ® inj (FOR COVID-19)	衛福部疾管署新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)感染臨床處置暫行指引第十版建議：根據最新隨機對照臨床試驗結果，經主治醫師評估效益風險，並充分告知後，可考慮用於治療嚴重肺炎以上(未使用吸氧治療下的 SpO2≦94%、需使用吸氧治療、機械式呼吸器或 ECMO)，且同時有發炎指數上升(CRP≧7.5 mg/dL)之確診個案。(本品項僅適用於 COVID-19 治療，衛福部核可適應症，請參見藥品仿單)
22	Niraparib 100mg	Zejula ® capsules	用於對含鉑化療有完全或部分反應的復發性表皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌成年病人之維持治療，病人須對復發前含鉑化療有敏感性。
23	Romosozumab 105mg/1.17mL	Evenity ® solution for injection	適用於治療有高度骨折風險之停經後婦女骨質疏鬆症，其定義為發生過骨質疏鬆性骨折，或具有多重骨折風險因子。
24	Bamlanivimab／Etesevimab set (疾管署公費)	Bamlanivimab／Etesevimab set (疾管署公費)	專案進口，經緊急授權使用。依衛福部疾管署新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)感染臨床處置暫行指引第十一版建議，可用於具以下任一風險因子，未使用氧氣且於發病七天內之成人病患；風險因子包括：(1)年齡≧65 歲；(2)年齡≧55 歲 且有下列任一情形：糖尿病、慢性腎病、心血管疾病(含高血壓)、慢性肺疾、BMI≧30，或其他影響免疫功能之疾病；(3)懷孕。

項次	學名	商品名	適應症
25	Casirivimab ／ Imdevimab combo pack (疾管署公費)	Casirivimab ／ Imdevimab combo pack (疾管署公費)	專案進口，經緊急授權使用。依衛福部疾管署新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)感染臨床處置暫行指引第十一版建議，可用於具以下任一風險因子，未使用氧氣且於發病七天內之成人病患；風險因子包括：(1)年齡≧65 歲；(2)年齡≧55 歲 且有下列任一情形：糖尿病、慢性腎病、心血管疾病(含高血壓)、慢性肺疾、BMI≧30，或其他影響免疫功能之疾病；(3)懷孕。
26	Mobocertinib 40mg (恩慈專案)	Mobocertinib 40mg (恩慈專案)	恩慈專案，無藥證。用於治療 EGFR 外顯子 20 插入的非小細胞肺癌。

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	Sodium chloride 0.9% 250ml (化療用)	Sodium chloride 0.9% 250ml (化療用)	原品項因廠商 pH 值不穩，待食藥署查驗合格後才能出貨。藥委決議以同成分含量、同規格產品暫代。
2	Penicillamine 300mg	Trolovol ® F.C. tab 300mg	原品項因製造廠缺貨，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，徵得全盟生技股份有限公司負責專案進口德國之 D-Penicillamine 300mg (Trolovol tab)，缺貨會簽換廠。
3	Phenazopyridine 100mg	Urodine ® F.C. tab	原品項因廠商缺貨。藥委決議以同成分含量、同規格產品取代。
4	Acetylcysteine 200mg/3gm	Actein ® granules 200mg/3gm	原品項因廠商停產。藥委決議以同成分不同含量不同規格產品 Acetylcysteine 66.7mg/gm (Actein granules 3gm/pack)取代。
5	Dist Water 1000mL	Water for inj. 1000mL	原品項因廠商導電度檢驗值趨近上限，廠商自主性回收，暫不供貨。藥委決議以同成分含量、同規格產品瓶裝暫代。
6	Ringer's inj	Ringer’s Soln for Inj	原品項因廠商 pH 值不穩，廠商自主性回收，暫不供貨。藥委決議以同成分含量、同規格產品暫代。
7	Tramadol/ Acetaminophen	Traceton ® F.C. tablets	原品項因藥品包裝為散裝，需使用藥包機包裝，但因錠劑易斷裂，造成藥品損毀。藥委決議以同成分同含量同規格產品取代。
8	Sulfadiazine silver 50g	Sulfasil ® cream 50g	原品項因疫情影響，造成原料短缺。藥委決議以同成分同含量同規格產品取代。
9	Isosorbide-5-mononitrate CR 60mg	Coxine ® CR 60mg	原品項因製造廠產線變更，暫時停止供貨。藥委決議以同成分同含量同規格產品取代。

