

文章编号:1003-2754(2019)01-0089-03

中图分类号:R747.2

## CGRP 相关新型偏头痛药物研究进展

姜威<sup>1</sup>, 甘霖<sup>1</sup>, 黄朔<sup>1</sup>, 张亚倩<sup>2</sup>, 牛恒<sup>3</sup>, 张鑫<sup>4</sup>综述, 于澎<sup>5</sup>, 董铭<sup>1</sup>审校**关键词:** 偏头痛; CGRP

### 1 概述

偏头痛是一种慢性致残性疾病,表现为持续4~72 h的中至重度头痛且反复发作,影响着全球高达15%的人口<sup>[1]</sup>。在20世纪90年代,偏头痛治疗的重大突破是曲坦类药物的发现。曲坦类药物是特异性5-羟色胺(5-Ht 1b和5-Ht 1d)受体选择性激动剂,被认为是现有最好的急性偏头痛的特异性治疗药物,它们通过使血管收缩来发挥治疗偏头痛的作用<sup>[2]</sup>。但是曲坦类药物有很大的局限性,特别是在严重心脑血管疾病患者中,如心肌梗死、心绞痛、短暂性脑缺血发作或缺血性脑卒中等疾病中,曲坦类药物是禁忌的<sup>[3]</sup>。因此,急需一种药物去治疗那些对曲坦类无效或者存在心脑血管疾病的偏头痛患者。近些年来新出现的降钙素基因相关肽(CGRP)相关药物,将会克服曲坦类药物的一些禁忌与不良反应。Edvinsson发现在偏头痛患者颅内血管中CGRP的水平显著增加<sup>[4]</sup>。临床研究表明,阻断CGRP受体可产生与曲坦类药物相似的治疗偏头痛的功效,不良反应发生率却似乎相对更低<sup>[5]</sup>。

### 2 CGRP 与 CGRP 受体的分子结构

2.1 CGRP 是一种由37个氨基酸组成的神经肽,在外周和中枢神经系统中广泛表达,并参与许多生物学功能。CGRP有两种已知形式即 $\alpha$ -CGRP和 $\beta$ -CGRP,其中 $\alpha$ -CGRP由降钙素(calcitonin, CT)基因剪接形成,而 $\beta$ -CGRP则由分离基因编码。两种形式的CGRP相差三个氨基酸,在循环系统中却有着相似的生物学效应<sup>[6]</sup>。

2.2 CGRP受体(CGRP-R)是一种异质二聚体,由降钙素受体样受体(calcitonin receptor-like receptor, CLR)、受体活动修饰蛋白1(receptor activity-modifying protein 1, RAMP)和受体成分蛋白(receptor component protein, RPC)组成<sup>[7]</sup>。CGRP受体属于G蛋白偶联受体家族,最初被划分为两个子类型,即CGRP1和CGRP2。最近还发现具有不同药理特性的第三种亚型<sup>[8]</sup>。

### 3 CGRP 受体拮抗剂

迄今为止,已经对5种小分子CGRP受体拮抗剂进行过治疗偏头痛的临床研究,它们分别是:olcegepant、telcagepant、MK-3207、BI 44370、和BMS-927711<sup>[5]</sup>。下面将逐一介绍这

些CGRP受体拮抗剂的研究情况。

3.1 Olcegepant (BIBN4096Bs) Olcegepant作为第一个选择性小分子CGRP受体拮抗剂,在健康志愿者的安全性和耐受性研究中,没有引起临床相关的血压、脉搏、心电图的变化。Olcegepant具有良好的耐受性,并且在剂量达2.5 mg时未观察到药物相关的不良事件(Drug-related adverse events, AEs)。在较高剂量时,观察到轻至中度的AEs,最常见的是感觉异常,但没有报道重度的AEs<sup>[9]</sup>。尽管如此,olcegepant的研究已经被终止,原因是该药只能静脉注射。由于偏头痛患者通常就诊于门诊,静脉输液有其局限性,所以人们对开发口服治疗偏头痛药物的兴趣更大。尽管如此,这种静脉注射剂对CGRP受体拮抗剂的研究发展仍起着重要的作用。

