

# 新藥介紹：Galcanzumab (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<sup>1</sup>。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<sup>2</sup>，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<sup>3</sup>。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 Galcanzumab (Emgality®)。

## 二、成份

本藥品為注射劑型，每 1 mL 含有主成分 Galcanzumab 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

Galcanzumab 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<sup>4</sup>，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 Galcanzumab 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<sup>2,5</sup>。

## 五、藥物動力學

Galcanzumab 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。

Galcanzumab 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 Galcanzumab 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<sup>6</sup>。

## 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<sup>4</sup>。

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<sup>4,6</sup>。

## 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 (Antiepileptic drugs)：Divalproex sodium, Valproate sodium, Topiramate；(2) 乙型阻斷劑 ( $\beta$ -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<sup>7</sup>。

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  $\geq 50\%$ 、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<sup>8,9</sup>。

## 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<sup>8</sup>。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 2017 Actaneurologica 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.

version). IBM Watson Health, Greenwood  
Village, Colorado, USA. Available  
at: <https://www.micromedexsolutions.com/>  
(cited: 06/10/2021)

10. Galcanezumab. In: Micromedex® (electronic

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 $\geq 50\%$ 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 $\geq 75\%$ 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	<i>P</i> value	n	LSM	<i>P</i> value
Galcanzumab 120mg	210	15.6	<0.001	231	11.5	<0.001
Galcanzumab 240mg	208	14.6	<0.001	223	13.8	<0.001
Placebo	425	6.2	NA	461	5.7	NA