新藥介紹：Galcanezumab (Emgality®)

國泰綜合醫院藥劑科 洪家雯藥師

一、前言

偏頭痛為一種複雜且常見之神經疼痛疾病。約有 10-15%的成年人有此困擾，其發生率在台灣女性 (14.4%)又比男性(4.5%)更加常見，男女比例約 1:2~3[1]。其症狀除了反覆發作加上突如其來之劇烈疼痛外，時常伴隨噁心或嘔吐、畏光及怕吵[2]，是一種雖不致威脅生命，但嚴重者可能導致失能的疾病。2019 年全球疾病負擔調查(Global Burden of Disease study 2019, GBD2019)，因疾病導致的失能損失年排名(Years lived with disability, YLD)，偏頭痛在 10-24 歲及 25-49 歲的族群分別排名第二及第五[3]。因此偏頭痛的預防性治療，不僅可改善嚴重程度、提升生活品質，也可降低後續相關醫療負擔。

傳統預防偏頭痛藥品多半較無專一性，可能因副作用而停藥。神經傳導物質降鈣素基因相關胜肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)，會引起頭部血管擴張而造成偏頭痛，CGRP antagonist 為預防偏頭痛之新機轉藥品，本文將介紹本院新引進此機轉之藥品 Galcanezumab (Emgality®)。

二、成份

本藥品為注射劑型，每 1 mL 含有主成分 Galcanezumab 120mg，每支含有 1 mL。商品名為 Emgality ®，中文藥名為恩疼停注射劑。藥品劑型為預充填、單劑量、單一病人使用的注射筆針。本藥品為透明至乳白色和無色至淡棕色溶液，pH 範圍為 5.3-6.34。

三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准的適應症為預防成人偏頭痛。

四、作用機轉

Galcanezumab是針對降鈣素基因相關胜肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)配體專一性結合的人源化(humanized)IgG4 單株抗體[4]，屬於CGRP antagonist。

CGRP是一種存在於中樞及周邊神經系統內的胜肽，有血管舒張、疼痛信號傳輸之活性。在三叉神經節中，它會與特異性的CGRP受體結合後透過 cyclic AMP 活化 protein kinase A (PKA)，造成強力血管舒張作用而引發偏頭痛；同時CGRP亦可調節顱內血管至中樞神經系統的傳輸，當三叉神經節受到刺激，會誘導CGRP的釋放，引起三叉神經痛。因此Galcanezumab與CGRP配體結合後，藉由阻斷CGRP與受體作用機轉，避免血管擴張、痛覺神經傳遞的發生，達到預防偏頭痛的效果[2,5]。

五、藥物動力學

Galcanezumab 表現為線性藥物動力學，暴露量在 1 至 600 mg 的劑量間呈比例增加。皮下注射後，達到最大濃度的時間約為五天。其擬似分布體積為 7.3L(有 34%個體間差異性)。預期其會與內因性 IgG 有相同的分解代謝途徑，降解為小分子胜肽與胺基酸，無法被細胞色素 CYP450 酵素代謝，因此不太可能與 CYP450 的誘導劑或抑制劑之藥物產生交互作用。排除半衰期約為 27 天。

Galcanezumab 在輕度至中度腎功能不全和肝功能不全病人無須調整劑量。目前尚未執行專門試驗評估 Galcanezumab 對重度腎功能不全者(肌酸酐清除率<30L/min)之安全性。

六、劑量及用法

本藥品為含 120mg/mL Galcanezumab之單劑量預充填注射筆，僅適用於皮下注射。其起始劑量為：一次注射 240mg (連續兩劑，每次 120mg之皮下注射)；維持劑量為：每個月皮下注射 120mg。若錯過劑量，應於當月盡速給藥，此後從最後一次給藥日開始計算一個月給藥一次[6]。

七、懷孕與授乳

在懷孕族群使用未有充分試驗數據，僅於動物實驗中顯示，給予大鼠高於臨床預期劑量Galcanezumab，並不會對發育產生不良影響[4]。

目前沒有關於 Galcanezumab 進入人類乳汁、對於哺乳嬰兒或對於乳汁分泌之影響的資料。在考量哺乳對於發育與健康之益處時，也應顧及母親對於Galcanezumab的臨床需求，以及Galcanezumab或潛在的母體狀況對於哺乳嬰兒可能造成之不良影響，衡量臨床上個別風險利益[4,6]。

