

【 上市新药 】

伊特卡赛肽：治疗慢性肾病继发性甲状旁腺机能亢进新药

郑 飞, 张彦丽, 张 谦, 巩 颖, 顾媛媛, 华国栋*

北京中医药大学东方医院 药学部, 北京 100078

摘 要: 伊特卡赛肽(商品名为 Parsabiv™)是安进公司开发的新型二代拟钙剂,主要用于治疗慢性肾病继发性甲状旁腺机能亢进。伊特卡赛肽通过直接与钙感应受体结合来降低血钙浓度,还可以降低甲状旁腺素的水平。欧盟于2016年11月批准注射用伊特卡赛肽用于慢性肾病继发性甲状旁腺机能亢进的透析患者。介绍该药的药理作用、药动学、临床试验及不良反应研究概况。

关键词: 伊特卡赛肽; 新型二代拟钙剂; 慢性肾病; 继发性甲状旁腺机能亢进; 甲状旁腺素

中图分类号: R944.5, R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)03-0428-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.03.028

Etelcalcetide: A new drug for secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease

ZHENG Fei, ZHANG Yan-li, ZHANG Qian, GONG Ying, GU Yuan-yuan, HUA Guo-dong

Department of Pharmacy, Dongfang Hospital of Beijing University of TCM, Beijing 100078, China

Abstract: Etelcalcetide (Parsabiv™) is a second generation calcimimetic agent newly developed by Amgen, mainly used for the treatment of secondary hyperparathyroidism. Etelcalcetide not only decreases calcium concentration by directly binding with the calcium sensing receptor, but also reduces the parathyroid hormone level. The European Union has approved for chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism in dialysis with Etelcalcetide injection. This paper summarized the pharmacological effects, pharmacokinetics, clinical trials, and adverse reaction of Etelcalcetide.

Key word: Etelcalcetide; second generation calcimimetic agent; chronic kidney disease; secondary hyperparathyroidism; parathyroid

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是指各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍(肾脏损害病史大于3个月),其中包括肾小球滤过率正常和不正常的病理损伤、血液或尿液成分异常、影像学检查异常,或不明原因肾小球滤过率超过3个月^[1]。流行病学资料表明,CKD已经成为威胁全世界公众健康的主要疾病,近20年来患病率在不断升高。在美国,CKD的患病率占成人总数的10.9%,慢性肾衰竭的患病率已高达7.6%^[2]。CKD如不重视治疗,极易产生并发症。

继发性甲状旁腺机能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)是一种慢性的、进行

性的CKD的并发症^[3]。CKD引起的SHPT的发病机制是由于肾脏功能损坏使肾脏排磷减少,导致磷酸盐潴留,高磷酸盐血症引起血钙降低;同时由于25(OH)D-1 α -羟化酶缺乏造成肠钙吸收不足,导致低血钙;在肾透析过程中补钙不足,同样造成低血钙,高血磷和低血钙刺激甲状旁腺增生^[1,3]。

SHPT具有甲状旁腺素(parathyroid, PTH)升高、甲状旁腺增生、钙磷代谢紊乱等特征。其中钙磷代谢紊乱可以造成多种严重的继发病,如软组织钙化和血管钙化、高血压、骨骼疾病等。这些继发病极大地影响患者的生活质量,严重者可致死。传统的治疗方法有使用磷结合剂、维生素D衍生物、手术

收稿日期: 2016-12-26

作者简介: 郑 飞(1972—),女,本科,主管药师,研究方向为临床药学。Tel: 13621231026 E-mail: zhengfei071@126.com

*通信作者 华国栋(1969—),男,硕士,主任药师,研究方向为中药学、临床药学、药事管理。Tel: (010)67638124 E-mail: zhaojhuagd@126.com

治疗等,但这些疗法均有一定缺点^[4-5],如疗效不显著、易发生药物抵抗、易复发等。

伊特卡赛肽(暂译, Etelcalcetide, 商品名为 ParsabivTM)是安进公司开发的新型二代拟钙剂,其结构式见图1。2016年11月,该药在欧洲正式获得

批准^[6]。主要用于CKD引起的SHPT透析成年患者的治疗。该药有2.5、5、10 mg注射剂3种规格^[7],透析完成后每周静脉注射3次即可^[8]。该药给药次数少,患者顺应性好,且疗效显著,不易复发,有良好的临床应用前景。

