



## 頭痛電子報 第 228 期

發行人：台灣頭痛學會 發刊日期：2024 年 1 月

【本期內容】 偏頭痛專一性治療新武器：Gepants

敖瑀 醫師

偏頭痛是最為常見的中樞神經系統疾患，除了帶給患者身體與心理上之巨大不適之外，亦帶給整個家庭、甚至是社會顯著的負面影響[1]。近年來針對偏頭痛的治療藥物蓬勃發展，在三叉神經血管系統(Trigeminovascular system)活化的理論基礎下，圍繞著抑鈣素基因相關肽(Calcitonin-gene related peptide, CGRP)的生理機轉最為受重視[2]。CGRP 的血中濃度在偏頭痛發作時顯著提高，促進三叉神經血管系統中疼痛訊號的傳遞[3]。因此針對 CGRP 以及其受體的拮抗效果，是目前治療偏頭痛的藥物最為重要的機轉。

Gepants 是小分子 CGRP 受體拮抗劑，分子量小於 1kDa(千道爾頓)(而 CGRP 單株抗體分子量約為 150 kDa) [4]，其作用在血腦屏障(Blood-brain barrier, BBB)之外，也不會造成血管收縮之副作用[5]。作用機轉請參考圖一。

現有的 gepants 分為三代，第一代有 olcegepant、telcagepant、MK3207 以及 BI44370，第一代 gepants 的發展因其肝毒性副作用以及使用方便性不佳而被終止。第二代 gepants 有 ubrogepant、rimegepant 以及 atogepant，美國食品藥物管理局(Food and Drugs Administration, FDA)已於 2019 至 2021 年間通過其使用於偏頭痛急性發作[6-8]；而後續的臨床試驗也發現 rimegepant 以及 atogepant 在預防陣發性偏頭痛(Episodic migraine, EM)上具有其療效[9, 10]。第三代目前有 zovagepant 鼻噴劑，美國 FDA 於 2023 年九月通過，使用於偏頭痛急性發作 [11]。值得一提的是，現有的治療指引建議在使用翠普登類(Triptans)藥物治療急

性發作失敗之後再使用 gepants[12]。

本文就現今使用中的幾種 gepants 分別做簡短介紹。

### **Ubrogepant (Ubrelvy®)**

適應症: 成人陣發性偏頭痛急性治療

試驗名稱: ACHIEVE I, ACHIEVE II

#### *EM acute treatment*

Ubrogepant 是第一個被使用於偏頭痛急性發作的 gepant，在 2019 年，兩個隨機、雙盲、安慰劑對照之臨床試驗 ACHIEVE I 以及 ACHIEVE II[13]，在大約 1600 位收錄的陣發性偏頭痛(Episodic migraine, EM)(頭痛天數每月 2-8 天)患者中，證明了口服 ubrogepant 的安全性，以及其在急性發作時，Ubrogepant 50mg 以及 100mg，相對於安慰劑有更好的療效(Pain freedom at 2 hours: placebo 11.8%, 50mg 19.2%, 100mg 21.2%)。後續於 2020 年發表之隨機、開放性(open-label)、多中心試驗，收錄原參與 ACHIEVE I/ACHIEVE II 之患者，進行長達 52 週之延展性治療觀察。治療後發生之不良事件(Treatment-emergent adverse effect, TEAEs)統計結果發現使用 50mg 組別為 66.3%，而 100mg 組別則是 72.6%，而與治療藥物相關之不良事件(Treatment related adverse effect)則分別為 10.4%及 10.5%，最常見的不良事件為噁心、上呼吸道感染、鼻咽炎、鼻竇炎、泌尿道感染等等[14]。