八、臨床治療地位

偏頭痛的藥物治療可分為急性發作時使用及預防性使用。其中預防性用藥的治療目標為減少發生頻率、降低發作時的嚴重度及不適感、減輕因治療所需之醫療支出、改善生活品質等。

依據 2018 American Headache Society (AHS)最新整合偏頭痛治療建議，目前有效性已被確立的預防偏頭痛藥物有：(1)抗癲癇藥物 (Antielileptic drugs)：Divalproex sodium, Valproate sodium, Topiramate；(2)乙型阻斷劑 (β-blockers)：Metoprolol, Propranolol, Timolol；(3)Triptans 類：Frovatriptan；(4)肉毒桿菌素：Onabotulinum toxinA。

其他可能有效之預防用藥還有抗憂鬱劑 Antidepressants (如Amitriptyline, Venlafaxine)等。由於上述各類藥品之藥理機轉較廣泛，部分病人可能因副作用而中止使用，因此AHS建議 若病人年滿 18 歲，對上述一線藥品產生耐受性不佳及出現不良反應時，可考慮使用 CGRP antagonist[7]。

美國 FDA 於 2018 年批准三種 CGRP antagonist 用於預防偏頭痛的適應症，包含 Erenumab, Fremanezumab 和 Galcanezumab，以及在 2020 年批准了 Eptinezumab。目前台灣僅有 Galcanezumab (Emgality®)取得衛福部核准用於預防成人偏頭痛的適應症。

九、臨床研究

根據兩篇於北美和全球進行之多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗(EVOLVE-1, EVOLVE-2)，評估 Galcanezumab 用於偏頭痛預防性治療的臨床療效，依比例 1:1:2 隨機分配至每月一次皮下注射 120mg、240mg(實驗組起始劑量皆為 240mg)或安慰劑組。主要療效指標為六個月治療期間內每月偏頭痛之天數自基準期以來的平均變化量(減少天數)；次要療效指標為每月偏頭痛天數降低≥50%, 75%, 100%之人數平均百分比、每月因急性偏頭痛服用治療藥物的天數變化量、偏頭痛量表分數、Patient Global Impression of Severity、以及 Migraine Disability Assessment 之分數。

試驗結果顯示，主要療效指標實驗組兩種治療劑量平均約減少 4.2 至 4.7 天，相比之下安慰劑組，每月頭痛天數僅減少 2.8 天，因此可知與對照組相比，實驗組不論使用 Galcanezumab每月 120mg或 240mg，皆可有效降低偏頭痛發生之天數，且有統計學上顯著意義 (p<0.001)。但在每月使用 120mg或 240mg兩組實驗組之間並無顯著差異。主要療效相關結果列於下表一。次要療效結果實驗組相較於對照組皆有效降低偏頭痛天數減少 50%、75%及 100%之人數、提升生活品質、降低嚴重程度，並具有統計學上之顯著意義 (p<0.001)，相關數據列於下表二[8,9]。

十、藥物安全性

依據 EVOLVE-1，Galcanezumab 最常見副作用為注射部位疼痛，對照組發生率為 17.4%，實驗組皮下注射 Galcanezumab

120mg/月、240mg/月發生率分別為 16%、20.5%，但兩組間差異無統計學上意義。

其中注射部位搔癢，對照組發生率為 0.2%，實驗組發生率分別為 4.4%、4.6%，具統計學上之顯著意義(p<0.05)；注射部位反應，對照組發生率為 0.9%，實驗組發生率分別為 3.4%、5.5%，具統計學上之顯著意義(p<0.05)，臨床使用上須注意[8]。除此之外本品可能出現之其他副作用包括鼻咽癌、上呼吸道感染、流感、疲勞、腹瀉等。

本藥品在臨床試驗排除具有特定嚴重心血管疾病之族群，如心電圖異常符合急性心血管事件的病人，以及曾有中風、心肌梗塞、不穩定型心絞痛，經皮冠狀動脈介入治療、冠狀動脈繞道移植術、深部靜脈血栓、或肺栓塞的病人，因此若須長期使用於特殊心血管疾病族群，臨床上須更謹慎小心。

十一、院內同類藥比較

CGRP 屬新機轉藥品，目前本院無其他同類藥品。

十二、結語

目前 Galcanezumab 仍不建議作為第一線預防偏頭痛的藥物，因其成本較高、缺乏長期安全數據且與其他第一線用藥無比較數據。但藉由其新機轉，每月僅須用藥一次，大幅提升服藥順從性，且預防性用藥不僅可減少發作次數、降低偏頭痛引起不適感，可大幅改善生活品質，降低因疾病造成之工作能力損失等。

