新藥介紹-
Galcanezumab(Emgality®)

陳裕霖 黃美智

一、前言

偏頭痛（Migraine）是一種常見的神經血管疾病，影響全球數億人口。在台灣，15歲以上的成年人中，約有180萬人受偏頭痛所困。偏頭痛的特徵為劇烈且反覆發作的頭痛，單次發作可能持續4至72小時。患者通常會感受到「抽動性」或「搏動性」的疼痛，雖然多數情況下疼痛局限於單側，但部分患者可能會出現雙側頭痛。此外，偏頭痛常伴隨噁心、嘔吐，並對光線及聲音特別敏感，使患者難以正常活動。

慢性偏頭痛與陣發性偏頭痛是兩種主要的臨床類型。慢性偏頭痛的診斷標準為：每月頭痛天數達15天以上，持續超過三個月，且其中至少八天符合偏頭痛特徵。這類偏頭痛對患者的生活影響深遠，通常會顯著降低生活品質。慢性偏頭痛的全球盛行率約為1.4%至2.2%。相比之下，陣發性偏頭痛則指每月頭痛天數少於15天的偏頭痛患者。

偏頭痛發作時，不僅顯著影響患者的生活品質，還可能導致生產力下降。因此偏頭痛的治療以及預防是十分重要的。而偏頭痛的預防性治療主要目標是減少頭痛發作的頻率、降低發作的嚴重程度、減少患者的功能損害，並降低藥物過度使用的風險。有效的預防治療不僅能改善患者的生活品質，還能提升對急性治療的反應效果。

在選擇預防性治療時，應考量偏頭痛的嚴重程度與發作頻率、過往治療史、共病情況、合併用藥，以及治療的有效性、安全性與副作用。良好的耐受性對於確保患者的治療依從性至關重要，這也是治療成功的關鍵之一。長期以來，口服藥物一直是偏頭痛預防性治療的主要選擇，包括topiramate、flunarizine，propranolol等，但口服預防性治療的依從性往往較差，主要原因是藥物耐受性不佳與不良反應的發生率較高。

近年來，一種針對特定目標的新型偏頭痛預防治療已經發展成熟，主要透過阻斷CGRP(calcitonin gene related peptide，降鈣素基因相關胜肽)來發揮作用。目前針對CGRP的偏頭痛預防藥物可分為兩大類：第一類為CGRP單株抗體（CGRP-mAbs），包括阻斷CGRP受體的Erenumab，以及直接抑制CGRP本身的Eptinezumab、Fremanezumab和Galcanezumab；第二類為小分子CGRP受體拮抗劑（Gepants），如Atogepant與Rimegepant，其中Rimegepant

亦可用於急性偏頭痛的治療。這些藥物的給藥方式有所不同，Gepants為口服藥物，而Erenumab、Fremanezumab及Galcanezumab為皮下注射，Eptinezumab則需透過靜脈注射。此外，這些藥物的劑量方案也存在顯著差異，例如Atogepant為每日服用，Rimegepant則需隔日服用，而Erenumab、Galcanezumab與Fremanezumab為每月施打，Eptinezumab則每三個月施打一次。總體而言，抗CGRP藥物在偏頭痛的預防上展現了良好的療效。

本篇將著重介紹Galcanezumab (EMGALITY®)

二、Galcanezumab (Emgality®) 作用機轉

CGRP 是偏頭痛發作時很重要的神經傳導物質，它能擴張血管，傳遞疼痛訊息。CGRP 主要由三叉神經節的神經元釋放，在三叉神經系統中，約有一半的神經元末梢含有 CGRP 囊泡。一旦釋放，CGRP 會與腦膜血管的平滑肌細胞結合，啟動protein kinase A（PKA），導致血管舒張。此外，CGRP在腦動脈血管的作用與cAMP濃度呈正相關，進一步加強血管擴張效應，可能是誘發偏頭痛的重要因素。CGRP 在偏頭痛發作時會被釋放出而可在血液中檢測到，但如服用偏頭痛專一性止痛藥，CGRP 的血中濃度會降低，偏頭痛也同步改善。

Galcanezumab是針對CGRP配體專一性結合的人源化(humanized)IgG4單株抗體，透過與CGRP配體結合，阻斷CGRP與其受體作用，讓CGRP無法使血管擴張。