由於 ACHIEVE I/ACHIEVE II 並未收錄慢性偏頭痛(Chronic migraine, CM)或是藥物過度使用頭痛(Medication-overuse headache, MOH)的患者，針對以上族群，並沒有大型的隨機雙盲試驗證實 ubrogepant 用於急性發作的效果。但 Mayo Clinic Arizona 進行了一個 post-market 真實世界研究(Real-world study)收錄約 100 位使用 ubrogepant 之 CM 患者，發現在大於 75%的急性發作中，使用 ubrogepant 後兩小時頭痛完全解除以及部分緩解的機率分別是 19%及 47.6%，[15]，

目前 ubrogepant 於美國 FDA 核准適應症為成人偏頭痛急性治療，於發作時使用 50mg 或 100mg，若頭痛或偏頭痛相關症狀未緩解，可於兩小時後使用第二劑。於二十四小時內使用最大劑量不可超過 200mg。目前針對 30 天內使用超過 8 次以上、以及懷孕婦女、孩童的使用，尚未建立明確的安全性報告。

### **Rimegepant (Nurtec® ODT (USA); Vydura® (EU))**

適應症: 成人陣發性偏頭痛(有或無預兆)急性治療、

成人陣發性偏頭痛預防性治療

試驗名稱: NCT03461757, NCT03237845, NCT03235479, NCT03732638

### *EM acute treatment*

於 2020 年二月，基於三個第三期臨床試驗(NCT03461757, NCT03237845, NCT03235479)的成功結果[16-18]，使用 rimegepant 75mg, 150mg, 300mg 以及 sumatriptan 100mg，皆對 EM 患者之偏頭痛急性發作有良好的效果：Rimegepant 75mg, 150mg, 300mg 皆在兩小時疼痛緩解率上達到約 70%的效果，對於最為困擾的偏頭痛相關症狀，如噁心嘔吐、怕光怕吵等，也依項目不同，有 40-70%的效果(細節見表格)。

其中 study 303 是針對現有的口崩錠(ODT, Orally disintegrating tablet)劑型，與安慰劑相比，發現 rimegepant 75mg ODT 在兩小時後不痛、緩解偏頭痛最為困擾之症狀(most bothersome symptoms)、緩解疼痛(將中度或重度疼痛減輕為輕度疼痛或無痛)以及一小時後恢復正常功能等主要療效指標上，都達到統計上的顯著差異；且對大多數患者來說，此效果能持續 48 小時。服用 rimegepant 75mg ODT 之患者，有 86%在 48 小時之內不需再使用其他急救藥物(如 NSAIDS, Acetaminophen 等)[16]。

使用 rimegepant 之副作用最常見為噁心、嘔吐或是頭暈，與使用劑量相關，但並沒有患者因副作用而退出試驗。基於以上的結果，rimegepant 通過 FDA 核准，成為第二個可以用於治療 EM 患者偏頭痛急性發作的 gepant。

### *EM or CM prevention*

除了作為急性治療藥物，使用 rimegepant 當作偏頭痛預防的試驗亦開始進行。接續以 rimegepant 作為急性治療用藥之試驗，其 Open-label 之事後分析研究，共收錄 1044 位每月偏頭痛日數(monthly migraine day, MMD)大於六天的患者，這些患者視其需要最多每天使用 rimegepant 75mg 作為急性治療藥物，52 週之後，發現在使用 rimegepant 的劑量並沒有改變的狀況下，MMD 由平均 10.9 天降低為 8.9 天，有減緩的趨向[19]。真正將 rimegepant 作為預防性藥物使用的研究也有正向的發現；一隨機、雙盲、安慰劑對照之臨床試驗收錄約 700 位 EM 或 CM 之成人(每月頭痛天數介於 4-18 天之間)，每隔一天(QOD)使用 rimegepant 75mg 作為預防性藥物。在第 9-12 週，使用 rimegepant 之組別，其 MMD 相較於第 1-4 週平均降低了 4.3 天，而安慰劑組則是平均降低了 3.5 天(p=.0099)。使用 rimegepant 的患者，在 9-12 週時，有接近一半(49%)的患者中度至嚴重 MMD 能達到降低超過 50%的目標。另外，是否有 CM 的病史並不影響患者對於 rimegepant 的反應。治療組與安慰劑組之不良反應發生率皆為 36%，最常見的有鼻咽炎、噁心、泌尿道感染、上呼吸道感染等等，只有 1-2% 患者因不良反應而中斷試驗 [9, 20]。根據以上的結果，rimegepant 在 2021 年得到 FDA 核准，能用於 EM 之預防性治療。針對 CM 患者的治療效果，可以再期待後續的研究或是前述試驗之次族群分析結果。