綜合上述，若在預防偏頭痛之治療時，因使用第一線藥品出現不可耐受之副作用或療效不佳、難以遵從每日定時服用預防藥物者，本藥品雖為全自費品項，在經濟能力許可之條件下，Galcanezumab 可提供一個新的藥物治療選擇。

十三、參考文獻

1. Medical Treatment Guidelines for Preventive Treatment of Migraine March 2017Actaneurologica Taiwanica 26(1):33-35.
2. Ya-Hui Huang , Chun-Nan Wu , Chien-Ying Lee. New Drugs for the Treatment of Migraine. THE JOURNAL OF TAIWAN PHARMACY Vol.36,No.2 Jun. 30 2020.
3. Global Burden of Disease Study 2020 Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet 2020;396:1204-1222.
4. 廠商資料：恩疼停(Emgality), Galcanezumab 注射液劑. ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, USA, 2019.
5. 彭姿蓉，吳大圩(2020)。偏頭痛治療最新進展。內科學誌 2020:31:325-332，取自 http://www.tsim.org.tw/journal/jour31-5/06.PDF.
6. Product Information: EMGALITY(TM) subcutaneous injection, galcanezumab-gnlm subcutaneous injection. Eli Lilly and Company (per manufacturer), Indianapolis, IN, 2019.
7. American Headache Society. (2019). The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 59(1), 1-18.
8. Stauffer, V. L., Dodick, D. W., Zhang, Q., Carter, J. N., Ailani, J., & Conley, R. R. (2018). Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine:the EVOLVE-1 randomized clinical trial. JAMA neurology, 75(9), 1080-1088.
9. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY (2018).Efficacy and safety of galcanezumab

for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial.Cephalalgia. 38(8):1442-1454.

10. Galcanezumab. In: Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at:https://www.micromedexsolutions.com/ (cited: 06/10/2021)

表一、主要療效指標

基準期以來的每月偏頭痛平均變化量						
試驗名稱	EVOLVE-1			EVOLVE-2		
組別	n	LSM	*P* value	n	LSM	*P* value
Galcanezumab 120mg	210	-4.7	<0.001	231	-4.3	<0.001
Galcanezumab 240mg	208	-4.6	<0.001	223	-4.2	<0.001
Placebo	425	-2.8	NA	461	-2.3	NA
P value: comparison with placebo ; Abbreviation: LSM, least squares mean; NA, not applicable.						

表二、次要療效指標

每月偏頭痛天數降低≥50%之人數平均百分比						
試驗名稱	EVOLVE-1			EVOLVE-2		
組別	n	LSM	*P* value	n	LSM	*P* value
Galcanezumab 120mg	210	62.3	<0.001	231	59.3	<0.001
Galcanezumab 240mg	208	60.9	<0.001	223	56.5	<0.001
Placebo	425	38.6	NA	461	36	NA
P value: comparison with placebo ; Abbreviation: LSM, least squares mean; NA, not applicable.						
每月偏頭痛天數降低≥75%之人數平均百分比						
試驗名稱	EVOLVE-1			EVOLVE-2		
組別	n	LSM	*P* value	n	LSM	*P* value
Galcanezumab 120mg	210	38.8	<0.001	231	33.5	<0.001
Galcanezumab 240mg	208	38.5	<0.001	223	34.3	<0.001
Placebo	425	19.3	NA	461	17.8	NA

每月偏頭痛天數降低100%之人數平均百分比						
試驗名稱	EVOLVE-1			EVOLVE-2		
組別	n	LSM	*P* value	n	LSM	*P* value
Galcanezumab 120mg	210	15.6	<0.001	231	11.5	<0.001
Galcanezumab 240mg	208	14.6	<0.001	223	13.8	<0.001
Placebo	425	6.2	NA	461	5.7	NA

新藥介紹：Lurasidone (Latuda®)

國泰綜合醫院藥劑科 賴苡芊藥師

一、前言

世界衛生組織(The World Health Organization, WHO)指出精神相關的疾病，有逐漸增加全球負擔的趨勢。根據國內最新資料顯示，領有全民健康保險重大傷病證明，慢性精神病僅次於癌症。常見的精神疾病，包含思覺失調症、雙極性情感精神病、憂鬱症、妄想症、強迫症等。