Galcanezumab 具有線性的藥物動力學特性，其血中濃度與劑量（1 至 600 mg）呈比例增加。在首次給藥後，若使用 240 mg 的 loading dose，可迅速達到穩定狀態濃度。該藥物在施打後約 5 天達到最高血中濃度（Tmax），而其排除半衰期約為 27 天。Galcanezumab 在健康志願者、陣發性或慢性偏頭痛患者，以及陣發性叢發性頭痛患者之間的動力學參數無顯著差異。經皮下注射後，藥物吸收不受注射部位影響，並與內源性 IgG 相同，透過蛋白質降解途徑代謝為小分子胜肽與胺基酸。其擬似清除率（CL/F）約為 0.008 L/h，進一步支持其長效作用特性。

三、適應症與建議劑量

Emgality®的適應症為預防成人偏頭痛。Emgality®的建議劑量為一次注射240 mg (連續兩次皮下注射，每次120 mg)做為loading dose，之後每月皮下注射120 mg的劑量。如漏掉一劑Emgality®，應儘快給藥。此後，可以自接受最後一劑之日起安排每月一次Emgality®的用藥。對於輕中度肝腎功能不全病人無須調整劑量。

四、臨床研究

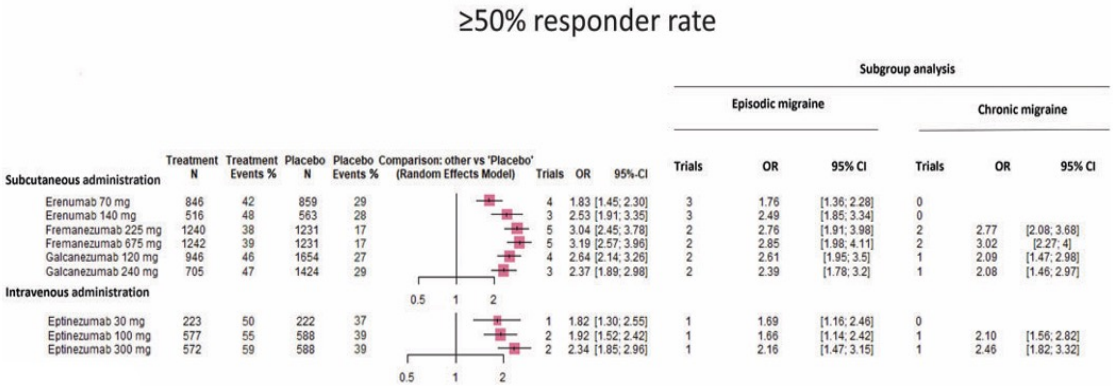
在國際頭痛協會(IHS, International Headache Society)的一篇評估CGRP mAbs療效的Network Meta-Analysis中，以每月偏頭痛天數（MMD,Monthly Migraine Days，其中偏頭痛天數定義為未使用止痛藥且偏頭痛持續至少 30 分鐘的天數，或經偏頭痛專用急性治療後頭痛緩解的天數）以及50%反應率(每月偏頭痛天數或中度至重度頭痛天數的百分比變化)為 Primary Outcomes，Galcanezumab 在所有劑量下均顯著減少每月偏頭痛天數（MMD），與安慰劑相比效果明顯，120mg 劑量的 MMD 平均減少 2.28 天（95% CI: 2.82, 1.74），240mg 劑量則減少 2.02 天（95% CI: 2.63, 1.41）。在發作型（episodic）偏頭痛的研究中Galcanezumab在所有可用劑量下均表現出最佳療效，僅次於 Fremanezumab。在慢性（chronic）偏頭痛的研究中，120mg 劑量在皮下注射藥物中效果最高，MMD 平均減少 2.10 天（95% CI: 2.90, 1.30），240mg劑量亦顯著降低 MMD，同時Galcanezumab 120mg和240mg的50%回應率顯著高於安慰劑(圖一)。