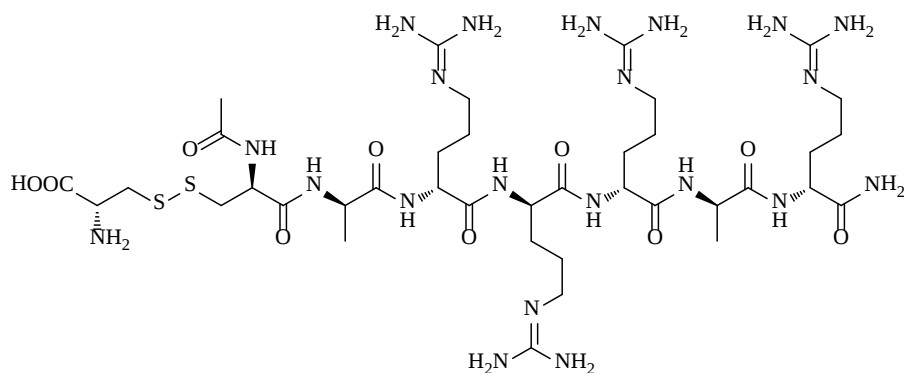


图1 伊特卡赛肽的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of Etelcalcetide

1 药理作用

钙感知受体(calcium-sensing receptor, CaSR)是甲状旁腺上的一种G蛋白偶联受体,其可以抑制PTH的生成和分泌^[1, 9]。伊特卡赛肽是一种新型长效肽样CaSR拮抗剂,其末端的半胱氨酸可以直接同CaSR上482位的半胱氨酸通过二硫键引起CaSR变构激活,从而起到降低循环血液中PTH和钙离子浓度的作用^[10]。有研究表明,二硫键的形成程度同CaSR的激活程度相关^[10]。

在临床前研究中发现,给急性肾损伤大鼠iv 0.5 mg/kg伊特卡赛肽24 h后,血浆PTH水平快速下降;多次给甲状旁腺增生大鼠注射伊特卡赛肽(1 mg/kg,每周3次)4周后,血浆中PTH水平、肌酸酐水平、血管钙化程度、甲状旁腺增生水平均明显下降^[11]。体内研究表明,除降低PTH的水平外,伊特卡赛肽可剂量相关地降低成纤维细胞因子-23(fibroblast growth factor-23)和钙离子浓度,同时未明显降低1,25-二羟基维生素D和降钙素水平^[12-13]。

2 药物代谢动力学

在健康志愿者^[14]和慢性肾病SHPT透析患者^[15]体内,伊特卡赛肽均可用一级消除动力学的三房室模型来描述。健康受试者单次注射伊特卡赛肽0.5~10 mg后,其血清暴露量呈剂量相关,分布体积约为139 L,终末消除半衰期(terminal elimination half life)约为19 h^[14]。基于药物动力学和药物代谢动

力学模型,药物的清除速率约为6.94 L/h^[14]。慢性肾病SHPT透析患者单次注射伊特卡赛肽5~20 mg后,血药浓度随时间下降,但在用药24 h后到下次透析期间相对稳定。用药患者透析后,血浆中药物浓度明显下降,表明药物可以被透析去除,且已被透析去除。在持续每周3次给药(每次2.5 mg或5 mg),用药4周,血浆中药物浓度逐渐上升,在第4周时趋于稳定^[15]。

SHPT患者单次注射放射性标记的伊特卡赛肽后,176 d内可在透析液、尿液、粪便中回收单次用药量的67%^[16]。其中透析液是伊特卡赛肽消除的主要途径,约占单次用药量的60%^[15]。通过分析药动学数据发现,透析清除速率为22.2 L/h。体外研究也表明,应在透析后立即用药,而不是透析前用药,从而防止透析消除绝大部分药物^[17]。

体外试验表明伊特卡赛肽不是细胞色素(CYP)1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2B6、CYP3A4等氧化酶的抑制物、诱导物或者底物,也不是任何转运蛋白的底物和抑制剂。因此,氧化酶或者转运蛋白介导的药物相互作用风险较低^[18]。