### **Atogepant (Qualipta®)**

適應症: 成人陣發性偏頭痛預防性治療、成人慢性偏頭痛預防性治療  
試驗名稱: ADVANCE, PROGRESS, ELEVATE

Atogepant 是以前幾代之 gepants 結構為基礎，基於希望能預防肝毒性的目的研發製作而成，其發展以偏頭痛預防性治療為主要目標。

### *EM Prevention*

Ailani et al 進行了第三期、隨機、雙盲、安慰劑對照之臨床試驗 (ADVANCE study)，共收錄 837 名 EM 患者(偏頭痛天數每個月 4-14 天)，以 1:1:1:1 之比例分別給予 atogepant 10mg、30mg、60mg 以及安慰劑，收錄的患者平均偏頭痛病史 20 年，並有七成曾使用過其他偏頭痛預防藥物，平均 MMD 在 7.5-7.9 天之間。在治療 12 週之後，各組 MMD 降低分別為 3.7 天(atogepant 10mg), 3.9 天(atogepant 30mg), 4.2 天(atogepant 60mg)以及 2.5 天(安慰劑)，皆達到統計上顯著意義。最常見的副作用為便秘(6.9-7.7%)以及噁心(4.4-6.1%)[10]。另有一針對困難治療之 EM 患者的隨機、雙盲、安慰劑對照第三期試驗 (NCT04740827[21])自 2021 年起開始收案，簡稱為 ELEVATE study，參與此試驗的三百餘位 EM 患者皆有使用過二至四種偏頭痛預防藥物失敗之經驗，在使用 atogepant 60mg QD 與安慰劑治療 12 週之後，atogepant 組平均 MMD 降低為 4.2 天(安慰劑組:1.8 天)；而相較於安慰劑組的 18%，atogepant 組中 50% 的患者可以達到 MMD 降低 50%的目標[22]。

### *CM Prevention*

後續的 PROGRESS study 收錄 CM 患者 773 人(平均 MMD 為 16 天)，以 1:1:1 之比例分別給予 atogepant 30mg 一天兩次(BID)、60mg 一天一次(QD)以及安慰劑，在治療 12 週之後，各組 MMD 降低分別為 7.5 天(atogepant 30mg BID), 6.9 天(atogepant 60mg QD)以及 5.1 天(安慰劑)，治療組相較於安慰劑有顯著的改善。另外次群組分析中也發現，針對急性藥物過度使用的族群，atogepant 與安慰劑相比亦可顯著降低 MMD 以及急性藥物使用天數[23]。值得注意的是，在 PROGRESS study 中收錄的 CM 患者，排除了「使用四種以上預防藥物，且其中含有兩種以上不同機轉仍無反應」的困難治療型慢性偏頭痛患者[24]。

在這個治療偏頭痛的武器蓬勃發展的時代，愈來愈多的患者有使用多種針對 CGRP 或是其他機轉預防藥物的經驗，甚至也有同時使用的情形。於 2022 年三月開始，一個第三期，為期 24 週的 Open-label 試驗(NCT05216263)，預計收錄 125 位 CM 患者，探討同時使用 atogepant 以及肉毒桿菌素作為預防性治療的效果，目前結果尚未公布。而另一個為期 156 週的延伸性試驗 (NCT04686136)亦在進行中，旨在追蹤 EM 或是 CM 患者使用 atogepant 60mg QD 作為長期預防性用藥的耐受性及安全性。更多的研究結果將在不久的將來