思覺失調症(schizophrenia)，舊名精神分裂症，是一種伴隨思考與知覺方面的病態扭曲所造成的異常疾病。常見的症狀有妄想、幻覺、言談及行為混亂等[1]。雙極性情感精神病(Manic-Depressive psychosis)，舊名躁鬱症，是一種情緒狀態會在狂躁和憂鬱兩個極端之間變化的疾病。依精神疾病診斷及統計手冊第五版(DSM-5)分成第一型雙極性疾病、第二型雙極性疾病、循環型疾病等[2]。

抗精神病藥物調控大腦內部神經傳導物質改善病人的行為及精神狀態，一般可分為典型(第一代)抗精神病藥物與非典型(第二代)抗精神病藥物。典型抗精神病藥物藉由阻斷第二型多巴胺受體而有效減少正性精神病症狀，而非典型抗精神病藥物除了阻斷第二型多巴胺受體之外，對血清素的受體也具有親和力，能有效的治療負性精神病症狀並減少錐體外症候群的發生。

本文將介紹本院新進的非典型抗精神病藥物Lurasidone (Latuda®)。

二、成份

Lurasidone 為一種口服藥品，每顆含有 Lurasidone 40mg。其外觀為白色至類白色圓形錠劑，一面刻有 L40 字樣。商品名為 Latuda®，中文商品名為樂途達錠。

三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准的適應症為：治療成人及青少年(13~17 歲)思覺失調症，以及第一型雙極性疾患之鬱症發作。本藥品用於治療第一型雙極性疾患之鬱症發作時，可單一療法用於治療患有第一型雙極性疾患之鬱症發作的成人和兒童及青少年(10 至 17 歲)；若配合鋰鹽或 Valproate 之輔助療法，則是治療患有第一型雙極性疾患之鬱症發作的成人。

四、作用機轉

Lurasidone是一種非典型抗精神病藥物，其治療思覺失調症和雙極性疾患之鬱症發作的作用機轉可能與中樞多巴胺第二型(D_2)受體和血清素第二型($5\text{-}HT_{2A}$)受體拮抗作用有關。

五、藥物動力學

Lurasidone 的作用主要來自於其原型藥，在每日 20~160 mg 的劑量下，Lurasidone 的藥物動力學與劑量成比例。開始服用 Lurasidone 後，7 日內會達到藥物穩定狀態濃度。服用 40 mg 的平均藥物排泄半衰期是 18 小時。

Lurasidone 吸收後在 1~3 小時內可以到達血漿中藥物濃度高峰，預估其吸收率為服用劑量的 9~19%。在一項食物影響試驗中顯示，進食後服用 Lurasidone 的平均 Cmax 與 AUC 分別為空腹時的 3 倍與 2 倍。

Lurasidone 主要經 CYP3A4 代謝，主要的生物轉換途徑為氧化 N-脫烷基化(N-dealkylation)、羥化降冰片環(hydroxylation of norbornane ring)和 S-氧化 (S-oxidation)。

單次服用碳 14 標定的 Lurasidone 後，可在尿液和糞便中收集到約服用量 89%的放射

性物質，其中約 80%經糞便回收、9%經尿液回收。

六、劑量及用法

Lurasidone 治療思覺失調症時，成人及青少年的建議起始劑量，皆為每日 40mg，一天一次。成人建議的最大劑量為每日 160 mg；而在青少年建議的最大劑量則為每日 80 mg。

Lurasidone 治療第一型雙極性疾患之鬱症發作時，無論單一療法，或是配合鋰鹽或 valproate 之輔助療法，成人的建議起始劑量為每日 20 mg，一天一次。最大劑量為每日 120 mg。而在兒童及青少年(10 至 17 歲)建議起始劑量為每日 20 mg，一天一次，作為單一療法。最大劑量為每日 80 mg。

特殊族群的劑量調整方面，對於腎功能不全的病人，若中度(肌酐酸清除率 30~50 mL/min)，及嚴重(肌酐酸清除率＜30 mL/min)的腎功能不全，其起始劑量為每日 20mg，每日劑量不得超過 80mg。而在肝功能不全的病人，若為中度(肝硬化指數 7~9)及嚴重(肝硬化指數 10~15)的肝功能不全，建議起始劑量為每日 20mg。中度肝功能不全病人的每日劑量不得超過 80mg，嚴重肝功能不全病人的每日劑量不得超過 40mg。

