

## 頭痛電子報 第220期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：2023 年 04 月

### 【本期內容】偏頭痛精準治療：CGRP拮抗劑

高雄榮民總醫院 陳顛旭醫師 P2

各位頭痛學會的先進及會員朋友們，大家好：

近年隨著對偏頭痛病理生理機轉的深入研究，也讓許多新的偏頭痛治療方法陸續問世。其中，CGRP 拮抗劑已然成為臨床上治療偏頭痛的重要武器，可依分子量大小區分為大分子的單株抗體和小分子的 Gepant 兩大類。此類藥物透過拮抗 CGRP 的作用來減少患者腦部的血管擴張、神經發炎反應以及疼痛訊號的敏感化，從而減輕患者偏頭痛的症狀。

本期電子報我們很高興能夠邀請到高雄榮民總醫院的陳顛旭醫師，為大家介紹 CGRP 拮抗劑的作用機轉、類型、使用方法以及限制。期望本期文章能有助於各位更了解這類新型的治療方式。雖然目前台灣只有 fremanezumab (AJOVY®) 和 galcanezumab (EMGALITY®) 可供健保事前申請，但相信不久的將來，台灣 FDA 有機會陸續通過其他 CGRP 拮抗劑，讓我們臨床醫師有更多的治療選擇，來改善患者的頭痛、提升其生活品質！

電子報主編：三軍總醫院 楊富吉醫師

### 秘書處報告：

\* 【活動轉知】2023 世界頭痛大會 (IHC) 預定於 2023 年 9 月 14 – 17 日在韓國首爾舉行，詳細訊息請見 IHC 網頁 ([連結](#))。

\* 「國際頭痛學會 (International Headache Society) Standard / Junior 會員計畫」，詳細訊息請見學會官網 ([連結](#))。

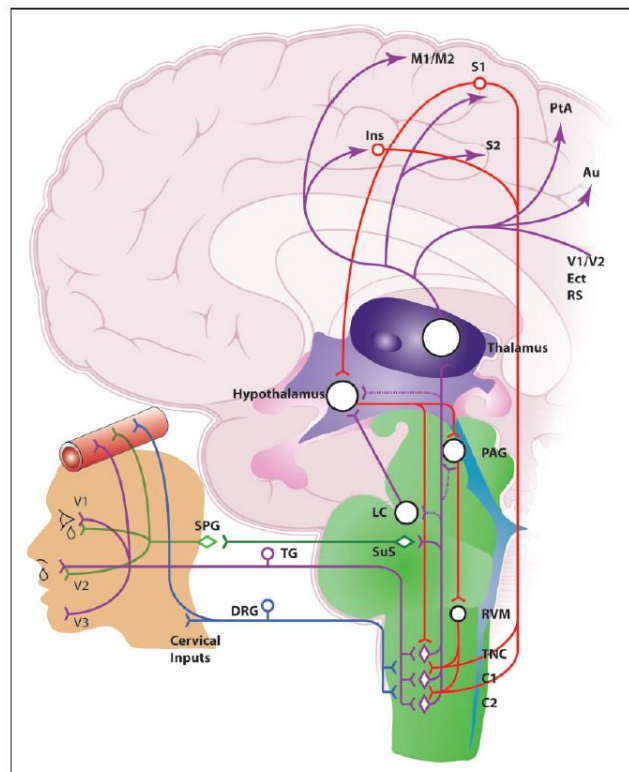
## 偏頭痛精準治療：CGRP 拮抗劑

高雄榮民總醫院 陳顥旭醫師

偏頭痛的病生理機轉，主要是三叉神經血管系統 (trigeminovascular system) (圖一)，當三叉神經被活化後，疼痛訊號先傳到三叉神經尾核 (trigeminal nucleus caudalis)，再經由上涎核 (superior salivatory nucleus) 傳到蝶顎神經節 (sphenopalatine ganglion) 之後，活化自律神經反射，另外，訊號也會經腦幹傳到下視丘、視丘，以及負責疼痛訊號處理的大腦皮質<sup>(1-3)</sup>。當上述系統活化後，神經末梢會釋出血管活性神經勝肽 (vasoactive neuropeptides)，包括降鈣素基因相關肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP)、血管活性腸肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP)、腦垂體腺苷酸環化酶激活肽 (pituitary adenylate cyclase-activating peptide, PACAP) 等等，其中最重要的是 CGRP<sup>(1, 2, 4, 5)</sup>。CGRP 分成  $\alpha$ -CGRP 和  $\beta$ -CGRP，與頭痛機轉相關的主要是  $\alpha$ -CGRP<sup>(6)</sup>。在三叉神經節 (trigeminal ganglion) 中，超過一半的神經元含有 CGRP<sup>(7)</sup>。