3.2 Telcagepant (MK-0974) 与olcegepant一样, telcagepant是一种高度选择性的CGRP受体拮抗剂。与olcegepant不同的是, telcagepant是第一种口服剂型的CGRP受体拮抗剂,临床研究表明,300~600 mg的telcagepant可以有效地缓解偏头痛症状<sup>[10]</sup>,其中telcagepant 300 mg是一种有效的偏头痛治疗方法,与佐米曲坦5 mg的疗效相当<sup>[11]</sup>。由于曲坦类药物在严重的心脑血管患者中是禁忌的,所以我们也更关心telcagepant对于血液动力学的影响。通过大量临床试验,发现telcagepant具有良好的心血管安全性<sup>[12]</sup>。Telcagepant一度被看好且被寄予厚望,然而在临床IIa期试验阶段中,发现少部分患者在每天服用两次、连续3 m之后出现转氨酶升高<sup>[1]</sup>,主持开发的Merck公司随即宣布停止对telcagepant的临床研究。

收稿日期:2018-11-15; 修订日期:2018-12-24

基金项目:国家自然科学基金(项目编号:31872772)

作者单位:(1. 吉林大学白求恩第一医院神经内科和神经科学中心, 吉林 长春 130021; 2. 长治医学院附属和平医院 神经内科, 山西 长治 046000; 3. 吉林省吉林中西医结合医院 脑病科, 吉林 吉林 132000; 4. 吉林大学第一医院神经内科和神经科学中心, 吉林 长春 130021; 5. 吉林大学第二医院 眼科中心眼底病科, 吉林 长春 130041)

通讯作者:董 铭, E-mail: neuromdong@163.com; 于 澎, E-mail: 89522700@qq.com

3.3 MK-3207 同样由 Merck 公司研发的 MK-3207,在临床前研究中似乎比 telcagepant 更有效,临床研究也证明 MK-3207 通常是确实有效的,且耐受良好<sup>[13]</sup>。研究中 MK-3207 的试用剂量为 10 mg、100 mg、200 mg,其中 200 mg 是最为有效的,但由于临床研究中样本数量较少,不能就此认为 200 mg 一定会比 10 mg 取得更好的临床治疗效果。同 telcagepant 一样, MK-3207 同样遇到了肝功异常的情况:在临床 I 期试验研究阶段中,患者在停止用药后出现延迟的肝功异常,由此 Merck 公司宣布停止了该药的临床试验研究。

3.4 BI 44370 Boehringer Ingelheim 公司对口服剂型 CGRP 受体拮抗剂 BI 44370 进行了临床试验。BI 44370 表现出剂量梯度效应,服用 50 mg BI44370 时头痛缓解率为 7.8%,与安慰剂相当(缓解率为 8.6%)。而 400 mg(缓解率为 27.4%) 在统计学上明显优于安慰剂<sup>[14]</sup>。但是其中一项研究显示,在单次服用 400 mg BI44370 之后,丙氨酸氨基转氨酶、天冬氨酸氨基转氨酶和  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶均显著升高,虽然这些异常在 14 d 内恢复正常,且在这项研究中没有观察到其他 AEs,但是其前景不容乐观,当前似乎无法超越临床 II 期试验阶段。

3.5 BMS 927711 一项大型临床 II b 期试验发现 BMS 927711 多重剂量(75 mg、150 mg、300 mg)可有效治疗偏头痛<sup>[15]</sup>。虽然 CGRP 受体拮抗剂的作用机制表明,与曲坦类相比,他们引起血液动力学改变更小,但此项研究未纳入有特定心血管疾病病史的患者,这使得无法确定在这组试验中有心血管方面的疾病的患者能否耐受 BMS-927711<sup>[15]</sup>。