Galcanezumab在發作型與慢性偏頭痛的研究中，療效表現相當，適用於不同類型的患者。

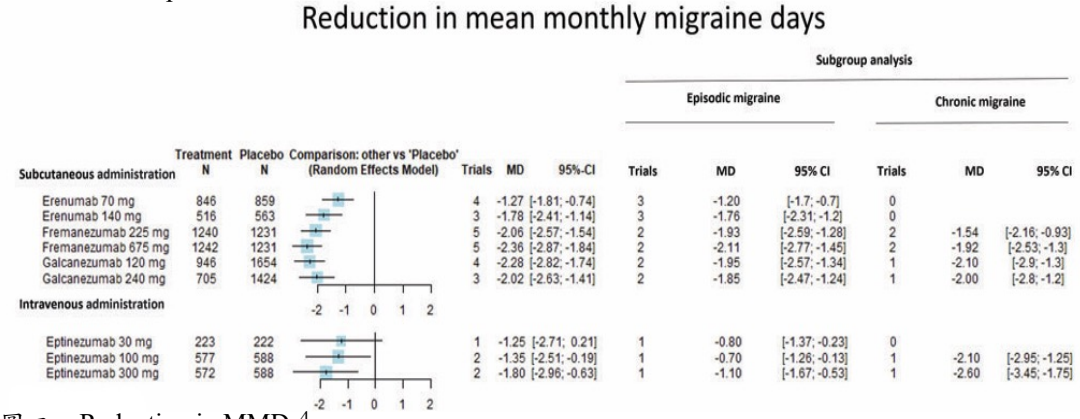
對同類型的CGRP mAbs來說，與 Fremanezumab 相比，Galcanezumab 的 MMD 減少幅度相當，均超過 2 天，顯示兩者在發作型與慢性偏頭痛中的療效相近；與 Erenumab 相比，Galcanezumab 120mg 和 240mg 均優於 Erenumab 70mg 和 140mg；與 Eptinezumab 相比，Galcanezumab 的 MMD 減少幅度在慢性偏頭痛患者中較高(圖二)。

在IHS另一篇評估CGRP mAbs的安全性與耐受性的Network Meta-Analysis中，以治療期間出現的不良事件（TEAEs）與嚴重不良事件（SAEs）為 Primary Outcomes。TEAE (Treatment-Emergent Adverse Events) 定義為在接受治療後新發的不良事件，或既存症狀於治療後惡化的情況，而 SAE (Serious Adverse Events) 則指任何致命或危及生命的不良事件。

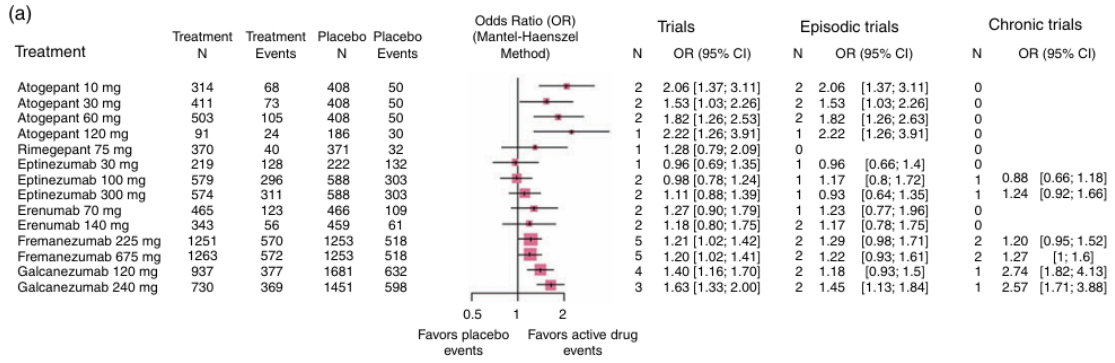
Galcanezumab（120mg 和 240mg）治療期間的不良事件（TEAEs）發生率顯著高於安慰劑，240mg 劑量的 TEAEs 發生率最高，其次為 120mg。在發作型與慢性偏頭痛的分別研究中，galcanezumab 仍顯示較高的 TEAEs 發生率(圖三)，且在僅針對慢性偏頭痛患者的研究中效果更為明顯。與其他抗 CGRP 單株抗體相比，galcanezumab 120mg 和 240mg 在嚴重不良事件（SAEs,）方面的發生率最高(圖三)，但與安慰劑相比未達顯著差異（OR: 1.64 [95% CI: 0.80, 3.38] 和 OR: 1.66 [95% CI: 0.77, 3.56]）。與安慰劑相比，galcanezumab 120mg 和 240mg 的患者較容易發生注射部位紅斑、硬結及瘙癢(圖四)。