3 临床研究

3.1 II期临床

II期临床研究首先以随机、双盲、安慰剂对照试验展开。将78位患者分成3组,第1组患者注

射 5 mg 药物或者安慰剂每周 3 次共持续 2 周;第 2 组和第 3 组患者注射 5 mg 或 10 mg 药物或者安慰剂持续 4 周。将最后 1 次给药前 3 d 和后 3 d 期间定位为疗效评价阶段。在此阶段中,第 2 组接受伊特卡赛肽治疗的患者 PTH 平均水平较服药前降低 49%,而接受安慰剂的患者 PTH 平均水平升高 29% ($P<0.001$);第 3 组中接受伊特卡赛肽治疗的患者下降 33%,接受安慰剂的患者升高 2% ($P<0.01$)。在第 2 组,接受伊特卡赛肽治疗患者中,PTH 水平下降 30%以上患者占 76%;接受安慰剂的患者中,PTH 水平下降 30%以上的患者仅占 10% ($P<0.0001$)。在第 3 组,接受伊特卡赛肽治疗的患者中,PTH 水平下降 30%以上患者占 54%;接受安慰剂的患者中,PTH 水平下降 30%以上的患者占 15%。在所有治疗过程完成后,统计所有数据发现,接受 10 mg 伊特卡赛肽治疗的患者中,有 67%的患者 PTH 水平小于 300 pg/mL;接受 5 mg 伊特卡赛肽治疗的患者中,有 46%的患者 PTH 水平小于 300 pg/mL。停止用药后,患者 PTH 水平逐渐升高^[19]。

先期 II 期临床试验完成后,继续以开放标记形式展开试验。共有 37 位患者参与,每位患者每周注射给药 3 次,共给药 12 周。开始给药剂量为 5 mg;为了使 PTH 水平保持在 150~300 pg/mL 范围内,剂量可逐渐调整至 10 mg。将最后 1 次给药前 14 d 到最后 1 次给药后 3 d 这一时间段作为药效评价阶段。完成该阶段实验的患者 ($n=37$) 进一步参加了开放标记扩展试验。该试验由扩展阶段 I (从第 13 周开始共持续 40 周)和扩展阶段 II (第 53 周开始,共持续 2 年)组成。为使 PTH 水平控制在 150~300 pg/mL,在扩展阶段 I 中,药物剂量每 4 周调整 1 次;在扩展阶段 II 中,药物剂量每 8 周调整 1 次。在初始试验中,患者平均 PTH 水平较基线下降了 54%。除此之外,89%的患者 PTH 下降水平大于 30%,56%的患者 PTH 水平小于 300 pg/mL。在扩展阶段试验中,伊特卡赛肽持续降低患者 PTH 水平,同时还降低了患者 FGF-23 水平^[20]。

3.2 III期临床

III 期临床试验以随机、安慰剂对照的形式在多个临床中心展开,共持续 26 周,参与者 1 023 人。将多个中心得到的数据综合分析后发现,在第 20 到 27 周时(将此段时间定义为药效评价阶段),大部分用伊特卡赛肽的患者药效明显,即血浆 PTH 浓度下降 30%以上。同安慰剂对照组相比,伊特卡赛

肽组起效比例远高于对照组(伊特卡赛肽组 75%,对照组 9%),两者比较差异显著 ($P<0.001$)。伊特卡赛肽组 PTH 水平小于 300 pg/mL 的患者比例远高于对照组(伊特卡赛肽组 52%,对照组 5%),两者比较差异显著 ($P<0.001$)。此外,血钙、血磷、FGF-23 水平也有不同程度的降低。其中伊特卡赛肽组有 2/3 的受试者 FGF-23 水平下降 30%以上,而对照组仅有 30%^[21]。

参与 III 期临床试验的患者在完成后还继续参加了一个开放性延伸试验,所有患者每周注射给药 3 次,5 mg/次,共用药 52 周;为使 PTH 水平 ≤ 300 pg/mL,药物剂量适当调整至 15 mg。在治疗过程大于 8 周的患者中,将第 6 周至试验结束阶段作为药物评价期。所有患者中有 68%的患者 PTH 水平下降了 30%,有 57%的患者 PTH 水平 ≤ 300 pg/mL。PTH 水平平均下降了 26%^[22]。

为验证药物效果,还在日本开展了安慰剂对照 III 期临床试验,研究对象为慢性肾病 SHPT 透析患者 ($n=155$)。随机注射 5 mg 伊特卡赛肽(适当调整至 15 mg)或者安慰剂每周 3 次共 12 周。伊特卡赛肽组血清 PTH 水平在 60~240 pg/mL 范围内的比例远高于安慰剂组(伊特卡赛肽组 59%,安慰剂组 1%),伊特卡赛肽组血清 PTH 水平下降 30%以上的比例远高于安慰剂组(伊特卡赛肽组 77%,安慰剂组 5%)^[23]。

