

偏頭痛治療最新進展

彭姿蓉¹ 吳大圩^{1,2}

¹ 佛教慈濟醫療財團法人台北慈濟醫院藥學部

² 台北醫學大學藥學院藥學系

摘 要

偏頭痛是最常見的神經系統疾病之一，常見症狀有頭痛及伴隨噁心、嘔吐、畏光，甚至對味覺、聲音敏感症狀出現。目前偏頭痛治療使用藥物目的在降低偏頭痛發作頻率、嚴重程度和持續的時間。治療偏頭痛通常合併預防性治療與早期介入急性發作，偏頭痛的早期治療方法包括多種不同類別的藥物，例如：非類固醇抗發炎藥物 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、鴉片與非鴉片鎮痛藥、巴比妥類藥物、止吐藥、麥角生物鹼及血清素受體作用劑等，近年來，有許多新機轉的藥物上市，例如：5-hydroxytryptamine 1F (5-HT_{1F}) 受體作用劑以及降鈣素相關基因肽拮抗劑 (calcitonin gene-related peptide antagonists, CGRP)，本文將介紹這些新機轉治療及預防偏頭痛的藥物。

關鍵詞：偏頭痛 (Migraine)

5-hydroxytryptamine 1F 受體作用劑 (5-hydroxytryptamine 1F receptor agonists)
降鈣素相關基因肽拮抗劑 (Calcitonin gene-related peptide antagonists)

前 言

偏頭痛是最常見的神經系統疾病之一，最新國際頭痛疾病分類第三版 (The International Classification of Headache Disorder, 3rd edition, ICHD-3) 將頭痛描述為復發性頭痛疾病，表現為單側和搏動性頭痛，疼痛強度從中至重度¹。常見症狀有頭痛及伴隨噁心、嘔吐、畏光，甚至有對味覺、聲音敏感症狀出現¹。發作時可持續 4-72 小時，且運動、明亮的燈光及噪音通常會加劇偏頭痛，偏頭痛可能與局部神經症狀 (稱為“先兆”) 相關，通常是視覺上的，但也可能是感覺或運動方面的。偏頭痛可分為兩個主要型，一為無預兆偏頭痛，是一種有特定特

徵頭痛及伴隨症狀的臨床症候群。二為預兆偏頭痛的主要特徵是局部神經學症狀，通常在頭痛前或有時在頭痛時出現。部份病人也會經歷頭痛前數小時或數日的前驅症狀期 (prodromal phase)，及 / 或頭痛緩解之後的後期症候期 (postdromal phase)。前驅症狀和後期症候包括活力亢進或低下、憂鬱、嗜好某些特別食物、反覆打呵欠、疲倦和頸部僵硬及 / 或痛²。

大約有 12% 成人有偏頭痛症狀，其中 1-2% 人患有慢性偏頭痛，或者每月偏頭痛大於等於 15 天且持續三個月³，大約 10% 的人有陣發性偏頭痛或偏頭痛發作天數小於每個月 15 天，此外偏頭痛女性比男性多 (17% vs. 6%)⁴。偏頭痛可分陣發性偏頭痛 (episodic migraine) 和慢性偏

頭痛 (chronic migraine)，陣發性偏頭痛定義為每月頭痛天數小於 15 天；慢性偏頭痛則為每月大於等於 15 天且持續時間超過 3 個月。偏頭痛經常干擾日常活動，並且可能使人喪失工作能力，導致大量的工作時間流失，及導致多次內科及急診室就診比例，偏頭痛的病人也可能增加其它血管併發症的風險，例如中風和子癇 (eclampsia)。

偏頭痛預防與治療目前有新機轉的治療藥物，如降鈣素相關基因肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 是一種神經傳導物質，會引起頭部血管擴張而造成偏頭痛，可藉由阻斷 CGRP 作用來預防偏頭痛，對陣發性偏頭痛及慢性偏頭痛都有預防效果。而偏頭痛治療的新藥為 serotonin 5-HT_{1F} 受體作用劑，其已被證實對於急性偏頭痛治療有效。