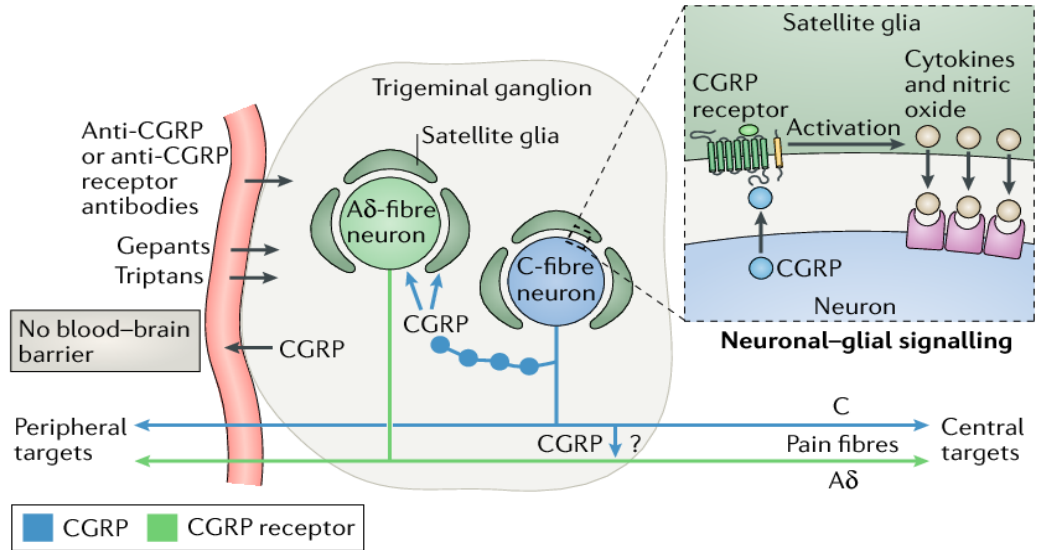
當三叉神經血管系統活化之後，CGRP 被釋放出來並結合到其接受器上，造成血管擴張、神經發炎反應，以及疼痛訊號的敏感化<sup>(1, 2, 4)</sup> (圖二)。目前已成功研發的 CGRP 拮抗劑分兩大類：大分子的單株抗體 (monoclonal antibody) 及小分子的 gepant (圖三)。單株抗體的分子量大，無法通過血腦障壁 (blood-brain barrier, BBB)，而 gepant 的穿透性不佳，因此，CGRP 拮抗劑的作用位置主要在 BBB 之外<sup>(3, 5)</sup>。截至目前，美國 FDA 共通過 3 種 gepants (ubrogepant, rimegepant, atogepant) 及 4 種單株抗體 (erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab) (表一)。以下我們簡要介紹這些 CGRP 拮抗劑的特色。

