

· 新药资讯 ·

国家应急防控药物工程技术研究中心 学术支持

关注阿片类镇痛药物研究进展

阿片类镇痛药,如吗啡、芬太尼等,在缓解疼痛上具有无可取代的地位,但同时也存在严峻的成瘾、滥用风险,为各国严格管控的药物。据WHO估计,全球约有1 500万人阿片类药物成瘾,每年6.9万人死于阿片类药物过量。就在2017年6月,美国Endo公司的强效阿片类止痛药Opana ER成为首个因存在非法滥用风险被FDA要求撤市的药物,阿片类药物的滥用问题再次引发全球广泛关注。

目前针对阿片类药物的滥用问题,采取的策略主要包括:发展防滥用新药、治疗成瘾的药物(详见表1)、以及替代疗法。为此,美国FDA还设立了阿片类药物管理计划。

防滥用新剂型开发是目前主流策略。美国已推出多个防滥用新剂型,如Hydromorphone Hydrochloride(Exalgo), Oxycodone controlled release(OxyContin), Oxycodone hydrochloride(Oxaydo)和Oxycodone abuse resistant(Xtampza ER)。这些药大都采用特殊的防滥用技术,如Oxaydo使用的Aversion技术,使患者难以从药片中提取活性物质、不能压碎药片后经鼻吸入同时加入烟酸防止过量使用。其他的新技术,如PharmacoFore公司的生物活性分子传递技术(Bio-MD),能使药物穿过小肠后再释放出有效成分,基于该技术研发的药物PF329已处于临床试验阶段。除了发展防滥用新剂型,新复方和新实体分子也为有效选择。辉瑞的复方组合TroxycaER已上市用于需日常全天候长期接受阿片类药物治疗的严重疼痛管理,其由 μ 受体激动剂盐酸羟考酮和拮抗剂盐酸纳曲酮组成;Nektar Therapeutics的低血脑屏障通透性小分子药物NKTR-181在Ⅲ期

临床试验中达到主要终点,其通过减缓进入脑部的速度,减少多巴胺释放,从而减弱兴奋。

针对阿片类药物成瘾问题,也已有多项药物上市。如临床使用较广的buprenorphine hydrochloride(Subutex)和Buprenorphine HCl/Naloxone HCl dihydrate(Suboxone)。

另外,各大制药公司也在发展阿片类药物的替代疗法,寻求根本性解决方案。①抗神经生长因子(NGF)单抗:如Pfizer/Eli Lilly联合开发的Tanezumab正在进行6项Ⅲ期临床,其中5项将于明年完成。FDA已授予其治疗骨关节炎患者的慢性疼痛以及治疗慢性下腰痛快速通道审评资格。处于晚期的同类产品还有Regeneron的Fasinumab正进行Ⅲ期试验,武田/安进/强生联合开发的Fulranumab的Ⅲ期临床则因安全性风险而暂停。总体上NGF单抗仍存在一些未知因素,如Tanezumab用药组换膝盖人数是安慰剂组4倍,有推测说NGF和骨骼代谢有关。②TRP通道调节剂:如Centrexion Therapeutics开发的Capsaicin(TRPV1激动剂),Ⅱa期临床研究达到主要终点,其1 mg注射剂量药效可维持6个月。③钠离子通道抑制剂:如Biogen/GlaxoSmithKline联合开发的钠通道阻断剂Raxatrigine,其用于治疗三叉神经疼痛的Ⅱ期临床失败,目前在开展治疗神经性疼痛的Ⅱ期临床;Newron Pharmaceutical的非选择性电压门控钠离子通道抑制剂Ralfinamide,用于治疗神经性腰背部疼痛的Ⅲ期临床试验未表现出明显的镇痛作用,目前仍在开展其他适应证临床研究。