Lurasidone 應與食物(飯後 30 分鐘內/至少 350 卡路里)併服，可增加其吸收效果(其 AUC 約增加 2 倍，Cmax 約增加 3 倍)。

七、藥物交互作用

由於 Lurasidone 主要經由 CYP3A4 代謝，應避免併用與葡萄柚、強力 CYP3A4 抑制劑(如：Ketoconazole, Clarithromycin 等)或強力 CYP3A4 誘導劑(如：Rifampin, Phenytoin, Carbamazepine 等)。

若已使用 Lurasidone，同時需併用中度 CYP3A4 抑制劑(如：Diltiazem, Atazanavir, Erythromycin, Fluconazole, Verapamil 等)治療時，Lurasidone 的劑量應減為原劑量的一半；反之，若 Lurasidone 和中度 CYP3A4 誘導劑併用時，以 CYP3A4 誘導劑進行長期治療(7 天或更長)後，可能需增加 Lurasidone 的劑量。

八、懷孕與授乳

目前 Lurasidone 尚無適當並控制良好於孕婦進行的人體試驗。新生兒若在妊娠晚期暴露到抗精神病藥物，出生後有發生錐體外症狀或戒斷症狀的風險。研究指出這些新生兒的症狀包括躁動、亢進、肌張力低下、震顫、嗜睡、呼吸窘迫和餵食障礙。這些併發症的嚴重程度依個體不同而異，有些案例其症狀可自行復原，亦有些案例的新生兒需住入加護病房或住院時間延長。若在使用 Lurasidone 期間發現懷孕或有計畫要懷孕，須告知醫生。僅在其潛在效益大於對胎兒之潛在風險時，才可讓孕婦服用。

在大鼠授乳時，Lurasidone 會分泌到乳汁中。目前尚未證實 Lurasidone 或其代謝物是否會分泌至人類乳汁中。顧及對哺乳嬰兒的潛在嚴重不良反應，應考量停藥對母親的風險，以決定是否中斷授乳或停藥。

九、臨床治療地位

目前多數臨床治療指引建議精神治療藥物的使用，應根據病人的臨床表現和抗精神病藥物的副作用[3-5]。在 2018 年 ISBD (International Society For Bipolar Disorders)治療指引中[4]，Lurasidone 第一線用於單一或輔助治療雙極性疾患之鬱症發作，並考慮用於需要快速治療反應(如：有自殺風險增加等)或有焦慮症狀者。多篇統合分析的研究也顯示[6,7]，Lurasidone 在思覺失調症以及雙極性病人之鬱症發作的控制良好。

Lurasidone 藥理作用與組織胺和蕈毒鹼受體親和力低[5,8]，影響體重、血糖、血脂、三酸甘油酯、總膽固醇、泌乳激素及 corrected QT (QTc) interval 延長的作用較小。然而其多巴胺受體親和力高，使用抗巴金森藥物及靜坐不能之風險較大，使用上仍需要注意。

十、臨床研究

在一項為期六週的隨機、雙盲、安慰劑與主動對照試驗當中，將 486 位思覺失調症

的住院病人隨機分為四組，分別是每日晚間服用一次的Lurasidone 80mg (n=125)、Lurasidone 160mg (n=121)、Quetiapine XR 600 mg (n=119)、安慰劑(n=121)，比較服藥六週後Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)與Clinical Global Impressions severity (CGI-S)的分數差異。結果顯示，服用Lurasidone 80mg與160mg及Quetiapine XR 600 mg的病人在PANSS及CGI-S量表的分數中皆有顯著的進步，但服用Lurasidone造成體重上升與膽固醇增加的不良反應相較於Quetiapine有顯著的減少[9]。

另一篇隨機、雙盲、安慰劑對照研究當中，共收納了348位第一型雙極性疾患鬱症發作的病人，在原本傳統使用Lithium或Valproate單一療法的情況下隨機分成兩組，再加入Lurasidone (n=183)和安慰劑(n=165)作為輔助療法，比較服藥六週之後的Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)及Clinical Global Impressions scale in bipolar illness (CGI-BP)的分數變化。結果顯示，服用Lurasidone作為輔助療法的病人在MADRS與CGI-BP的分數中皆有顯著的下降，表示以Lurasidone作為輔助療法可以有效的減少病人憂鬱的症狀並提升生活品質[10]。