圖一 Trigeminovascular Pathway



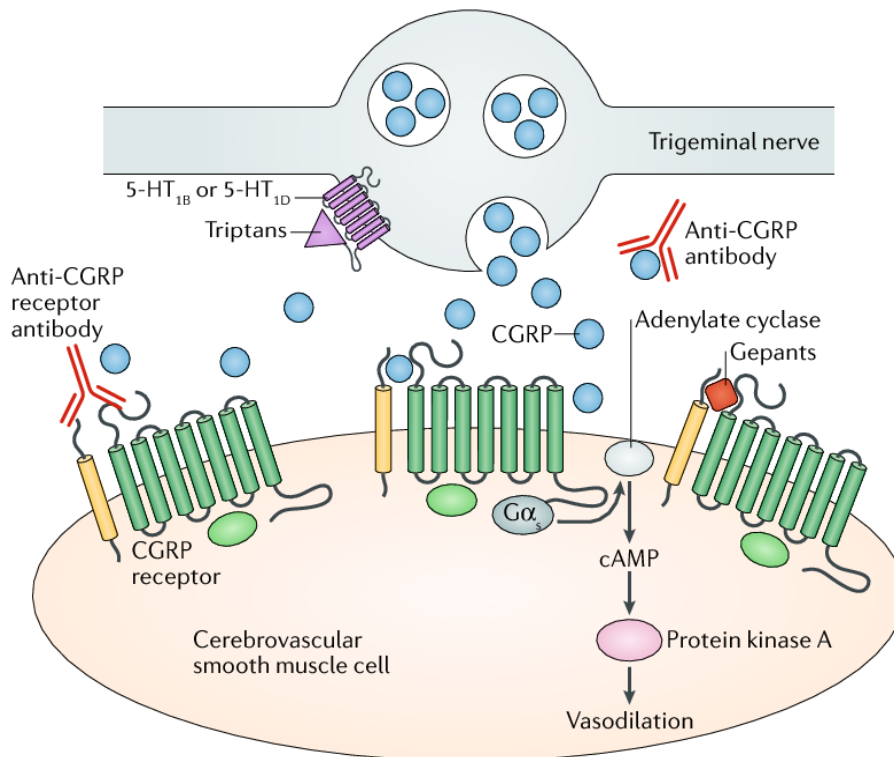
Adapted from J Cereb Blood Flow Metab. 2019;39(4):573-594.

圖二 CGRP and CGRP Receptor



Adapted from Nat Rev Neurol. 2018;14(6):338-350.

圖三 Mechanisms of CGRP Antagonists



Adapted from Nat Rev Neurol. 2018;14(6):338-350.

---

## (一) Gepants

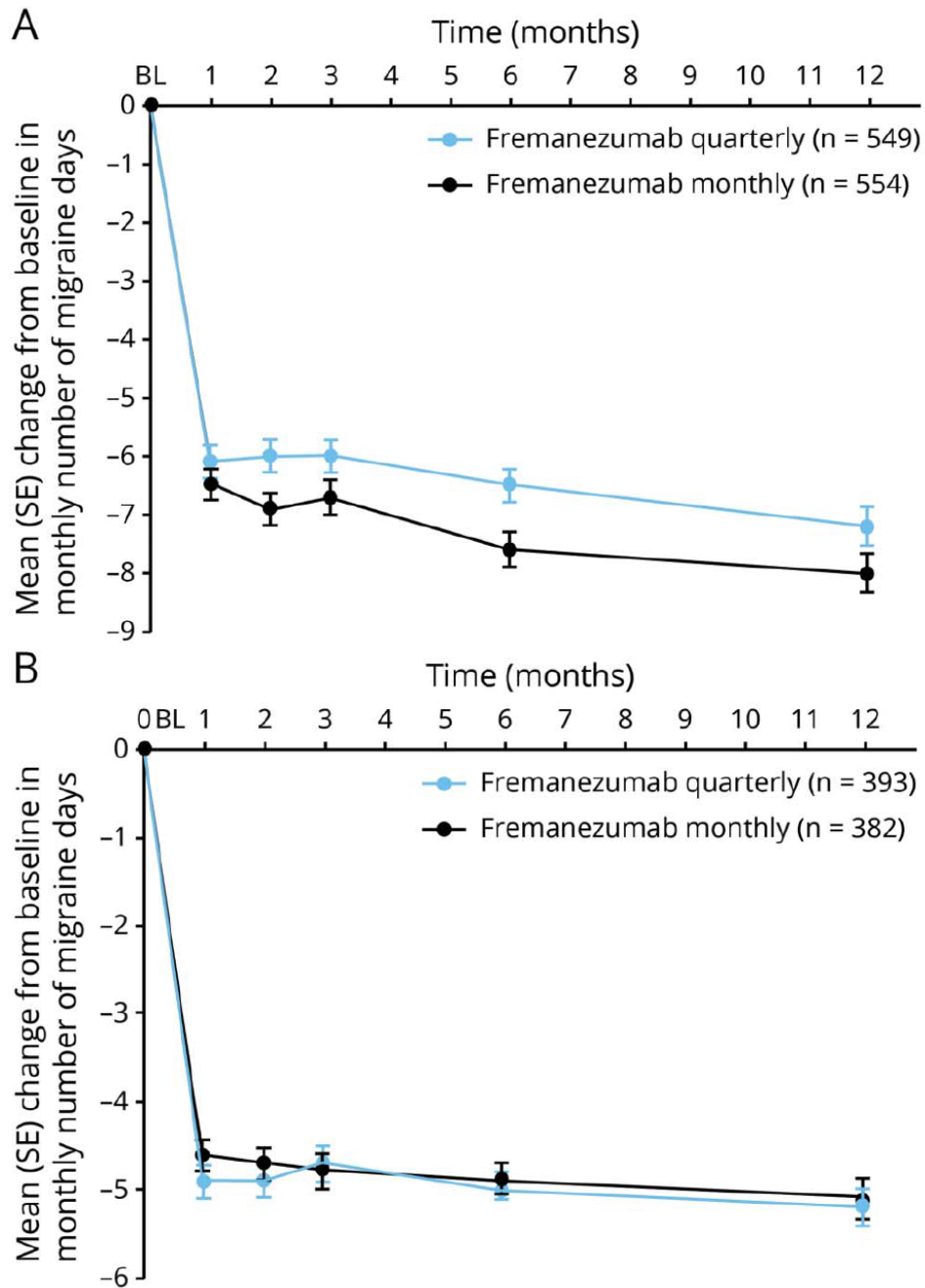
Gepants 是小分子的 CGRP 拮抗劑，早期的 gepants 因為肝毒性的副作用而無法實際應用到臨床，後來研發的 gepants 克服了這個問題，美國 FDA 於 2019 至 2021 年共通過 3 種口服 gepants (表一)<sup>(8, 9)</sup>。Ubrogepant 用於偏頭痛急性治療，有 50 mg 和 100 mg 兩種劑量，一天的最高劑量是 200 mg<sup>(8)</sup>。Rimegepant 是目前唯一可同時作為急性治療和陣發性偏頭痛預防治療的 CGRP 拮抗劑，劑量為 75 mg<sup>(8)</sup>。Atogepant 可用在陣發性偏頭痛的預防治療，劑量有 10 mg、30 mg、60 mg 等不同選擇<sup>(8)</sup>，而 60 mg 劑量的 Atogepant 近期剛被美國 FDA 核准用於慢性偏頭痛的預防性治療。這些 gepants 最常見的副作用是噁心感。目前台灣 FDA 還未通過口服 gepants 的使用。