#### 4 抗 CGRP 单克隆抗体

大型 CGRP 受体拮抗剂药物进入临床试验阶段,4 种口服药物有 3 种出现肝毒性,有些被迫中止临床试验,剩余一种无肝毒性的药物仍有待观察,急需开发更有效治疗偏头痛的药物,在这种背景下,抗 CGRP 单克隆抗体(anti-CGRP monoclonal antibodies, mAbs)便应运而生了。目前四种人源化 mAbs 正处在不同的临床研究阶段,其中 3 种是针对 CGRP 配体:LY2951742、ALD-403、TEV-48125(LBR-101),另一种则是针对它的受体:AMG 334<sup>[16]</sup>。下面将逐一介绍这组单克隆抗体。

4.1 LY2951742(galcanezumab) 完全人源化的 mAb,已被证明在临床 I 期试验阶段,单一剂量和多重剂量的 LY2951742 对偏头痛患者具有良好的耐受性<sup>[17]</sup>。在临床 II a 期试验中,给予发作性偏头痛(4~14 d/m)患者皮下注射 150 mg 的 LY2951742,在预防偏头痛方面比安慰剂有更好的疗效及具有良好的耐受性<sup>[18]</sup>。在其随机、双盲、安慰剂对照的临床 II b 期试验中,评估了 4 个不同剂量的 LY2951742

(5 mg、50 mg、120 mg、300 mg)在 12 m 治疗期间每月皮下注射一次的效果和安全性。与安慰剂相比,120 mg 的 LY2951742 可显著降低偏头痛天数。目前 LY2951742 临床 III 期已经完成,证实了每月皮下注射 120 mg 或 240 mg 的 LY2951742 可以减少偏头痛每月发作的频率,且二者均能减少偏头痛相关的功能障碍。可喜的是,在所有治疗组中,由于不良事件导致的停药发生率低于 5%,每月一次的皮下注射也会减少偏头痛药物的使用<sup>[19]</sup>。总而言之,LY2951742 在治疗与预防偏头痛中不仅安全且耐受性好。目前 LY2951742 正在接受美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)的审批。

4.2 ALD-403(Eptinezumab) ALD-403 是由 Alder Biopharmaceuticals 公司开发的人源化抗体,其独特之处在于抗体是使用酵母而非哺乳动物细胞<sup>[17]</sup>。ALD-403 临床 I 期试验证实了 1000 mg ALD-403 的半衰期大约为 32 d,且剂量范围为 1~1000 mg 的线性药代动力学,其对血液动力学无明显影响。临床 II 期研究阶段中,选取 163 例患有周期性偏头痛的患者(头痛时间为 4~14 d),静脉注射 1000 mg 的 ALD-403 或安慰剂。在第一个月末,注射 ALD-403 的患者头痛减少天数为 5.6 d,安慰剂组为 3.9 d<sup>[18]</sup>。ALD-403 最常见的不良反应为上呼吸道和尿路感染、关节疼痛、恶心及呕吐。目前,ALD-403 正在进行多项临床 III 期研究,评估其在偏头痛预防中的功效和安全性<sup>[20]</sup>。

4.3 TEV-48125(LBR-101, fremanezumab) TEV-48125 的临床 I 期试验阶段于 2015 年初完成,Walter 等证明了其安全性以及预防偏头痛的功效,且不会对血流动力学有显著影响<sup>[21]</sup>。对发作性和慢性偏头痛进行了两种不同剂量的 TEV-48125(225 mg 和 675 mg)临床 II 期试验研究。两种剂量的 TEV-48125 都会减少偏头痛的天数,且在 TEV-48125 组和安慰剂组中,AEs 的总体发生率是相似的,在严重程度上几乎没有差别<sup>[22]</sup>。FDA 于 2018 年 9 月份批准 Teva Pharmaceuticals Industries 生产 TEV-48125 来预防成人偏头痛。