病理生理學

偏頭痛的機制尚未完全闡明，但似乎與小動脈血管舒張和三叉神經末梢發炎有關，可能是由於血管活性肽 (vasoactive peptides)。目前，人們認為疼痛的發生是通過三叉神經血管系統 (trigeminovascular system, TGVS) 的激活而發生的。這個系統是由顱的脈管系統、三叉神經和尾三叉核 (trigeminal nucleus caudalis) 組成。TGVS 作為調節血流的主要控制中心，且被認為是疼痛傳導的關鍵途徑⁵。三叉神經感覺神經末梢的活化會誘導血管活性劑的釋放，例如：CGRP、substance P、neurokinin A 導致血管擴張和硬腦膜血漿外滲，導致神經源性炎症⁵。

目前偏頭痛急性發作藥物治療

目前偏頭痛治療使用藥物目的在降低偏頭痛發作頻率、嚴重程度和持續的時間⁶。治療偏頭痛通常合併預防性治療與早期介入急性發作，偏頭痛的早期治療方法包括多種不同類別的藥物，例如：非類固醇抗發炎藥物 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、鴉片與非鴉片鎮痛藥、巴比妥類藥物、止吐藥、麥角生物鹼及血清素受體作用劑等，一般來說，輕度偏頭痛發作可以使用 acetaminophen、NSAIDs

治療，而 triptans、dihydroergotamine 則用於治療中至重度偏頭痛。

目前預防偏頭痛藥物治療

臺灣目前可用於陣發性偏頭痛預防性發作治療之藥物可分為 β -blockers、抗癲癇藥物、鈣離子阻斷劑 (calcium channel blocker)、抗憂鬱劑、非類固醇抗發炎藥物、肉毒桿菌素與其他藥物。其中，propranolol 證據等級最佳，且副作用相對少，建議做第一線治療。valproic acid、topiramate、flunarizine 和 amitriptyline 建議為第二線治療。其他類藥物建議於上述藥物無效後使用。慢性偏頭痛則建議肉毒桿菌素 (botulinum toxin) 注射或是 topiramate，其次才是用於預防陣發性偏頭痛的建議用藥⁷。當中鈣離子阻斷劑用於偏頭痛預防之機轉可能與抑制血管平滑肌收縮或干擾神經血管發炎反應有關，70% 的病人使用 flunarizine 偏頭痛發作次數明顯減少⁷。而肉毒桿菌素是由厭氧性細菌—肉毒桿菌 (Clostridium botulinum) 所產生的一種神經毒素，原用於美容；後來被發現用於慢性偏頭痛預防可能有效，此藥用於治療偏頭痛的機轉目前未明⁷。預防偏頭痛的藥物選擇仍應根據病人的具體特徵、合併症、藥物的副作用、藥物的費用以及病人的喜好等而對療效相似的藥物進行個人化選擇⁸⁻¹⁰。目前用來治療及預防偏頭痛的藥物總結如表一。

偏頭痛治療的新藥

5-HT_{1F} 受體作用劑

5-HT_{1B} 受體調節血管收縮，而 5-HT_{1D/1F} 及 5-HT_{1B} 受體調節抑制神經元衝動的傳導¹³，ergotamine 之抗偏頭痛作用是由於作用活性在 5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 和可能作用在三叉神經末梢 5-HT_{1F} 受體¹⁴。triptans 則有作用活性在 5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 受體¹³，由於 ergotamine 及 triptans 作用活性在 5-HT_{1B} 受體會造成血管收縮，則這些藥物禁忌用於有心血管疾病的病人，藥物作用在 5-HT_{1F} 受體而沒有對 5-HT_{1B} 受體沒有親和力藥物，則可以替代治療選擇用於有心血管疾病病人。

lasmiditan 是 serotonin 5-HT_{1F} 受體作用劑，其已被證實對於急性偏頭痛治療有效，在一個第三期隨機試驗 SAMURAI 研究收納 2231 位患者，患者在急性偏頭痛發作 4 小時內隨機分派接受 100 mg、200 mg 或者安慰劑，研究發現在 200 mg 組，治療後兩小時疼痛緩解率 (headache-free for 2 hours post-treatment) 為 32.2%，而服用 100 mg 組之治療後 2 小時疼痛緩解率為 28.2%，在藥物不良反應部分則皆為輕至中度，大多為頭暈 (200 mg 組：16.3%；100 mg 組：12.5%)、疲勞、噁心、感覺異常和嗜睡¹⁵。lasmiditan 導致頭暈之不良反應為劑量依存性，大多為輕至中度的頭暈，持續時間的中位數時間為 1.5 至 2 小時¹⁶。另外，SAMURAI 研究收納了 77.9% 受試者為具有一至多種心血管危險因子，但在心血管藥物不良反應僅發現 3 例心悸及 1 例心跳徐緩，並無顯著心血管相關不良反應¹⁴。另一研究為第三期隨機試驗 SPARTAN 則是與 SAMURAI 研究有相似研究設