公布。表一為現有之 gepants 相關臨床試驗及其結果。

## **Zavegepant(Zavzpret™)**

適應症: 成人陣發性偏頭痛急性治療

試驗名稱: NCT03872453, NCT04408794, NCT04571060, NCT04804033

### *EM Acute treatment*

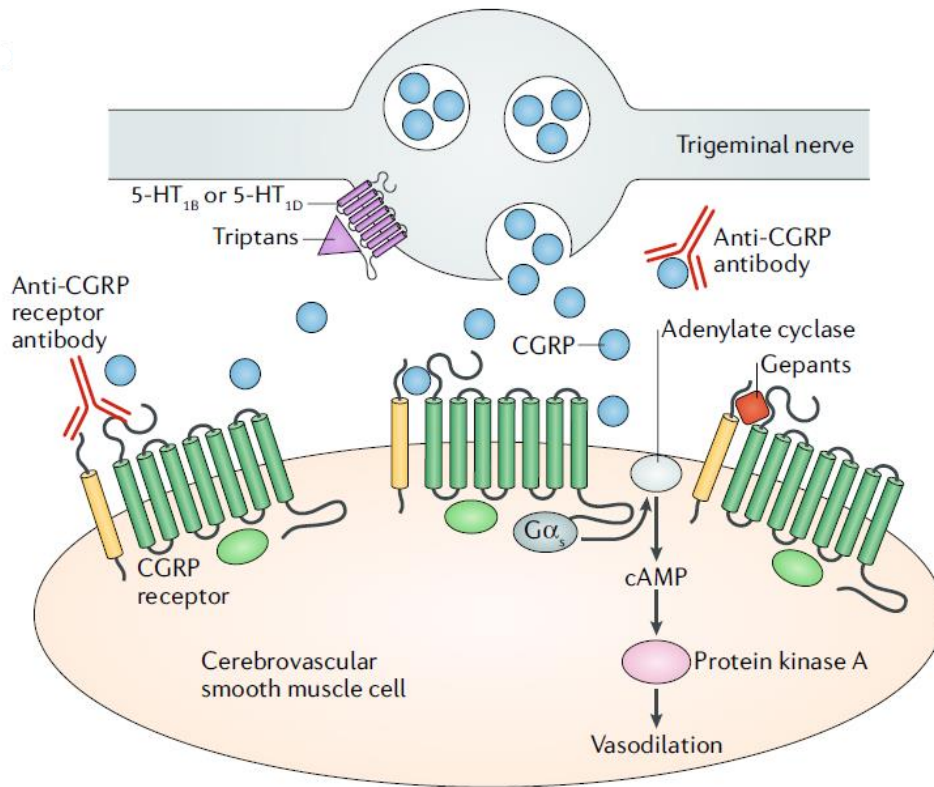
Zavegepant 是第三代的 gepant，其特殊之處是給藥方式為鼻腔給藥，於 2023 年三月經美國 FDA 核准，用於成人急性偏頭痛治療[11]。在收錄一千兩百餘位 EM 患者的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗中，使用 zavegepant 10mg 作為偏頭痛急性治療，與安慰劑相較，確實能在兩小時後疼痛緩解以及其他偏頭痛相關症狀緩解等指標上，達到顯著的成效。Zavegepant 並有其他優異的表現，例如能在使用 15 分鐘之後即達到頭痛緩解、30 分鐘之後回復正常活動及工作能力等等[25]。

### *CM Prevention*

目前亦有使用 zavegepant 當作偏頭痛預防性藥物的臨床試驗正在進行中，NCT04804033 是一個第二/三期、隨機分配、雙盲、安慰劑對照之臨床試驗，探討使用口服 zavegepant 100mg 或 200mg 用於 CM 患者預防性治療的效果，目前已收錄四百多位患者，試驗仍在進行中，結果尚未公布。