## (二) 單株抗體 (Monoclonal Antibodies)

從 2018 至 2020 年，美國 FDA 共通過 4 種 CGRP 單株抗體：erenumab、fremanezumab、galcanezumab、eptinezumab (表一)，其中第一個是作用在 CGRP 接受器，後三者是作用在 CGRP 本身 (圖三)，都是用於偏頭痛的預防治療，無法用在急性治療<sup>(3, 9)</sup>。單株抗體與 CGRP 或其接受器的親和性很高，與其他藥物不易產生交互作用。另外，半衰期長的特點，也使給藥頻次可以拉長到每個月或每季一次<sup>(9)</sup>。除了 eptinezumab 是靜脈注射給藥，其他 3 種都是皮下注射<sup>(3, 9)</sup>。目前台灣 FDA 已通過 fremanezumab 和 galcanezumab 的使用，健保給付條件包含：需符合慢性偏頭痛的診斷，需經 3 種以上偏頭痛預防用藥 (需有 topiramate) 治療仍無顯著效果，或無法忍受其副作用，經事前審查核准後使用。Fremanezumab 和 galcanezumab 兩者僅能擇一使用，不能互換或與 Botox 併用。

Fremanezumab (AJOVY®) 在偏頭痛的預防性治療分兩種給藥劑量 / 頻次：每季 (每三個月) 675 mg 或每月 225 mg，皮下注射<sup>(10, 11)</sup>。重要的臨床試驗有：HALO EM，HALO CM，FOCUS<sup>(12)</sup>。在實驗設計上，每月給藥的劑量原本有區分陣發性偏頭痛或慢性偏頭痛，於陣發性偏頭痛的給藥劑量是每個月 225 mg (225/225/225 mg)，於慢性偏頭痛則是第一個月給 loading dose (675/225/225 mg)<sup>(10, 11)</sup>。但陣發性或慢性偏頭痛的起始藥物劑量不同，容易造成臨床開藥之混淆或不便，因此，藥物研發公司以頭痛頻率較高的陣發性偏頭痛病人去模擬慢性偏頭痛之族群，利用電腦模擬方式推估每個月都給 225 mg 的效果及安全性，發現無顯著差異。因此，後來美國及台灣 FDA 通過 fremanezumab 之使用，每個月給藥的劑量都是 225 mg，不用區分陣發性或慢性偏頭痛。與安慰劑相比，無論是每季或每月給藥，無論是陣發性或慢性偏頭痛，fremanezumab 都顯著降低每個月的偏頭痛天數、每個月中等程度以上的頭痛天數、每個月的急性藥物使用、頭痛相關之失能，並能改善生活品質。而在副作用方面，fremanezumab 除了有較明顯的注射部位不適，其他副作用皆與安慰劑相當<sup>(10, 11)</sup>。追蹤一年的研究，仍然顯示出良好的效果 (圖四) 及安全性<sup>(13)</sup>。

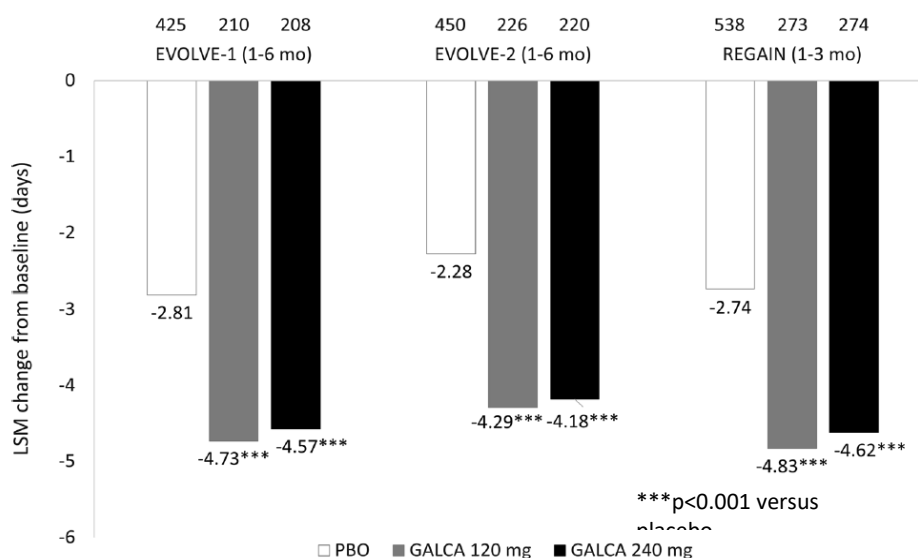
圖四 Mean Change from Baseline in Monthly Number of Migraine Days for Patients Receiving Fremanezumab: (A) Chronic Migraine and (B) Episodic Migraine



Adapted from Neurology. 2020;95(18):e2487-e2499.

Galcanezumab (EMGALITY®) 用於偏頭痛的預防性治療，也是皮下注射，第一個月是給 240 mg (loading dose)，之後每個月 120 mg<sup>(14)</sup>。重要的臨床試驗有：EVOLVE-1，EVOLVE-2，REGAIN，CONQUER<sup>(12)</sup>。原本的實驗設計區分為低劑量的 120 mg group (藥物給法如前述) 和高劑量的 240 mg group (每個月給 240 mg)，但後來的研究發現，無論是低劑量或高劑量，無論是陣發性或慢性偏頭痛，和安慰劑相比，galcanezumab 都顯著降低每個月的偏頭痛天數 (圖五)、頭痛相關之失能，且有較好的生活品質。在副作用方面，galcanezumab 一樣比安慰劑有更多注射部位不適<sup>(14, 15)</sup>。因為低劑量和高劑量的治療效果相當，但高劑量給藥的副作用較多<sup>(15)</sup>，因此，後來美國及台灣 FDA 通過低劑量 galcanezumab 於偏頭痛之使用：第一個月給 240 mg，之後每個月 120 mg。另外，在陣發性叢發性頭痛的預防上，galcanezumab 是目前唯一被核可使用的單株抗體 (表一)，但劑量與偏頭痛不同，需每個月給 300 mg<sup>(15-17)</sup>。

圖五 Reduction in Mean Monthly Migraine Headache Days for Patients Receiving Galcanezumab: Episodic (EVOLVE-1 and EVOLVE-2), Chronic (REGAIN)



Adapted from Adv Ther. 2020;37(5):2034-2049.