計，但其收納有 lasmiditan 50 mg 組，研究最後的結果也與 SAMURAI 相似¹⁷。

在 2019 年 10 月美國食品藥物管理局 (Food and Drugs Administration, FDA) 核准口服 lasmiditan 用於成人偏頭痛的急性治療，lasmiditan 的初始劑量為一次 50 mg，對於相同的偏頭痛發作，再服用第二劑是沒有好處的；在之後的發作，劑量可能需要增加至 100 mg 或 200 mg，但在 24 小時內不可服用超過一劑。

預防偏頭痛的新藥

CGRP 在偏頭痛的病理生理作用

降鈣素相關基因肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 在偏頭痛之病理生理上具有重要的角色¹⁸，降鈣素相關基因肽是遍布中樞和周圍神經系統的一種神經肽，具有有效的血管舒張和疼痛信號傳導活性。偏頭痛患者循環中的 CGRP 水平升高，並且偏頭痛治療藥物如 serotonin receptor agonists、ergot alkaloids 等

表一：目前治療及預防偏頭痛藥物^{11,12}

藥物	作用機轉	常見的副作用
NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)	Inhibition of the synthesis of prostanoids; cyclooxygenase enzymes (COX-1 and/or COX-2) inhibitors	• 噁心或嘔吐、消化不良、腹瀉
Ergotamine and dihydroergotamine (DHE)	1. Agonist to: 5-HT -1B, -1D and -1F receptors; D -1, -2, dopamine receptors 2. Partial agonists to alpha -1A, -1B, 1D adrenergic receptors	• 噁心、嘔吐
Triptans	Agonists to 5-HT-1B,1D receptors	• 頭暈、疲勞、口乾、潮紅、感覺冷或熱、胸痛
Opioids	Agonist in opioid receptors	• 便秘、癢、噁心
Antiemetics (metoclopramide, prochlorperazine)	Dopamine receptor antagonists (at D1, D2, D3 and D4 receptors)	• 疲勞、便秘、耳鳴、口乾、躁動不安、肌肉痙攣
Beta-blockers (metoprolol, propranolol, timolol)	Beta -1, -2, -3, adrenergic receptors blockers	• 心跳過慢、低血壓、噁心、腹瀉、支氣管痙攣、呼吸困難、疲勞、失眠、頭暈
Antiepileptic drugs (sodium valproate, topiramate)	1. Sodium channel blockade 2. Calcium channel blockade 3. GABA agonism/potentiation	• 噁心、嘔吐、頭暈、腹瀉、嗜睡、便秘、口乾
Calcium channel blocker (flunarizine)	Selective calcium channel blocker	• 鎮靜、體重增加、腹痛、下肢水腫、憂鬱、錐體束外症候群
Botulinum toxin type A	Reversibly blocks the presynaptic release of acetylcholine and other neurotransmitters from cholinergic nerve endings, resulting in muscle relaxation	• 頸部疼痛、肌肉無力、眼皮下垂、注射部位疼痛