为了对比伊特卡赛肽和西那卡赛的疗效,进一步开展了 III 期临床试验。患者随机注射伊特卡赛肽 5 mg ($n=340$,适当调整至最高 15 mg)每周 3 次或者 po 西那卡赛 30 mg ($n=343$,适当调整至最高 180 mg)每周 3 次,共用药 26 周。在第 20~26 周测定患者 PTH 水平,血清 PTH 水平下降 30%以上的患者,伊特卡赛肽组较多(伊特卡赛肽组 68%,西那卡赛组 58%),两者比较差异显著 ($P=0.004$)^[24]。

4 不良反应

在安慰剂对照临床试验中,对 III 期临床结果分析发现,伊特卡赛肽某些不良反应较安慰剂组发生率高,包括低血钙症、肌肉痉挛、胃肠系统症状。而死亡、癫痫、非致死性心血管症状,阳性药和对照组发生率类似。在进一步的延伸实验中,并未发现任何其他安全问题。治疗后突发的不良反应总发生率约为 90%,其中温和的、中等的、严重的、威胁生命的不良反应发生率依次为 13%、39%、32%、7%。最常见的不良反应为钙离子的不正常降低

(37%)、低血钙症(4%)、肌肉痉挛(3%)。在威胁生命的不良反应中,仅1例癫痫认为同治疗相关。5%的患者由于不良反应退出临床试验^[21-22]。

在西那卡塞对照试验中,患者对伊特卡赛肽耐受性较好。西那卡塞和伊特卡赛肽组中最常见的不良反应均为血钙降低,发生率依次为60%和69%。伊特卡赛肽组中心衰竭发生率为3%,而安慰剂组为1%。在研究的前8周,伊特卡赛肽组患者平均每周呕吐天数为0.4 d,西那卡塞组为0.3 d^[24]。

除上述不良反应外,当血浆中PTH浓度小于100 pg/mL时,骨骼疾病发病风险提高。在安慰剂对照试验中,低血钙继发性QT间期延长在伊特卡赛肽组的发生率为4.8%,在安慰剂组的发生率为1.9%。因此,先天性QT间期延长、有QT间期延长病史、QT间期较长的家族病史、其他症状会引起QT间期延长的患者使用该药时应密切关注血钙水平^[25]。

5 结语

随着社会的不断发展,现代人的生活节奏不断加快,工作由体力劳动逐渐转变为脑力劳动。因此久坐和缺少运动已成为现代人的常态,这也是导致慢性肾病的主要原因之一。如果任由CKD发展,易导致多种并发症,SHPT是主要的并发症之一。

注射用伊特卡赛肽是欧盟于2016年11月批准用于治疗慢性肾病SHPT的药物,与其作用机制相似的药物有西那卡塞。与西那卡塞相比,伊特卡赛肽疗效较好,且不良反应轻微、发生率低,是已上市药物西那卡塞的一个有效、安全补充,有着广泛的应用前景。因此,与伊特卡赛肽相关的药理、药效、毒理、制剂、临床等方面的研究与评价,对于同类新药研发与合理应用具有重要的现实意义。