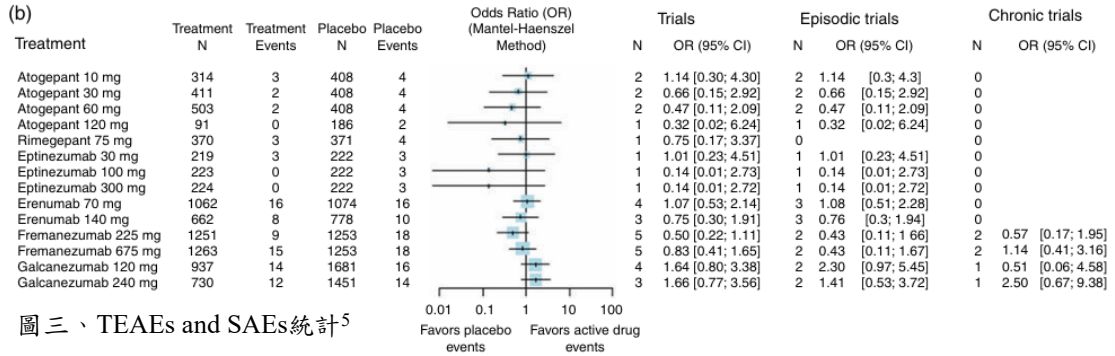


圖一、50% responder rate[4]



圖二、Reduction in MMDs[4]





圖三、TEAEs and SAEs統計[5]

	Eptinezumab 30 mg	Eptinezumab 100 mg	Eptinezumab 300 mg	Erenumab 70 mg	Erenumab 140 mg	Fremanezumab 225 mg	Fremanezumab 675 mg	Galcanezumab 120 mg	Galcanezumab 240 mg
Injection site pain	NA	NA	NA	**2.12 [1.07, 4.2]**	0.76 [0.29, 1.98]	**1.25 [1.02, 1.55]**	1.05 [0.84, 1.3]	0.99 [0.74, 1.33]	1.22 [0.92, 1.63]
Injection site erythema	NA	NA	NA	0.55 [0.17, 1.82]	0.47 [0.14, 1.61]	**1.31 [1.04, 1.65]**	**1.3 [1.03, 1.64]**	**1.87 [1.09, 3.22]**	**2.79 [1.6, 4.86]**
Injection site induration	NA	NA	NA	NA	NA	1.14 [0.91, 1.44]	**1.5 [1.2, 1.87]**	1.8 [0.89, 3.62]	**3.53 [1.86, 6.72]**
Injection site pruritus	NA	NA	NA	NA	NA	1 [0.37, 2.69]	**2.8 [1.23, 6.35]**	**13.48 [3.6, 50.52]**	**21.35 [5.69, 80.14]**
Injection site hemorrhage	NA	NA	NA	NA	NA	1.18 [0.61, 2.27]	0.7 [0.33, 1.47]	0.33 [0.01, 8.12]	NA
Back pain	0.57 [0.16, 1.98]	1 [0.34, 2.89]	0.42 [0.11, 1.63]	1.1 [0.51, 2.37]	1.24 [0.51, 3]	1 [0.32, 3.14]	1.32 [0.46, 3.81]	1.22 [0.66, 2.24]	0.82 [0.38, 1.8]
Neck pain	NA	NA	NA	NA	7.48 [0.38, 146.39]	5.05 [0.24, 105.77]	6.88 [0.35, 133.74]	1.29 [0.64, 2.62]	0.57 [0.19, 1.75]
Nasopharyngitis	1.16[0.58, 2.32]	1.1 [0.68, 1.79]	1.47 [0.93, 2.33]	0.84 [0.61, 1.16]	1.03 [0.7, 1.52]	1.08 [0.79, 1.46]	0.85 [0.62, 1.17]	1.04 [0.76, 1.43]	**0.62 [0.41, 0.94]**
Upper respiratory tract infection	1.37 [0.77, 2.44]	1.04 [0.64, 1.67]	1.19 [0.75, 1.89]	1.3 [0.84, 2]	0.92 [0.52, 1.63]	1 [0.61, 1.64]	1.25 [0.78, 1.99]	1.46 [0.87, 2.44]	1.42 [0.81, 2.5]
Sinusitis	0.48 [0.2, 1.16]	**0.44 [0.23, 0.86]**	0.69 [0.39, 1.24]	1.02 [0.47, 2.22]	1.59 [0.65, 3.88]	0.66 [0.32, 1.38]	0.44 [0.19, 1.01]	1.39 [0.75, 2.61]	1.66 [0.85, 3.23]
Dizziness	1.01 [0.37, 2.75]	1.26 [0.49, 3.24]	0.49 [0.14, 1.64]	0.49 [0.13, 1.9]	1.71 [0.67, 4.4]	1.37 [0.62, 3]	1.34 [0.61, 2.94]	1.19 [0.62, 2.29]	1.08 [0.53, 2.2]
Fatigue	1.03 [0.29, 3.7]	1.56 [0.64, 3.82]	1.39 [0.55, 3.52]	1.27 [0.62, 2.59]	1.14 [0.48, 2.68]	2.18 [0.88, 5.4]	1.56 [0.6, 4.05]	1.26 [0.64, 2.48]	1.04 [0.5, 2.16]
Insomnia	NA	NA	NA	NA	NA	3.06 [0.61, 15.27]	3.46 [0.71, 16.81]	0.09 [0, 1.6]	NA
Diarrhea	1.36 [0.3, 6.14]	1 [0.2, 4.99]	2.7 [0.71, 10.33]	4.38 [0.73, 26.29]	1.98 [0.07, 58.24]	**4.77 [1.36, 16.72]**	1.65 [0.39, 6.9]	1.33 [0.7, 2.53]	0.9 [0.41, 1.97]
Constipation	NA	NA	NA	**2.14 [1.17, 3.93]**	**2.83 [1.41, 5.7]**	3.58 [0.74, 17.38]	0.48 [0.04, 5.37]	0.99 [0.28, 3.47]	NA
Nausea	1.44 [0.59, 3.51]	0.72 [0.33, 1.58]	1.18 [0.57, 2.42]	0.75 [0.37, 1.53]	0.78 [0.27, 2.23]	0.74 [0.41, 1.32]	0.55 [0.29, 1.03]	0.73 [0.32, 1.64]	1.06 [0.45, 2.51]
Cough	0.14 [0.02, 1.15]	1.14 [0.41, 3.21]	0.85 [0.28, 2.56]	NA	NA	NA	NA	1.2 [0.35, 4.15]	1.7 [0.57, 5.13]
Influenza	0.6 [0.14, 2.55]	0.79 [0.21, 2.99]	1.61 [0.52, 4.99]	0.96 [0.47, 1.97]	1.55 [0.58, 4.13]	1 [0.32, 3.12]	**2.68 [1.04, 6.89]**	1.33 [0.76, 2.34]	1.71 [0.92, 3.15]
Urinary tract infection	NA	1.38 [0.47, 4.02]	2.13 [0.79, 5.74]	0.85 [0.29, 2.53]	1.07 [0.38, 3.05]	1.73[0.79, 3.79]	1 [0.41, 2.41]	1.38 [0.71, 2.65]	1.56 [0.82, 2.97]