藥物的效果都是與降低循環中 CGRP 的含量有關，所以 CGRP 拮抗劑已成為偏頭痛預防與治療的重點了。

CGRP 是一個 37 個胺基酸的胜肽負責大腦及其外周血管擴張，它以 α 及 β 異構體存在， α CGRP 是主要在三叉神經血管系統的區域表達， β 異構體主要在腸神經系統。CGRP 是大腦和硬腦血管 (dural vessels) 的有效血管擴張劑¹⁹，CGRP 調節三叉神經痛的傳遞從顱內血管到中樞神經系統的傳遞以及 CGRP 也是神經源性炎症的血管舒張的成份¹⁸，三叉神經節的刺激誘導 CGRP 的釋放²⁰，而 CGRP 的釋放可能會引起偏頭痛者的偏頭痛發作²¹，有一項研究發現在偏頭痛發作期間頸外動脈血中 CGRP 的水平升高²²。另一個研究發現偏頭痛的患者使用 serotonin 1B/1D 受體作用劑 sumatriptan 可以使血中升高的 CGRP 恢復正常²³，這表示 triptans 可能部分透過阻斷 CGRP 釋放來控制偏頭痛，這些研究都證實 CGRP 的釋放在偏頭痛的發作佔有重要角色¹⁸。在許多臨床試驗中顯示阻斷 CGRP 經由 CGRP 受體拮抗劑或者單株抗體作用在 CGRP 或 CGRP 受體已經成為有效治療及預防偏頭痛的新策略²⁴。

CGRP receptor antagonists (Gepants)

Gepants 是小分子 CGRP 受體的拮抗劑，由於肝毒性必須終止早期的臨床試驗²⁵，目前新一代 Gepants 的臨床試驗正在進行中，Gepants 不具血管收縮的特性，因此對於有心血管疾病而禁忌使用 triptans 類藥物的病人，Gepants 可以當作治療的新選擇。目前被美國 FDA 核准 CGRP 受體拮抗劑 (Gepants) 有兩藥 ubrogepant (2019 年 2 月) 及 rimegepant (2020 年 2 月)。但是因為考量到目前這些試驗為短期、單一發作設計²⁶⁻²⁹，未來仍需長期的研究來確定藥物的安全性與耐受性。

一、Ubrogepant

ubrogepant 已被研究用於急性偏頭痛的治療，在一第 2b 期隨機雙盲安慰劑對照試驗比

較 ubrogepant (1, 10, 25, 50, 100 mg) 與安慰劑的療效與安全性，ubrogepant 100 mg 在兩小時疼痛緩解率 (2-hour pain freedom) 顯著優於安慰劑 (25.5% vs. 8.9%)，藥物不良反應與安慰劑相似，最常見的藥物不良反應為口乾、噁心、疲勞、頭暈及嗜睡³⁰。在兩項第三期試驗 (ACHIEVE I, ACHIEVE I) 顯示在疼痛緩解率 (pain freedom rate)、服藥兩小時後最煩人的症狀消失 (absence of most bothersome symptom at 2 hours) 皆顯著高於安慰劑，而藥物不良反應發生率 < 5%，研究發現僅有幾例發生輕微肝臟轉胺酶上升，且 ALT、AST 並未達 ≥ 3 倍正常值上限³¹，此外，血清總膽紅素未發現有 ≥ 2 倍正常值上限及膽汁淤積或藥物引起肝臟損傷的情形³²。

二、Rimegepant

在一雙盲安慰劑對照的試驗，比較不同劑量 rimegepant 與 sumatriptan 100 mg 及安慰劑用於治療急性偏頭痛的療效與安全性，研究顯示在 rimegepant 75 mg (31.4%)、150 mg (32.9%)、300 mg (29.7%) 及 sumatriptan 100 mg (35%) 的兩小時疼痛緩解率顯著高於安慰劑 (15.3%)。在藥物不良反應則 rimegepant 與安慰劑相似，最常見的藥物不良反應為嘔吐且為劑量依存性，研究中有兩例發生肝指數上升但仍未超過正常值上限三倍³³。另外，在兩項第三期雙盲隨機分派的臨床試驗中，評估 rimegepant 75 mg 用於急性偏頭痛的療效與安全性，研究發現 rimegepant 75 mg 之兩小時疼痛緩解率顯著優於安慰劑，且藥物不良反應與安慰劑相似³⁴。

三、Atogepant

atogepant 當前正在研究用於預防偏頭痛，在一個第 2b/3 期之隨機分派、雙盲安慰劑對照的平行研究³⁵，納入受試者為每月有 4-14 偏頭痛日，共有 834 位受試者隨機分派至 atogepant (10 mg QD, 30 mg QD, 30 mg BID, 60 mg QD, 60 mg BID) 及安慰劑，治療 12 週，研究發現所有 atogepant 治療組皆顯示顯著比安慰劑降低平均偏頭痛天數，藥物治療相關的藥物不良反應的

