藥物介紹-Atogepant (Aquipta®)

陳又瑄 黃美智

一、前言

偏頭痛 (migraine) 是一種常見的原發性神經系統疾病，而非單純症狀，發作時患者常會感受到「搏動感」的疼痛，並伴隨噁心、嘔吐、畏光或害怕聲響等情形，日常活動（例如：頭部快速移動、打噴嚏、用力解便等）可能加劇疼痛，且症狀可持續4到72小時[1]。研究指出，多種環境與飲食因素可能誘發偏頭痛發作。壓力、月經、視覺刺激、天氣變化、硝酸鹽、禁食及葡萄酒為可能性較高（probable）的偏頭痛誘發因子，睡眠障礙與阿斯巴甜（aspartame）則被歸類為可能（possible）的偏頭痛誘發因子。

目前的研究顯示，偏頭痛的發生源於一種原發性的神經元功能異常，進而在顱內與顱外引發一連串變化，最終形成偏頭痛的臨床表現。這些變化涵蓋偏頭痛的四個臨床階段，分別為前驅期症狀（premonitory symptoms）、先兆（aura）、頭痛期（headache）與後期症狀（postdrome）。

受偏頭痛影響的一般人口約12%至15%。其中，無先兆型偏頭痛（migraine without aura）為最常見的臨床類型，約占所有病例的75%。偏頭痛的盛行率會隨年齡與性別而有所不同，每年約有17%的女性與6%的男性出現偏頭痛發作，在30至39歲的族群中盛行率達到高峰，此年齡層中女性與男性的盛行率分別約為24%與7%。此外，偏頭痛的發作可能也與遺傳因素有關[2]。而偏頭痛亦是全球主要失能原因之一。根據全球疾病負擔（Global Burden of Disease, GBD）研究，偏頭痛為全球第二大失能原因[3]。

偏頭痛的治療方式可分為緩解症狀的急性期治療和預防性治療，急性期治療包括一般止痛藥（acetaminophen、NSAIDs）、triptans、降鈣素基因相關胜肽（calcitonin gene-related peptide, CGRP）拮抗劑、lasmiditan以及dihydroergotamine[4]。預防性治療第一線用藥包括抗憂鬱劑（amitriptyline、venlafaxine）、beta-blocker、topiramate或CGRP 拮抗劑[5]。本篇內容將介紹用於偏頭痛預防性治療的CGRP拮抗劑之一Atogepant（Aquipta®）。

二、作用機轉

目前的研究相信，皮質擴散抑制（Cortical spreading depression, CSD）是造成偏頭痛先兆的原因，CSD是一種沿著大腦皮質緩慢傳播的去極化波，使神經細胞過度興奮後進入抑制狀態的現象。發生CSD並產生偏頭痛的先兆後，可能引發分子級聯反

應：神經元pannexin-1通道開啟、隨後活化caspase-1，釋放促發炎介質、活化星狀膠質細胞中的Nuclear Factor kappa-B(簡稱 NF-κB)，並將發炎訊號傳遞至三叉神經纖維。三叉神經節受刺激會釋放血管活性神經胜肽（vasoactive neuropeptides），包括substance P、降鈣素基因相關胜肽（calcitonin gene-related peptide, CGRP）與neurokinin A，導致血管擴張（CGRP為強效血管擴張劑）與血漿蛋白滲出造成神經性發炎（neurogenic inflammation），其被認為在延長與加劇偏頭痛疼痛方面具有重要作用。神經性發炎可能會進一步導致致敏化（sensitization）。致敏化指反應閾值下降、反應幅度增加、感受野擴大，並出現自發性神經活動，許多偏頭痛的臨床症狀，如：痛覺過敏（hyperalgesia，對疼痛刺激敏感度增加）、觸痛（allodynia，原本不致痛的刺激卻引起疼痛）即和神經元的致敏化有關[2]。

降鈣素基因相關胜肽（calcitonin gene-related peptide, CGRP）是一種由37個胺基酸組成的神經胜肽，表現在三叉神經節中，介導顱內血管向中樞神經系統的疼痛傳導，也造成神經性發炎中的血管擴張。刺激三叉神經節會誘發CGRP的釋放，而對偏頭痛病人輸注CGRP可引發偏頭痛發作。有研究發現，在偏頭痛發作期間，外頸靜脈血中的CGRP濃度升高 。另一項研究則顯示，給予血清素1b/1d受體致效劑sumatriptan後，偏頭痛病人升高的 CGRP 濃度可恢復正常，顯示triptans類藥物機轉部分是透過抑制 CGRP 釋放來控制偏頭痛。