参考文献

- [1] Cozzolino M, Tomlinson J, Walsh L, et al. Emerging drugs for secondary hyperparathyroidism [J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2015, 20(2): 197-208.
- [2] 刘晓琰, 陆国红, 汤璐敏. 中药治疗慢性肾病研究现状 [J]. 中国药师, 2007, 10(6): 590-592.
- [3] Rodriguez M, Goodman W G, Liakopoulos V, et al. The use of calcimimetics for the treatment of secondary hyperparathyroidism: a 10 year evidence review [J]. Semin Dial, 2015, 28(5): 497-507.
- [4] 李敏, 李峰, 高鑫. 慢性肾病患者继发性甲状旁腺功能亢进的外科治疗现状 [J]. 实用医药杂志, 2016, 33(7): 653-655.
- [5] 仇方忻, 史新正, 李浩. 等. 维持性血液透析合并继发性甲状旁腺功能亢进患者骨代谢及骨密度变化 [J]. 中国血液净化, 2016, 15(7): 332-335.
- [6] Amgen. European Commission approves Parsabiv™ (Etelcalcetide) for the treatment of secondary hyperparathyroidism in adult on hemodialysis [EB/OL]. (2016-11-11)[2016-12-25]. <http://www.amgen.com/media/news-releases/2016/11/european-commission-approves-parsabiv-etelcalcetide-for-the-treatment-of-secondary-hyperparathyroidism-in-adults-on-hemodialysis/>.
- [7] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Parsabiv: Etelcalcetide-summary of opinion (initial authorisation). hemodialysis [EB/OL]. (2016-10-19)[2016-12-25]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003995/human_med_002037.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- [8] Amgen. Amgen submits marketing authorization application for novel intravenous calcimimetic Etelcalcetide (AMG 416) to the European Medicines [EB/OL]. (2016-09-02)[2016-12-25]. <http://www.amgen.com/media/news-releases/2015/08/amgen-submits-new-drug-application-for-novel-intravenous-calcimimetic-etelcalcetide-amg-416/>.
- [9] Walter S, Baruch A, Dong J, et al. Pharmacology of AMG 416 (Velcalcetide), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2013, 346(2): 229-240.
- [10] Alexander S T, Hunter T, Walter S, et al. Critical cysteine residues in both the calcium-sensing receptor and the allosteric activator AMG 416 underlie the mechanism of action [J]. Mol Pharmacol, 2015, 88(5): 853-865.
- [11] Walter S, Baruch A, Alexander S T, et al. Comparison of AMG416 and cinacalcet in rodent models of uremia [J]. BMC Nephrol, 2014, 15(1): 81.
- [12] Martin K J, Bell G, Pickthorn K, et al. Velcalcetide (AMG 416), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, reduces serum parathyroid hormone and FGF23 levels in healthy male subjects [J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(2): 385-392.
- [13] Yokoyama K, Fukagawa M, Shigematsu T, et al. A novel intravenous calcimimetic, ONO-5163 (etelcalcetide): a multicenter, single and multiple dose study in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism [J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(S1): i462.
- [14] Shen J, Xiao J, Pickthorn K, et al. A pharmacokinetic/pharmacodynamics model for AMG

- 416, a novel calcimimetic peptide, following a single intravenous dose in healthy subjects [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(10): 1125-1133.
- [15] Chen P, Melhem M, Xiao J, et al. Population pharmacokinetics analysis of AMG 416, an allosteric activator of the calcium sensing receptor, in subjects with secondary hyperparathyroidism receiving hemodialysis [J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(6): 620-628.
- [16] Subramanian R, Zhu X, Hock M B, et al. Pharmacokinetics, biotransformation, and excretion of [¹⁴C] Etelcalcetide (AMG 416) following a single microtracer intravenous dose in patients with chronic kidney disease on hemodialysis [J]. *Clinic Pharmacok*, 2017, 56(2): 179-192.
- [17] Edson K Z, Wu B M, Iyer A, et al. Determination of etelcalcetide biotransformation and hemodialysis kinetics to guide the timing of its dosing [J]. *Kid Int Rep*, 2016, 1(1): 24-33.
- [18] Subramanian R, Zhu X, Kerr S J, et al. Nonclinical pharmacokinetics, disposition, and drug-drug interaction potential of a novel d-amino acid peptide agonist of the calcium-sensing receptor AMG 416 (Etelcalcetide) [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(8): 1319-1331.
- [19] Bell G, Huang S, Martin K J, et al. A randomized, double-blind, phase 2 study evaluating the safety and efficacy of AMG 416 for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients [J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(5): 943-952.
- [20] Bushinsky D A, Block G A, Martin K J, et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism: results of a phase 2 trial evaluating an intravenous peptide agonist of the calcium-sensing receptor [J]. *Am J Nephrol*, 2015, 42(5): 379-388.
- [21] Martin K J, Pickthorn K, Huang S, et al. AMG 416 (velcalcetide) is a novel peptide for the treatment of secondary hyperparathyroidism in a single-dose study in hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(1): 191-197.
- [22] Bushinsky D A, Block G A, Cheng S, et al. One year efficacy and safety of intravenous (IV) etelcalcetide (AMG 416) in patients on hemodialysis (HD) with secondary hyperparathyroidism (SHPT) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(S1): i13-i14.
- [23] Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T, et al. Efficacy and safety of a novel intravenous calcimimetic, ONO-5163 (Etelcalcetide) in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: results of a placebo controlled phase III study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(S1): i460.
- [24] Martin K, Block G, Cheng S, et al. Comparison of the efficacy and safety of intravenous (IV) etelcalcetide (AMG 416) and oral cinacalcet (CIN) in patients on hemodialysis (HD) with secondary hyperparathyroidism (SHPT) [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26: B9.
- [25] European Medicines Agency. Parsabiv: summary of product characteristics [EB/OL]. (2016-11-28)[2016-12-25]. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32575>.