十一、藥物安全性

Lurasidone常見的副作用包括：血脂異常（3.8~14.3%）、血糖升高（1.3~12.7%）、體重增加(2.4~7%)、腹瀉(3~5%)、噁心(10~17%)、嘔吐（2~9%）、靜坐不能（5.6~22%）、錐體外症狀（6~39%），帕金森氏症（高達17%）、嗜睡(7.1~26.5%)、焦慮症(4~5%)[6]。

嚴重的副作用包括：姿勢性低血壓（0.3~2.9%）、暈厥（0.1%）、顆粒性白血球缺乏症、腦血管意外(0.1~1%)、癲癇發作(<1%)、遲發性運動障礙、短暫性腦缺血發作、自殺念頭、血清肌酐升高[11]。

十二、院內同類藥比較

本院目前已有的口服非典型抗精神病藥物包含：Lurasidone、Aripiprazole、Olanzapine、Paliperidone、Clozapine、Quetiapine、Risperidone，詳細藥物比較表見表一。

十三、結語

Lurasidone為非典型精神治療藥物，除了能治療成人及青少年思覺失調症外，也能治療第一型雙極性疾患的鬱症發作。其藥理作用可藉由拮抗中樞多巴胺第二型受體和血清素第二型受體來控制病程，在多篇研究中顯示對於疾病的控制良好。另外，長期使用時對心血管及代謝功能影響也較小，為治療上的新選擇。

十四、參考文獻

1. 國立臺灣大學醫學院附設醫院精神醫學部(2015)。認識思覺失調症。衛生福利部
2. 國立台灣大學醫學院附設醫院精神醫學部(2014)。躁鬱症。衛生福利部
3. 2019–2020 Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults (2020). The University of South Florida, Florida Medicaid Drug Therapy Management Program sponsored by the Florida Agency for Health Care Administration.
4. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018 Mar;20(2):97-170.
5. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2020 Sep 1;177(9):868-872.
6. Ostacher M, Ng-Mak D, Patel P, et al. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for bipolar

depression: A systematic review and network meta-analysis. World J Biol Psychiatry. 2018 Dec;19(8):586-601.

7. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2019 Sep 14;394(10202):939-951.
8. Siafis, S., Tzachanis, D., Samara, M., & Papazisis, G. (2018). Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. Current neuropharmacology, 16(8), 1210–1223.
9. Loebel A, Cucchiaro J, Sarma K, et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. Schizophr Res. 2013 Apr;145(1-3):101-9.
10. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry. 2014 Feb;171(2):169-77.
11. 廠商資料：樂途達錠(Latuda®), Lurasidone. Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd. 2020.
12. 廠商資料:安立復錠(Abilify®), Aripiprazole. Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. 2020.
13. 廠商資料：津普速口溶錠(Zyprexa®OD), Olanzapine. Catalent U.K. Swindon Zydis Ltd. 2019.
14. 廠商資料：思維佳持續性藥效錠 (Invega®ER), Paliperidone. Janssen Cilag Manufacturing L.L.C. 2019.
15. 廠商資料：來特平錠(Zapine®), Clozapine. 信東生技股份有限公司. 2019.
16. 廠商資料：優達平膜衣錠(Utapine®FC), Quetiapine. 瑞士藥廠股份有限公司. 2019.
17. 廠商資料：思樂康持續性藥效錠 (Seroquel®XR), Quetiapine. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 2019.
18. 廠商資料：瑞波膜衣錠(Risperidone®FC), Risperidone. 中國化學製藥股份有限公司. 2016.

表一、院內同類藥品比較[5-8,11-18]