發生率約為 20.6%，最常見之藥物不良反應為噁心、疲倦、便秘、上呼吸道感染、鼻咽炎、泌尿道感染及血清基酸磷酸激酶上升，且有 11 例 AST/ALT 上升 ≥ 3 倍正常值的上限³⁶。兩項第三期臨床試驗評估 atogepant 用於預防治療陣發性偏頭痛的安全性與耐受性研究正在進行中^{35,37}，仍需未來進一步的評估。

CGRP monoclonal antibodies

2018 年美國 FDA 批准三種 CGRP 單株抗體分別為 erenumab、fremanezumab、galcanezumab 用於預防治療偏頭痛，另一個 CGRP 單株抗體 eptinezumab 為靜脈注射劑型，目前第三期研究正在進行中 (表二)。以下分別介紹 erenumab、fremanezumab、galcanezumab 藥物的研究。

一、Erenumab

erenumab 為一人類的單株抗體可與 CGRP 結合並拮抗其功能受體，FDA 核准其適應症為預防治療陣發性偏頭痛及慢性偏頭痛，在 6 個月的第三期研究 STRIVE 及 3 個月的第三期研究 ARISE 中，其評估 erenumab 用於陣發性偏頭痛患者 (4-14 天偏頭痛 / 月) 的療效³⁸⁻³⁹。在 ARISE 試驗病人每月接受皮下注射 erenumab 70 mg 或者安慰劑，然而 STRIVE 試驗則分成三組為每月接受皮下注射 erenumab 70 mg、140 mg 或安慰劑，ARISE 及 STRIVE 研究結果在 erenumab 70 mg 組比起安慰劑顯著降低偏頭痛發作的頻率^{38,39}。然而病人接受 140 mg 與 70 mg 相比，偏頭痛的頻率改善更多，但兩組之間並沒有統計上的差異。此外，兩項試驗也顯示 erenumab 降低了因急性偏頭痛發作而使

用 ergots 或 triptans 藥物使用天數，在整體安全性方面，erenumab 與安慰劑相似，erenumab 常見的副作用為注射部位的疼痛與便秘^{38,39}。erenumab 也有效用於使用多種預防治療偏頭痛失敗的患者，但對於此類病人仍缺乏副作用的報告。在一個為期 12 週的第 3b 期的研究 LIBERTY，此研究評估了 erenumab 140 mg 與安慰劑用於治療 2-4 次預防治療陣發性偏頭痛失敗的病人，研究顯示病人每月偏頭痛發作天數及使用偏頭痛藥物治療急性偏頭痛的天數皆下降⁴⁰。

二、Fremanezumab

fremanezumab 為一人類的單株抗體結合至 CGRP 分子上及預防 CGRP 結合至 CGRP 受體上，FDA 核准其適應症為預防治療陣發性偏頭痛及慢性偏頭痛，在一為期 12 週的第三期研究 HALO-EM，評估 fremanezumab 對於陣發性偏頭痛病人的療效 (6-14 天頭痛天數中，至少在 28 天中有 4 天是有預先給予 fremanezumab)⁴²，此研究評估了 225 mg/月、675 mg/3 個月與安慰劑之平均改變的平均每月偏頭痛天數，結果顯示在 225 mg/月及 675 mg/3 個月比安慰劑顯著下降偏頭痛發生頻率，最常見的副作用為注射部位疼痛。fremanezumab 也有研究用於高發生頻率的陣發性偏頭痛的患者 (8-14 天 / 月，研究結果在療效及副作用皆與 HALO-EM 試驗相似，且 225 mg/月及 675 mg/3 個月兩組之間在療效上並無顯著的差異⁴³。

三、Galcanezumab

galcanezumab 為一人類的單株抗體，可與

表二：CGRP 單株抗體用於預防陣發性偏頭痛⁴¹

CGRP 單株抗體	用法	劑量	副作用
Erenumab	皮下預充填靜脈注射劑	140 mg 或 70 mg/28 天	注射部位疼痛
Fremanezumab	皮下預充填靜脈注射劑	225 mg/28 天 或 675 mg/3 個月	注射部位疼痛
Galcanezumab	皮下預充填自動注射器	起始劑量 240 mg，之後維持劑量 120 mg/28 天	注射部位疼痛
Eptinezumab	靜脈輸注	研究正在進行中	研究正在進行中