阿片类药物,除了要解决滥用、成瘾问题,克服其他不良反应如呼吸

抑制、便秘等也是重要的研究方向。

如针对其引起的呼吸抑制,已上市或正在开发的有阿片受体拮抗剂、AMPA受体正向调节剂、钾离子通道阻断剂等。Adapt Pharma公司的阿片受体拮抗剂naloxone hydrochloride(Narcan)已上市用于阿片类药物中枢抑制的治疗,其为盐酸纳洛酮的鼻喷雾剂型,但其可能导致严重的阿片戒断反应。而非阿片类药物不会导致戒断反应,其中进展较快的有RespireRx公司研发的AMPA受体正向调节剂CX717和CX1739,均已进入Ⅱ期临床研究;Galleon公司研发的钾离子通道阻断剂GAL-021,正处于Ⅰ期临床研究。

针对阿片类药物所致的便秘问题,已有多项药物上市,主要为外周 μ 受体拮抗剂,如Naloxegol Oxalate(Movantik),Methylnaltrexone Bromide(Relistor),Naldemedine Tosylate(Symploc)等。

另外,还可关注 κ/δ 受体激动剂和 μ 受体偏向性激动剂,其有望解决阿片类药物的不良反应问题。如Cara Therapeutics/Chong Kun Dang/Maruishi Pharmaceutical联合开发的 κ 阿片受体激动剂Difelikefalin,正在进行多项临床试验,包括缓解术后疼痛(Ⅲ期临床),治疗急慢性疼痛和骨关节炎疼痛(Ⅱ期临床),研究证实其不会诱导呼吸抑制和便秘;Trevena公司研发的 μ 阿片受体偏向性激动剂Oliceridine,在Ⅲ期临床试验中达到主要终点,其静滴镇痛效果与吗啡相当,且耐受性较吗啡有所提高,吗啡组53%发生呼吸抑制、恶心、便秘等不良反应,Oliceridine组仅为15%~31%。

(肖典,樊士勇,周辛波 综译)