自 40 多年前 CGRP 被發現以來，各種與其路徑相關的藥物，包含 gepants，已經在大大小小的臨床試驗中證實了它們對偏頭痛治療的成效。在不良反應部分，除了第一代 gepants 有肝毒性之外，其後的 gepants 的副作用多半與腸胃道症狀如噁心、便秘等相關，且發生的嚴重度不高。Gepants 與其他 CGRP 路徑為標的之藥物之臨床使用最大不同點，或許是其既可以用作急性發作藥物、亦可用做預防性治療之特色。目前在 CM 以及 MOH、或是多種預防性藥物失敗等情況較嚴重的族群，需要更多的研究證實其長程療效；另外，亦有許多合併治療之臨床試驗正在進行中，如合併使用肉毒桿菌素及 gepants、合併使用 CGRP 單株抗體及 gepants 等，結果值得期待。隨著藥物發展的進步，希望日後能帶給偏頭痛患者更精準、效果更好的治療。

圖一 CGRP 受體拮抗劑以及其他針對 CGRP 路徑藥物作用機轉示意圖[2]。



參考資料:

1. Weatherall, M.W., *The diagnosis and treatment of chronic migraine*. *Ther Adv Chronic Dis*, 2015. **6**(3): p. 115-23.
2. Edvinsson, L., et al., *CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic*. *Nat Rev Neurol*, 2018. **14**(6): p. 338-350.
3. Finke, C., et al., *Evaluation of Cognitive Deficits and Structural Hippocampal Damage in Encephalitis With Leucine-Rich, Glioma-Inactivated 1 Antibodies*. *JAMA Neurol*, 2017. **74**(1): p. 50-59.
4. Mullin, K., et al., *Potential for treatment benefit of small molecule CGRP receptor antagonist plus monoclonal antibody in migraine therapy*. *Neurology*, 2020. **94**(20): p. e2121-e2125.
5. Edvinsson, L., *CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment*. *Br J Clin Pharmacol*, 2015. **80**(2): p. 193-9.
6. Scott, L.J., *Ubrogepant: First Approval*. *Drugs*, 2020. **80**(3): p. 323-328.
7. Dodick, D.W., et al., *Ubrogepant, an Acute Treatment for Migraine, Improved Patient-Reported Functional Disability and Satisfaction in 2 Single-Attack Phase 3 Randomized Trials, ACHIEVE I and II*. *Headache*, 2020. **60**(4): p. 686-700.
8. Scott, L.J., *Rimegepant: First Approval*. *Drugs*, 2020. **80**(7): p. 741-746.
9. Croop, R., et al., *Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2021. **397**(10268): p. 51-60.
10. Ailani, J., et al., *Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine*. *New England Journal of Medicine*, 2021. **385**(8): p. 695-706.
11. Dhillon, S., *Zavegepant: First Approval*. *Drugs*, 2023. **83**(9): p. 825-831.
12. Ailani, J., et al., *The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice*. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2021. **61**(7): p. 1021-1039.
13. Dodick, D.W., et al., *Ubrogepant for the Treatment of Migraine*. *New England Journal of Medicine*, 2019. **381**(23): p. 2230-2241.
14. Ailani, J., et al., *Long-Term Safety Evaluation of Ubrogepant for the Acute Treatment of Migraine: Phase 3, Randomized, 52-Week Extension Trial*. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2020. **60**(1): p. 141-152.
15. Chiang, C.C., et al., *Real-world efficacy, tolerability, and safety of ubrogepant*. *Headache*, 2021. **61**(4): p. 620-627.
16. Croop, R., et al., *Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally*

- disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial.* The Lancet, 2019. **394**(10200): p. 737-745.
17. Lipton, R.B., et al., *Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine.* New England Journal of Medicine, 2019. **381**(2): p. 142-149.
  18. Edvinsson, L., *Rimegepant oral disintegrating tablet for migraine.* The Lancet, 2019. **394**(10200): p. 711-712.
  19. Johnston, K., et al., *Monthly migraine days, tablet utilization, and quality of life associated with Rimegepant - post hoc results from an open label safety study (BHV3000-201).* J Headache Pain, 2022. **23**(1): p. 10.
  20. Lipton, R., et al., *Safety and Tolerability of Rimegepant Every Other Day for Preventive Treatment of Migraine Plus As-Needed for Acute Treatment of Migraine: Results from A 52-Week, Open-Label Extension Phase (P12-12.006).* Neurology, 2023. **100**(17 Supplement 2): p. 4762.
  21. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04740827>.
  22. al, P.-R.e. *The ELEVATE study.* 2023 April 22–27, 2023.
  23. Goadsby, P.J.e.a. *Efficacy of Oral Atogepant in People With Chronic Migraine With and Without Acute Medication Overuse: Results From the PROGRESS Trial.* 2022.
  24. Pozo-Rosich, P., et al., *Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet, 2023. **402**(10404): p. 775-785.
  25. Lipton, R.B., et al., *Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre trial.* Lancet Neurol, 2023. **22**(3): p. 209-217.



表一. Gepants 之臨床試驗及其結果

試驗名稱	Gepant	t1/2	完成度	年份	患者人數	給藥方式	劑量	治療目標	偏頭痛分型	試驗時間	2-Hr pain free	Absence of the most bothersome symptom at 2 hr	Change in monthly migraine days	副作用
NCT00442936	Telcagepant	5-8 h	完成	2008	1380	口服	Telcagepant 150 mg or 300 mg, zolmitriptan 5 mg, placebo	急性發作	EM		Telcagepant 150mg: 17.2%, p= 0.0031 Telcagepant 300mg: 26.9%, p<0.0001 Zolmitriptan 5mg: 31.3%, p<0.0001 Placebo: 9.6%			
NCT01430442	Rimegepant	11 h	完成	2014	1026	口服	Rimegepant 75, 150, 300mg, Sumatriptan 100mg, placebo	急性發作	EM		Rimegepant 75mg: 72.1%, p<0.001 Rimegepant 150mg: 61.2%, p<0.001 Rimegepant 300mg: 75.5%, p<0.001 Sumatriptan 100mg: 72%, p<0.001 Placebo: 51.2%	Rimegepant 75mg: N\$ 67.4%, p=0.007 PT 41.9%, p=0.003 PN 52.3% p<0.001 Rimegepant 150mg: N 58.8%, p=0.11 PT 40%, p=0.008 PN 44.7% p=0.005 Rimegepant 300mg: N 68.5%, p=0.002 PT 42.3%, p<0.001 PN 51.4% p<0.001	Rimegepant 75mg: 6.9% Rimegepant 150mg: 5.8% Rimegepant 300mg: 4.4% Sumatriptan 100mg: 8% Placebo: 2.8%	
ACHIEVE-I (NCT02828020)	Ubrogepant	5-7 h	完成	2019	1672	口服	Ubrogepant 50 or 100 mg, placebo	急性發作	EM		Ubrogepant 50mg: 19.2%, p= 0.002 Ubrogepant 100mg: 21.2%, p< 0.001 Placebo: 11.8%	Ubrogepant 50mg: 38.6%, p = 0.002 Ubrogepant 100mg: 37.7%, p= 0.002 Placebo: 27.8%		Ubrogepant 50mg: 9.4% Ubrogepant 100mg: 16.3% Placebo: 12.8%
ACHIEVE II (NCT02867709)	Ubrogepant	5-7 h	完成	2019	1465	口服	Ubrogepant 25 or 50 mg, placebo	急性發作†	EM		Ubrogepant 50mg: 21.8%, p= 0.01 Ubrogepant 25mg: 20.7%, p= 0.03 Placebo: 14.3%	Ubrogepant 50mg: 38.9%, p= 0.01 Ubrogepant 25mg: 34.1%, p= 0.07 Placebo: 27.4%		Ubrogepant 50mg: 12.9% Ubrogepant 25mg: 9.2% Placebo: 10.2%
NCT03732638	Rimegepant	11 h	完成	2021	747	口服	Rimegepant 75mg every other day	預防性	EM*	12 weeks			Rimegepant: -3.6 (p=0.0017) Placebo: -2.7	Rimegepant: 36%. Serious 0% Placebo 36%, Serious <1%
NCT04686136	Atogepant	11 h	進行中	2021	596	口服	Atogepant 60mg	預防性	EM or CM	156 weeks				
PROGRESS (NCT03855137)	Atogepant	11 h	完成	2022	778	口服	Atogepant 30mg or 60mg, placebo	預防性	CM	12 weeks			Atogepant 60mg QD: -7.27 (p= 0.0001) Atogepant 30mg BID: -7.13 (p =0.0009) Placebo: -4.63	Atogepant 60mg QD: 17.62%, serious 2.68% Atogepant 30mg BID: 17.12%, serious 1.56% Placebo: 6.27%, serious 1.18%