4.4 AMG 334(erenumab) AMG 334 是唯一针对 CGRP 受体复合物的抗 CGRP 抗体,而不是针对游离配体。Messoud 等<sup>[23]</sup>第一次报告了慢性偏头痛预防治疗失败后 CGRP 相关药物的有效性、安全性及耐受性。对于先前治疗失败的患者,每月注射 70 mg 和 140 mg 剂量的 AMG 334 均显示出比安慰剂更好的效果,且 140 mg 尤佳。2018 年 5 月, FDA 批准的第一个预防偏头痛的 mAbs 药物 AMG 334,其作为一种潜在的预防慢性偏头痛的药物,其未来可期。综上,anti-CGRP mAbs 是一种很有前途的新型药物,它可能为临床医生提供一个有价值的新选择,以减轻患有偏头痛患者的负

担。

## 5 总结与展望

我们已经进入了治疗偏头痛的新时代,从曲坦类到 CGRP 受体拮抗剂再到 anti-CGRP mAbs,我们的脚步从未停止过。mAbs 是一种很有希望的新型药物,目前有些 mAbs 药物已经通过 FDA 的审查并批准生产,有些正在审核中,这让我们对偏头痛治疗有了新的期待。

### [参考文献]

- [1] Silberstein SD. Emerging target-based paradigms to prevent and treat migraine[J]. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*,2013,93:78-85.
- [2] Hargreaves R. New migraine and pain research[J]. *Headache*, 2007,47(Suppl 1):26-43.
- [3] Dodick D, Lipton RB, Martin V, et al. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans(5-HT agonists) in the acute treatment of migraine[J]. *Headache*,2004,44:414-425.
- [4] Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache [J]. *Annals of Neurology*,1990,28:183-187.
- [5] Bell IM. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonists: new therapeutic agents for migraine[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2014,57:7838-7858.
- [6] Edvinsson L. Novel migraine therapy with calcitonin gene-regulated peptide receptor antagonists[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*,2007,11:1179-1188.
- [7] McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor [J]. *Nature*,1998,393:333-339.
- [8] van Rossum D, Hanisch UK, Quirion R. Neuroanatomical localization, pharmacological characterization and functions of CGRP, related peptides and their receptors[J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*,1997,21:649-678.
- [9] Iovino M, Feifel U, Yong CL, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of BIBN 4096 BS, the first selective small molecule calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, following single intravenous administration in healthy volunteers[J]. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*,2004,24:645-656.
- [10] Ho TW, Mannix LK, Fan X, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine[J]. *Neurology*,2008,70:1304-1312.
- [11] Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial [J]. *Lancet*,2008,372:2115-2123.
- [12] Van der Schueren BJ, Blanchard R, Murphy MG, et al. The potent calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, telcagepant, does not affect nitroglycerin-induced vasodilation in healthy men [J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*,2011,71:708-717.
- [13] Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine[J]. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 2011,31:712-722.
- [14] Diener HC, Barbanti P, Dahlof C, et al. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks; results from a phase II study[J]. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*,2011,31:573-584.
- [15] Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, et al. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial[J]. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*,2014,34:114-125.
- [16] Wrobel Goldberg S, Silberstein SD. Targeting CGRP: A New Era for Migraine Treatment[J]. *CNS Drugs*,2015,29:443-452.
- [17] Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. Therapeutic antibodies against CGRP or its receptor[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2015,79:886-895.
- [18] Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *The Lancet Neurology*, 2014, 13:885-892.
- [19] Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of Galeanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Neurology*,2018,75:1080-1088.
- [20] Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater[J]. *British Journal of Pharmacology*,1990,99:202-206.
- [21] Walter S, Bigal ME. TEV-48125: a review of a monoclonal CGRP antibody in development for the preventive treatment of migraine [J]. *Current Pain and Headache Reports*,2015,19:6.
- [22] 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 [J]. *The Lancet Neurology*, 2015, 14: 1081-1090.
- [23] Ashina M, Tepper S, Brandes JL, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*,2018. DOI:10.1177/0333102418788347.