圖四、副作用發生統計[5]

五、結語

目前臺灣的第一線偏頭痛預防治療仍以口服藥物為主，而Galcanezumab有著一個月只需要施打一次的優勢，可以大幅提升用藥順從性，雖然與同類型的CGRP mAbs雖然發生不良反應的機率較高，但是在預防偏頭痛療法方面有最佳的療效，而目前健保僅有給付慢性偏頭痛可使用CGRP mAbs，陣發性偏頭痛仍需自費，不過Galcanezumab確實是一個新的用藥選擇。

六、參考文獻

1. 衛生福利部食品藥物管理署-藥物仿單查詢系統- Emgality® 藥品仿單
2. 台灣頭痛協會2022台灣偏頭痛預防性治療準則
3. Naghdi, S., Underwood, M., Madan, J. et al. Clinical effectiveness of pharmacological interventions for managing chronic migraine in adults: a systematic review and network meta-analysis. J Headache Pain 24, 164 (2023). https://doi.org/10.1186/s10194-023-01696-w
4. Haghdoost F, Puledda F, Garcia-Azorin D, Huessler EM, Messina R, Pozo-Rosich P. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. Cephalalgia. 2023 Apr;43(4):3331024231159366. doi: 10.1177/03331024231159366. Erratum in: Cephalalgia. 2024 Jun;44(6):3331024241255216. doi: 10.1177/03331024241255216. PMID: 36855951.

5. Messina R, Huessler EM, Puledda F, Haghdoost F, Lebedeva ER, Diener HC. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis. Cephalalgia. 2023 Mar;43(3):3331024231152169. doi: 10.1177/03331024231152169. PMID: 36786548.