目前已有多種 CGRP 拮抗劑可用於偏頭痛的急性與預防治療。單株抗體CGRP拮抗劑可透過定期注射方式預防偏頭痛；小分子CGRP拮抗劑（又稱「gepants」）則為口服或鼻噴劑型，其中部分適用於急性治療，部分用於預防治療[4]。

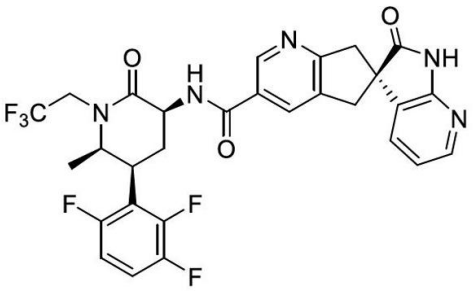
三、作用機轉

Aquipta®（Atogepant）的外觀如圖（一）、結構式如圖（二），有10 mg與60 mg兩種劑量，本院目前引進的規格為60 mg，適用於每個月發作四天以上之成人偏頭痛之預防。對於陣發性偏頭痛(episodic migraine)及慢性偏頭痛(chronic migraine)的病人，建議劑量為60 mg口服，一天一次，可空腹或隨餐服用，Aquipta®須整顆吞服，不建議剝半使用。

Atogepant為CYP3A4、OATP的受質[7]，與相關酵素的抑制劑或誘導劑併用時須注意交互作用。治療陣發性偏頭痛時，與強效CYP3A4抑制劑併用建議使用atogepant 10 mg；與CYP3A4誘導劑併用建議使用30或60 mg；與OATP抑制劑併用建議使用10 mg。治療慢性偏頭痛則避免使用。

對於輕度或中度腎功能不全的病人，不需調整劑量；重度腎功能不全及ESRD病患於治療陣發性偏頭痛時建議使用10 mg，間歇性透析病患可在透析後使用；治療慢性偏頭痛則避免使用。對於輕度(Child-Pugh A級)或中度(Child-Pugh B級)肝功能不全的病人，不需調整劑量；重度肝功能不全(Child-Pugh C級)的病人請避免使用。

圖（一）Aquipta®（Atogepant）外觀



圖（二）Atogepant 化學結構式

四、臨床試驗[8]

ADVANCE試驗

此研究為一在美國進行的多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照之平行組第3期試驗，共910名受試者被隨機分派至各試驗組別：（1）Atogepant 10 mg組222人；（2）Atogepant 30 mg組230人；（3）Atogepant 60 mg組235人；（4）安慰劑組223人。受試者條件為有至少一年以上偏頭痛病史之18-80歲成人，於篩選前3個月內每月有4-14天偏頭痛，且在28天基線期間經電子日記記錄仍有4-14天偏頭痛者。其診斷須符合ICHD-3標準、首次發作年齡小於50歲。排除條件為目前診斷為慢性偏頭痛（chronic migraine）、新發之持續性每日頭痛（new daily persistent headache）、三叉神經自律性頭痛（如叢發性頭痛）或疼痛性顱神經病變，或於篩選前3個月及基線期間平均每月頭痛天數達15天以上。曾對超過4種偏頭痛預防藥物（至少2種藥物為不同機轉）治療反應不佳者、有藥物過度使用情形者、懷孕或計畫懷孕及哺乳中之女性亦不納入研究。

多數受試者為女性（88.8%），大部分為白人（83.4%）；基線平均身體質量指數（BMI）為30.6。受試者於過去3個月平均每月有7.4天偏頭痛。99.3%的受試者表示目前有使用急性偏頭痛治療藥物，70.3%曾接受過偏頭痛預防治療。受試者於12週治療期間，每日相同時間口服3顆藥物。Atogepant組接受1顆atogepant搭配2顆安慰劑；安慰劑組則服用3顆安慰劑。所有藥物皆以外觀相同的鋁箔包裝提供，以維持雙盲設計。試驗期間允許受試者使用急性偏頭痛治療藥物及止吐藥。受試者於首次訪視前30天及整個研究期間皆不得使用任何偏頭痛預防性治療藥物。

療效評估由受試者於家中透過電子日記記錄疼痛持續時間、特徵、伴隨症狀（如噁心、嘔吐、畏光、怕吵及先兆）及急性偏頭痛藥物的使用情形。主要療效終點為評估受試者於治療期間每月平均偏頭痛天數相較基線的變化，並以每月平均值進