表1 防阿片类药物滥用新药物研究进展

商品名(通用名)	开发公司	靶标/机制	给药方式	适应证	研发进展
疼痛或阿片类药物依赖					
Oxycodone/Naltrexone (TroxycanER)	Pfizer	μ 受体激动剂/阿片受体拮抗剂	口服	疼痛	美国获批上市
Hydromorphone Hydrochloride (Exalgo)	ALZA /Fresenius Kabi/Johnson & Johnson/Mallinckrodt	OROS 技术(渗透性控释口服给药系统)	口服	疼痛	美国获批上市
Oxycodone controlled release (OxyContin)	Purdue	AcroContin 控释技术(38%的羟考酮迅速释放, 62%的羟考酮缓慢持续释放)	口服	疼痛	美国获批上市
Oxycodone hydrochloride (Oxaydo)	Acura/Egalet	Aversion 技术(防止提取活性物质, 防止药品压碎后经鼻吸入, 防止吞服过多药片)	口服	疼痛	美国获批上市
Oxycodone abuse resistant (Xtampza ER)	Collegium	DETERx 技术(药物小颗粒填充于胶囊中)	口服	疼痛	美国获批上市
NKTR-181	Nektar Therapeutics	低 BBB 通透性阿片激动剂	口服	腰痛, 慢性疼痛, 膝关节骨性关节炎	Ⅲ期临床达到每周平均疼痛评分的主要终点, 进入快速评审通道
PF329	Pharmaco Fore	Bio-MD 技术(使药物在特定的生理条件下释放出阿片成分)	口服	疼痛	开展Ⅰ期临床研究
治疗阿片类药物成瘾的药物					
Naloxone/Buprenorphine (Zubsolv)	Orexo	μ 受体部分激动剂、 κ 受体拮抗剂/阿片受体拮抗剂	舌下片	阿片类药物依赖	美国获批上市
Buprenorphine Hydrochloride (Subutex)	Indivior	μ 受体部分激动剂、 κ 受体拮抗剂	舌下片	阿片类药物依赖	美国获批上市
Buprenorphine HCl/Naloxone HCl dihydrate (Suboxone)	Schering-Plough	μ 受体部分激动剂、 κ 受体拮抗剂/阿片受体拮抗剂	舌下片	阿片类药物依赖	美国获批上市
阿片类药物的替代疗法					
Tanezumab	Pfizer/Eli Lilly	Anti-NGF 单抗	皮下注射	骨关节炎、慢性腰痛、癌症疼痛	开展6项Ⅲ期临床研究, 5项将于明年完成
Fulranumab	武田/安进/强生	Anti-NGF 单抗	皮下注射	骨关节炎	Ⅲ期临床暂停
Fasinumab	Regeneron	Anti-NGF 单抗	皮下注射	骨关节炎、慢性腰痛	Ⅲ期临床显示有效但需要长期安全性实验
Raxatrigine	Biogen/Glaxo Smith Kline	NaV1.7 钠通道阻断剂	口服	神经性疼痛	三叉神经疼痛的Ⅱ期临床失败, 开展腰骶神经根性疼痛Ⅲ期临床研究
Ralfinamide	Newron	非选择性电压门控钠离子通道抑制剂	口服	慢性神经痛	神经性腰背部疼痛的Ⅲ期临床失败, 开展其它神经痛的Ⅲ期临床研究
Capsaicin	Centrexion	TRPV1 激动剂	注射	脚部疼痛、慢性膝关节骨关节炎	Ⅱa 期临床达到主要终点, 1 mg 注射剂量药效持续时间可达6个月
EMA401	Novartis	AT2 拮抗剂	口服	疱疹后神经痛	Ⅱ期临床招募志愿者
VVZ-149	Vivozon	GlyT2 抑制剂、5-HT2A、P2X3 拮抗剂	静脉输注	术后疼痛	Ⅱ期临床招募志愿者
治疗阿片类药物诱导性呼吸抑制的药物					
Naloxone Hydrochloride (Narcan)	Adapt Pharma	阿片受体拮抗剂	鼻喷雾剂	阿片类药物的中枢抑制	美国获批上市
CX717	RespireRx	AMPA 受体正向调节剂	口服	阿片类药物诱导性呼吸抑制	开展Ⅱ期临床研究
CX1739	RespireRx	AMPA 受体正向调节剂	注射	阿片类药物诱导性呼吸抑制	开展Ⅱ期临床研究
GAL-021	Galleon	钾离子通道阻断剂	静脉注射	阿片类药物诱导性呼吸抑制	开展Ⅰ期临床研究
治疗阿片类药物诱导性便秘的药物					
Naloxegol Oxalate (Movantik)	Astra Zeneca	外周 μ 受体拮抗剂	口服	阿片类药物诱导性便秘	美国获批上市
Methylnaltrexone Bromide (Relistor)	Progenics	外周 μ 受体拮抗剂	口服	阿片类药物诱导性便秘	美国获批上市
Naldemedine Tosylate (Symproic)	Shionogi	外周 μ 受体拮抗剂	口服	阿片类药物诱导性便秘	美国获批上市
Axelopran	Theravance Biopharma	外周 μ 受体拮抗剂	口服	阿片类药物诱导性便秘	开展Ⅱ期临床
κ/δ 受体激动剂和 μ 受体偏向性激动剂					
Oliceridine	Trevena	μ 受体偏向性激动剂	静脉输注	急性疼痛	Ⅲ期临床达到主要终点
Difelikefalin	Cara/Chong Kun Dang/Maruishi	κ 受体激动剂	静脉注射	术后疼痛, 骨关节炎, 腕关节, 骨关节炎, 膝关节炎, 关节疾病; 肌肉骨骼疾病; 风湿性疾病	Ⅲ期临床招募志愿者
ADL5859	Adolor/Pfizer	δ 受体激动剂	口服	糖尿病周围神经病变的疼痛	未达到Ⅱ期临床终点
ADL5747	Adolor/Pfizer	δ 受体激动剂	口服	糖尿病周围神经病变的疼痛	未达到Ⅱ期临床终点