<b>ADVANCE</b> (NCT03777059)	<b>Atogepant</b>	11 h	完成	2022	910	口服	Atogepant 10mg, 30mg, 60mg, placebo	預防性	<b>EM</b>	12 weeks			Atogepant 60mg: -4.2±0.2 (p<0.001) Atogepant 30mg: -3.9±0.2 (p<0.001) Atogepant 10mg: -3.7±0.2 (p<0.001) Placebo: -2.5±0.2	Atogepant 60mg: 53.7%, serious 0% Atogepant 30mg: 52.2%, serious 0% Atogepant 10mg: 52.9%, serious 0.9% Placebo: 56.8%, serious 0.9%
---------------------------------	------------------	------	----	------	-----	----	-------------------------------------	-----	-----------	----------	--	--	---	---

<b>ELEVATE</b> (NCT04740827)	<b>Atogepant</b>	11h	進行中	2022	315	口服	Atogepant 60mg QD	預防性	<b>EM</b> (已使用 2-4 種口服預防藥物失敗)	12 weeks			Atogepant 60mg: -4.2 Placebo: -1.85 (p <0.001)	Similar to previous studies
---------------------------------	------------------	-----	-----	------	-----	----	-------------------	-----	-------------------------------	----------	--	--	---	-----------------------------



NCT04571060	<b>Zavegepant</b>	6.5 h	完成	2021	1405	鼻腔給藥	Zavegepant 10mg, placebo	急性發作	<b>EM</b>			Zavegepant 10mg: 24%, p<0.0001 Placebo: 15%	Zavegepant 10mg: 21%(dysgeusia) Placebo: 5%(dysgeusia)
-------------	-------------------	-------	----	------	------	------	--------------------------	------	-----------	--	--	--	---

NCT04804033	<b>Zavegepant</b>	6.5 h	進行中	2021	435 (ongoing)	口服	Zavegepant 100mg, 200mg, placebo	預防性	<b>CM</b>	12 weeks	unrevealed	unrevealed	unrevealed
-------------	-------------------	-------	-----	------	---------------	----	----------------------------------	-----	-----------	----------	------------	------------	------------

\*Inclusion criteria: Per subject report, 4 - 18 migraine attacks of moderate to severe intensity per month within the last 3 months prior to the Screening Visit, 6 or more migraine days during the Observation Period, not more than 18 headache days during the Observation Period

†with moderate or severe headache pain

\$N: nausea, PT: photophobia, PN: phonophobia

表格內容說明: 在此表格中，急性發作治療之臨床試驗以綠底標示，預防性治療之臨床試驗以黃底標示。

✦ 標示者表示已取得 FDA 核准