## 結論

從 1982 年發現 CGRP，到 2018 年第一個單株抗體、2019 年第一個 gepant 的誕生，CGRP 研究及其藥物的發展 (表一)，呈現了從實驗室到藥物上市的成功研發過程<sup>(4, 7)</sup>。目前台灣只有 fremanezumab 和 galcanezumab 可以使用，希望不久的未來，台灣 FDA 能通過其他 CGRP 拮抗劑，讓臨床醫師有更多元的治療選擇，以改善病人的頭痛問題、降低失能，並提升其生活品質。

表一 CGRP Antagonists

| 學名                           | 商品名      | 劑型 | 適應症   |
|------------------------------|----------|----|---|
| <b>Gepants</b>               |          |    |   |
| Ubrogepant                   | UBRELVY  | PO | Acute treatment of Migraine   |
| Rimegepant                   | NURTEC   | PO | Acute treatment of Migraine<br>Preventive treatment of Episodic Migraine              |
| Atogepant                    | QULIPTA  | PO | Preventive treatment of Episodic and Chronic Migraine                                 |
| <b>Monoclonal Antibodies</b> |          |    |   |
| Erenumab                     | AIMOVIG  | SC | Preventive treatment of Migraine  |
| Fremanezumab                 | AJOVY    | SC | Preventive treatment of Migraine  |
| Galcanezumab                 | EMGALITY | SC | Preventive treatment of Migraine<br>Preventive treatment of Episodic Cluster Headache |
| Eptinezumab                  | VYEPTI   | IV | Preventive treatment of Migraine  |

## References

- Vollesen AL, Benemei S, Cortese F, et al. Migraine and cluster headache - the common link. *J Headache Pain*. 2018;19(1):89.
- Hoffmann J, Baca SM, Akerman S. Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(4):573-594.
- Yuan H, Spare NM, Silberstein SD. Targeting CGRP for the Prevention of Migraine and Cluster Headache: A Narrative Review. *Headache*. 2019;59 Suppl 2:20-32.
- Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(6):338-350.
- Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*. 2017;57 Suppl 2:47-55.
- Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94(4):1099-1142.
- Edvinsson L. CGRP and migraine: from bench to bedside. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(7):785-790.
- Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. New Generation Gepants: Migraine Acute and Preventive Medications. *J Clin Med*. 2022;11(6):1656.
- Tepper SJ. History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. *Headache*. 2018;58 Suppl 3:238-275.
- Silberstein SD, Cohen JM, Yang R, et al. Treatment benefit among migraine patients taking fremanezumab: results from a post hoc responder analysis of two placebo-controlled trials. *J Headache Pain*. 2021;22(1):2.
- Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial *Lancet*. 2019;394(10203):1030-1040.
- Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain*. 2022;23(1):67.
- Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020;95(18):e2487-e2499.
- Martin V, Samaan KH, Aurora S, et al. Efficacy and Safety of Galcanezumab for the Preventive Treatment

- 
- of Migraine: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020;37(5):2034-2049.
15. Yang Y, Wang Z, Gao B, et al. Different doses of galcanezumab versus placebo in patients with migraine and cluster headache: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain.* 2020;21(1):14.
  16. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med.* 2019;381(2):132-141.
  17. Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia.* 2020;40(9):935-948.

本電子報以電子郵件方式寄發內容包括台灣頭痛學會的會員通知事項,及頭痛相關文章。本園地公開,竭誠歡迎所有頭痛相關醫學著述、病例討論、文獻推介、研討會講座等投稿,稿酬從優。敬請不吝指教,感謝您的支持!

聯絡人:秘書 何沛儒

會址:台北市北投區石牌路二段 201 號中正 16 樓神經內科 160 室

TEL: 02-28712121 轉 86761、0919-607-076

FAX: 02-28738696

E-mail: [headache.tw@gmail.com](mailto:headache.tw@gmail.com)

學會網頁: <https://taiwanheadache.org.tw/>