CGRP 配體結合從而抑制 CGRP 與 CGRP 受體結合，FDA 核准其適應症為預防治療成人陣發性偏頭痛。galcanezumab 用於預防陣發性偏頭痛 (4-14 天偏頭痛 / 月) 是基於兩項 6 個月的研究：北美 EVOLVE-1 和全球 EVOLVE-2^{44,45}。EVOLVE-1 和 EVOLVE-2 初始劑量給予 240 mg 之後每個月給予 120 mg 或者 240 mg，與安慰劑相比，在 6 個月時兩項研究的結果顯示在兩種組合皆顯著下降偏頭痛的發生率，雖然在兩種給藥組合之間的療效並無顯著差異，且常見藥物副作用仍為注射部位疼痛。此外，急性藥物的使用用於偏頭痛的治療也減少^{44,45}。對 EVOLVE-1 和 EVOLVE-2 的匯總數據進行事後分析顯示在第一個和第二個月後藥物反應率可能提高 50% 以上，最有可能發生在第一個月或第二個月至少有適度反應的患者⁴⁶，有研究顯示超過 1/3 的患者接受 120 mg 或 240 mg 到達 100% 反應時間大於等於一個月，但通常是在六個月雙盲期間的最後三個月才達到 100% 反應⁴⁷。

但目前仍不建議 CGRP 拮抗劑作為第一線預防偏頭痛的藥物，原因是成本高、缺乏長期安全性數據以及缺乏與其他的一線藥物比較的數據。然而，CGRP 拮抗劑可以每個月或每季給藥一次，對於因頻繁偏頭痛發作而失能無法忍受或使用其他替代藥物無效或者難以遵從每日服用預防藥物者，CGRP 拮抗劑則是合理的治療選擇⁴⁸。

結 論

近年來，偏頭痛的研究發展有很大的進展，尤其在致病機轉的了解以及新藥的發展，新機轉的新藥有預防或治療偏頭痛，可以降低藥物使用的頻率及藥物的副作用，改善病人的生活品質。

利益衝突聲明 (Conflicts of interest statement)

本文作者與本文內容無任何利益衝突。

誌 謝

本研究之經費來源為佛教慈濟醫療財團法人臺北慈濟醫院研究計畫 (編號：TCRD-TPE-109-19)。

參考文獻

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33:629-808.
2. 台灣頭痛學會。最新國際頭痛分類第三版中文版。2020。
3. Lipton RB. Chronic migraine, classification, differential diagnosis, and epidemiology. *Headache* 2011;51(Suppl 2):77-83.
4. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine progression: a systematic review. *Headache* 2019;59(3):306-38.
5. Nosedà R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, csd, sensitization and modulation of pain. *Pain* 2013;154 (Suppl 1):S44-S53.
6. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology and the american headache society. *Neurology* 2012;78(17):1337-45.
7. 黃子洲、賴資賢暨台灣頭痛學會治療準則小組：偏頭痛預防性藥物治療準則。 *Acta Neurologica Taiwanica* 2017;26:33-53。
8. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002;22(7):491.
9. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(4):428-32.
10. Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. Prophylaxis of migraine headache. *CMAJ* 2010;182(7):E269.
11. Kalra AA, Elliott D. Acute migraine: current treatment and emerging therapies. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(3):449-59.
12. Toldo I, De Carlo D, Bolzonella B, Sartori S, Battistella PA. The pharmacological treatment of migraine in children and adolescents: An overview. *Expert Rev Neurother* 2012; 12(9):1133-42.
13. Rapoport AM. Acute treatment of headache. *J Headache Pain* 2006;7:355-9.
14. Ramirez Rosas MB, Labrujere S, Villalon CM, Maassen-vandenbrink A. Activation of 5-hydroxytryptamine 1B/1D/1F receptors as a mechanism of action of antimigraine drugs. *Expert Opin Pharmacol* 2013;14:1599-610.
15. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomized study. *Neurology* 2018;91:e2222-e32.