藥名		Lurasidone	Aripiprazole	Olanzapine	Paliperidone	Clozapine	Quetiapine	Risperidone
商品名		Latuda®	Abilify®	Zyprexa® OD	Invega® ER	Zapine®	Utapine® Seroquel® XR	Risperidone®
含量/劑型		40mg/tab	5mg/tab	10mg/OD tab	3mg/ER tab	100mg/tab	25 mg/FC tab 200 mg/ER tab	2 mg/FC tab
受體親和力	D_2	++++	++++ (PA)	+++	+++	++	++/+	+++
	5-HT_{1A}	+++ (PA)	+++ (PA)	+ (PA)	+ (PA)	++ (PA)	++/+ (PA)	+ (PA)
	5-HT_{2A}	++++	+++	++++	++++	++++	+	++++
	5-HT_{2C}	+/-	++ (PA)	+++	+	++++	+	++
	5-HT_7	++++	+++ (PA)	++	++++/+++	+++	+++/++	+++/++
	α_1	-	++/+	++	+++	++++	++++	+++/++
	α_2	+++/++	+	++	+++	+++	+++/++	++
	M_1	-	-	++++	-	++++	++	-
	M_3	-	-	++++	-	+++	+++	-
	H_1	-	++/+	++++	+++/++	++++	++++	++
適應症	成人	• 思覺失調症 • 第一型雙極性疾患之鬱症發作之單一或輔助治療	• 思覺失調症 • 雙極性疾患之躁症發作及混合型發作、維持治療之輔助治療 • 重鬱症輔助治療	• 思覺失調症 • 雙極性疾患之躁期發作 • 預防雙極性疾患之復發	• 思覺失調症 • 情感思覺失調症	• 思覺失調症 • 降低思覺失調症或情感性分裂症的復發性自殺行為 • 帕金森氏症期間的精神疾病	Utapine® • 思覺失調症 • 雙極性疾患之躁症發作 Seroquel® XR • 思覺失調症 • 雙極性疾患的鬱症發作、躁症	• 思覺失調症 • 雙極性疾患之躁症發作 • 失智症病人具嚴重攻擊性、躁動或精神病症狀

							發作或混合發作 • 重鬱症發作的附加治療	
	兒童 青少年	• 思覺失調症 • 第一型雙極性疾患之鬱症發作之單一治療	• 思覺失調症 • 雙極性疾患之躁症發作及混合型發作、維持治療之輔助治療 • 自閉性疾患伴隨之急躁易怒 • 妥瑞氏症	無	• 思覺失調症	無	無	• 思覺失調症 • 雙極性疾患之躁症發作 • 行為障礙和其他破壞性行為障礙 • 兒童及青少年自閉症之躁動症狀
DDD		60mg	15mg	10mg	6mg	0.3 g	0.4 g	5 mg
依肝腎功能劑量調整		調整劑量	不需調整劑量	調整劑量	調整劑量 (重度腎功能不全不建議使用)	調整劑量 (重度腎功能不全不建議使用)	調整劑量	調整劑量
生體可用率		9-19 %	87 %	30-60 %	28 %	27-50 %	100 %	70 %
食物影響		增加 Cmax 與 AUC	否	否	增加 Cmax 與 AUC	否	增加 Cmax 與 AUC	否
血中蛋白結合率		>99 %	99 %	93 %	74 %	97 %	83 %	90 %
代謝		CYP3A4	CYP2D6, 3A4	CY1A2, 2D6	CYP2D6, 3A4	CYP1A2, 3A4, 2D6	CYP3A4	CYP2D6
排除		80%糞便 9%尿液	20%尿液 66%糞便	57%尿液	11%糞便 80%尿液	30%糞便 50%尿液	20%糞便 73%尿液	14%糞便 70%尿液
半衰期		18 hrs	75 hrs	33.8 hrs	23 hrs	12 hrs	6-7 hrs	3-20 hrs
起始作用時間		1-2 wks	1-2 wks	1-2 wks	1-2 wks	1-2 wks	1-2 wks	1-2 wks

副作用發生率 (>1 %)		嗜睡、錐體外疾病、靜坐不能、噁心	消化不良、噁心、頭昏、嗜睡	體重增加、嗜睡、姿勢性低血壓、血漿泌乳激素濃度上升	錐體外徑症狀、高血鉀	昏昏欲睡、暈眩、心跳過快、便秘、唾液分泌過多	便秘、昏昏欲睡、口乾	動作遲緩、坐立不安、視力模糊、月經週期改變、手發抖
副作用比較	體重增加	+	+	+++	++	+++	++	++
	血糖異常	++	+	+++	+	+++	++	++
	血脂異常	++	+	+++	++	+++	+++	+
	靜坐不能	++	++	++	++	+	+	++
	巴金森症候群	++	+	++	++	+	+	++
	肌張力不全症	++	+	+	++	+	+	++
	遲發性運動障礙	++	+	+	++	+	+	++
	泌乳激素	+	+	++	+++	+	+	+++
	鎮靜	++	+	+++	+	+++	+++	++
	抗膽鹼	+	+	++	+	+++	++	+
	姿態性低血壓	+	+	++	++	+++	++	++
	QTc 間期延長	-	-	++	+	++	++	++