行分析，相關資料來自受試者的電子日記紀錄或門診訪視回報。次要療效終點則依照階層式順序進行檢定，其順序為：（1）每月平均頭痛天數的變化（2）急性偏頭痛藥物使用天數的變化（3）每月偏頭痛天數較基線減少至少50%的受試者比例（4）第12週時MSQ v2.1角色功能限制（RFR）領域分數的變化（5）治療期間AIM-D日常活動表現（PDA）領域每月平均分數相較基線的變化（6）治療期間AIM-D身體功能受損（PI）領域每月平均分數相較基線的變化。此研究之探索性分析以每4週為區間，評估atogepant在治療期間偏頭痛天數隨時間變化的療效趨勢。

此研究之療效終點結果列於下表：

	10 mg	30 mg	60 mg	Placebo	P值
主要療效終點					
每月平均偏頭痛減少天數（天）	3.7	3.9	4.2	2.5	各劑量和安慰劑比較皆P＜0.001
次要療效終點					
每月平均頭痛減少天數（天）	3.9	4.0	4.2	2.5	各劑量和安慰劑比較皆P＜0.001
每月急性偏頭痛藥物使用天數（天）	3.7	3.7	3.9	2.4	各劑量和安慰劑比較皆P＜0.001
每月偏頭痛天數較基線減少50%以上的受試者比例（%）	55.6	58.7	60.8	29	各劑量和安慰劑比較皆P＜0.001

在病人回報結果（patient-reported outcomes）方面，大部分次要終點皆顯示atogepant優於安慰劑。然而，10 mg組於AIM-D的日常活動表現（Performance of Daily Activities, PDA）及身體功能受損（Physical Impairment, PI）兩個領域未達統計顯著差異，其餘劑量組則顯示較佳改善效果。

探索性分析方面結果顯示，自治療開始後前4週內即可觀察到atogepant與安慰劑之間的差異，且後續各觀察期間皆持續維持。

在安全性方面，共53.9%的受試者發生至少一項不良事件（adverse event），atogepant組最常見的不良事件為便秘（6.9%–7.7%）、噁心（4.4%–6.1%）及上呼吸道感染（3.9%–5.7%）；安慰劑組則以上呼吸道感染（4.5%）、泌尿道感染（3.6%）及鼻咽炎（3.6%）最常見。不良事件的發生率與劑量沒有一定關係。

五、結語

偏頭痛是一種常見且可能導致失能的疾病，已影響許多人的日常活動、工作表現及生活品質。對於頻繁發作的偏頭痛患者而言，除了急性期症狀控制外，預防性治療亦是降低疾病負擔與提升生活品質的重要方式。

ADVANCE試驗結果顯示，atogepant能顯著降低每月偏頭痛天數、頭痛天數及急性偏頭痛藥物使用天數，並提高偏頭痛天數減少至少50%的治療反應率。此外，部分病人回報結果亦顯示生活品質及日常功能獲得改善。整體而言，atogepant 於各劑量組均展現良好的療效與可接受的安全性，且未發現新的安全性疑慮。Atogepant為每日一次口服之CGRP受體拮抗劑，相較於需定期皮下注射之CGRP單株抗體，可提供病人便利且具療效的預防治療新選擇。

六、參考資料

1. 台灣頭痛學會. 2022台灣頭痛學會民眾衛教手冊. Available from: https://taiwanheadache.org.tw/. 引用 2026/06/19.
2. Cutrer FM. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. UpToDate. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adults. Updated 2024 Nov 6. 引用 2026/06/19.
3. Wu JW, Yang CP, Treatment Guideline Subcommittee of Taiwan Headache Society. 2022 Taiwan guidelines for preventive treatment of migraine. Acta Neurol Taiwan. 2022;31(3):164-202.
4. Schwedt TJ, Garza I. Acute treatment of migraine in adults. UpToDate. Available from: https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults. Updated 2026 Jun 9. 引用 2026/06/19.
5. Schwedt TJ, Garza I. Preventive treatment of episodic migraine in adults. UpToDate. Available from: https://www.uptodate.com/contents/preventive-treatment-of-episodic-migraine-in-adults. Updated 2026 May 5. 引用 2026/06/19.
6. 艾伯維藥品有限公司. 艾妥達錠 (Aquipta, atogepant) 仿單. 台北: 艾伯維藥品有限公司; 2025.
7. Atogepant: Drug information. UpToDate. Available from: https://www.uptodate.com/contents/atogepant-drug-information. 引用 2026/06/19.
8. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, Guo H, Miceli R, Severt L, et al. Atogepant for the preventive treatment of migraine. N Engl J Med. 2021;385(8):695-706. doi: 10.1056/NEJMoa2035908.