16. Tepper SJ, Krege JH, Lombard L, et al. Characterization of dizziness after lasmiditan usage: findings from the SAMURAI and SPARTAN acute migraine treatment randomized trials. *Headache* 2019;59(7):1052-62.
17. Wietcha L, Kuca B, Asafu-Adjei J, Aurora S. Phase 3 studies (SAMURAI, SPARTAN) of lasmiditan compared to placebo for acute treatment of migraine. 60th Annu Sci Meet Am Headache Soc 2018:IOR02.
18. Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: A new era in migraine therapy. *Lancet* 2019; 394(10210):1765.
19. Benarroch EE. CGRP: sensory neuropeptide with multiple neurologic implications. *Neurology* 2011;77(3):281-7.
20. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988;23(2):193.
21. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002;22(1):54.
22. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990;28(2):183.
23. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993;33(1):48.
24. Yuan H, Lauritsen CG, Kaiser EA, Silberstein SD. CGRP monoclonal antibodies for migraine: rationale and progress. *BioDrugs* 2017;31:487-501.
25. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014;83:958-66.
26. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomized, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10200):737.
27. Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med* 2019;381(2):142.
28. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, et al. Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322(19):1887.
29. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine. *N Engl J Med* 2019;381(23):2230.
30. Voss T, Lipton RB, Dodick DW, et al. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016;36: 887-98.
31. Trugman J, Finnegan M, Lipton R, et al. Efficacy, safety, and tolerability of ubrogepant for the acute treatment of migraine: results from a single-attack phase III study, ACHIEVE I. *Neurology* 2018;90:e2186.
32. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for industry: drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. *Drug Saf* 2009;1-25.
33. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia* 2014;34:114-25.
34. Lipton RB, Coric V, Stock EG, et al. Rimegepant 75 mg, an oral calcitonin gene-related peptide antagonist, for the acute treatment of migraine: two phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Cephalalgia* 2018;38:140-1.
35. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03700320, a phase 3, multicenter, randomized, open-label study to evaluate the long-term safety and tolerability of oral atogepant for the prevention of migraine in participants with episodic migraine. 2018. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03700320>. Accessed April 01, 2020.
36. Goadsby PJ, Dodick DW, Trugman JM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine: results from a phase 2B/3 study. *Cephalalgia* 2018;38:144-5.
37. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03777059, a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of oral atogepant for the prevention of migraine in participants with episodic migraine. 2018. Available at <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03777059>. Accessed April 1, 2020.
38. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018;38(6):1026-37.
39. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017;377(22):2123-32.
40. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018;392(10161):2280-7.
41. Parikh SK, Silberstein SD. Preventive treatment for episodic migraine. *Neurol Clin* 2019;37(4):753-70.
42. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319(19):1999-2008.
43. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015;14(11):1081-90.
44. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75(9):1080-8.
45. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018;38(8):1442-54.
46. Nichols R, Doty E, Sacco S, et al. Analysis of initial

nonresponders to galcanezumab in patients with episodic or chronic migraine: results from the EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Headache* 2019;59(2):192-204.

47. Rosen N, Pearlman E, Ruff D, et al. 100% response rate to galcanezumab in patients with episodic migraine: a post hoc

analysis of the results from phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. *Headache* 2018;58(9):1347-57.

48. Loder EW, Burch RC. Who should try new antibody treatments for migraine? *JAMA Neurol* 2018;75(9):1039.

Recent Advances in Migraine Treatment

Tzu-Rong Peng¹, and Ta-Wei Wu^{1,2}

¹Department of Pharmacy, Taipei Tzu Chi Hospital,

Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, New Taipei City, Taiwan;

²School of Pharmacy, College of Pharmacy, Taipei Medical University, Taipei City, Taiwan

Migraine is one of the most common neurological diseases. The common symptoms are headache, accompanied by nausea, vomiting, photophobia, taste and sound sensitivity. The current medication for migraine treatment is to reduce the frequency, severity and duration of migraine attacks. The treatment of migraine is often combined with prophylactic treatment and early interventional acute attacks. Early treatments for migraine include many different classes of drugs, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), opium and non-opiate analgesics, barbiturates, antiemetics, ergot alkaloids, and serotonin receptor agents, etc. In recent years, many new drugs have been launched, such as 5-hydroxytryptamine 1F (5-HT_{1F}) receptor agents and calcitonin gene-related peptide antagonists (CGRP). This article will introduce these new drugs to treat and prevent migraine. (*J Intern Med* Taiwan 2020; 31: 325-332)