

<https://helda.helsinki.fi>

Uusien kipulääkkeiden kehitys on haastavaa

Rauhala, Pekka

2021

Rauhala , P , Lilius , T & Kalso , E 2021 , ' Uusien kipulääkkeiden kehitys on haastavaa ' ,
Finnanest. , Vuosikerta. 54 , Nro 1 , Sivut 20-25 . <
http://www.finnanest.fi/files/rauhala_uusien_kipula_a_kkeiden.pdf >

<http://hdl.handle.net/10138/328741>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.



Pekka Rauhala

LKT, farmakologian dosentti, yliopistonlehtori
HY, Lääketieteellinen tdk, Farmakologian osasto ja Indivdrug-tutkimusohjelma
pekka.rauhala@helsinki.fi



Tuomas Lilius

LKT, farmakologian dosentti, klinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
HUS Akuutti Myrkytystietokeskus, ylilääkäri
HY, Lääketieteellinen tdk, Farmakologian osasto ja Indivdrug-tutkimusohjelma
Kööpenhaminan yliopisto, Center for Translational Neuromedicine
tuomas.lilius@helsinki.fi



Eija Kalso

LKT, anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri
Kipulääketieteen professori
HY, Lääketieteellinen tdk, Farmakologian osasto ja SleepWell-tutkimusohjelma
HUS, ATeK
eija.kalso@helsinki.fi

Uusien kipulääkkeiden kehitys on haastavaa

Uudella mekanismilla vaikuttavien kipulääkkeiden kehitys on haastavaa. Käymme läpi joitakin onnistuneita ja pitkälle edenneitä kehitysprojekteja sekä hieman historiaa.

Nosiseptio muuttuu kivuksi vasta, kun aivot arvioivat sen merkityksen. Kipu on määritelmänsä mukaan sekä sensorinen että emotionaalinen kokemus. Käytössä olevien kipulääkkeiden vaikutus perustuu pitkälti nosiseption estoon tai perifeerisen hermon ärtyvyyden hillitsemiseen. Lähes kaikki keskushermoston kautta vaikuttavat kipulääkkeet vähentävät ahdistusta, ja opioidit tekevät kivusta vähemmän häiritsevää. Keskushermoston kautta vaikuttavien kipulääkkeiden ongelmana on usein riippuvuuden kehittyminen.

Nykyisten kipulääkkeiden riittämätön teho tai niiden aiheuttamat haittavaikutukset sekä

USA:n opioidiepidemia ovat herättäneet tarpeen kehittää uudella mekanismilla vaikuttavia turvallisempia kipulääkkeitä. Mahdollisia uusia kohdeproteiineja ja lääkekandidaatteja on kivun hoitoon useita (1–6). Tutkimuksen alla on lääkekandidaatteja, joilla vaikutetaan nosiseption syntyyn ja kulkuun muun muassa vähentämällä nosiseptorin toimintaa (transient receptor potential- eli TRP-kanavat), impulssin kulkua (natriumkanavat), viestin välittymistä eteenpäin selkäytimen takasarvessa (N-tyypin kalsiumkanavat) sekä yhdisteitä, joilla pyritään estämään tulehdusta tai muita kivulle herkistäviä tekijöitä (hermokasvutekijä NGF:n estäjät) sekä estämään patologisten muutosten kuten glia-aktivaation ja

haitallisten plastisten muutosten syntyä. Mielenkiintoisia onnistuneita tai pisimmällä olevia kehitysprojekteja ovat kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin (CGRP) ja sen reseptorin estäjien käyttö migreenin hoitoon, NGF-estäjät, uudenlaiset opioidit sekä eräät muut kipulääkekehitysprojektit, joita pohditaan erikseen tarkemmin. Alussa kuvaamme lyhyesti nykyisten kipulääkkeiden kehityshistoriaa.

Kipulääkkeiden kehityshistoriasta

Kipu on voimakkaasti elämää häiritsevä oire, mikä on edesauttanut kasviperäisten rohdoksien kuten oopiumia sisältävien tuotteiden löytämistä kivun hoitoon jo tuhansia vuosia sitten. Tämä lieenee myös selitys sille, että useiden kivun hoidossa käytettävien lääkeaineryhmien ensimmäinen yhdiste on tullut käyttöön ennen kuin lääkkeen vaikutusmekanismi ja kohdeproteiini on tunnettu (Taulukko 1). Morfiini tuli käyttöön 1800-luvun alussa ja asetyylisalisyylihappo 1900-luvun vaihteessa, vaikka niiden kohdeproteiinit selvisivät vasta 1970-luvulla. Neuropaattisen kivun hoidossa käytettävät trisykliset masennuslääkkeet kehitettiin 1950-luvulla, niiden mahdollisuudet kiputilojen hoidossa havaittiin 1960-luvulla ja ne osoitettiin tehokkaiksi 1990-luvun RCT-tutkimuksissa. Epilepsialääke karbamatsiini tuli trigeminusneuralgian hoitoon 20 vuotta ennen kuin kohdeproteiini tunnistettiin. Gabapentiinin käyttö epilepsian lisälääkkeenä alkoi 1987, kymmenen vuotta ennen kuin tärkein kohdeproteiini (jänniteherkän kalsiumkanavan $\alpha_2\delta_1$ -yksikkö) tunnistettiin, mikä mahdollisti pregabaliinin kehityksen. Sumatriptaani ja kalsiumkanavaestäjä tsikonitidi ovat poikkeuksia tämän suhteen, koska niiden kehityksessä sattumalla ei ollut ratkaisevaa merkitystä. (2)

Kannabis on mielenkiintoinen tapaus. *Cannabis sativaa* on käytetty tuhansia vuosia erilaisten oireiden, myös kivun hoitoon. Sen tärkein psykoaktiivinen molekyyli tetrahydrokannabinoli (THC) eristettiin 1960-luvulla (7), ja CB-reseptorit kuvattiin 1990 (8). Cannabis on ainutlaatuinen esimerkki aineesta, jota sekä osa kansalaisista että kannabisteollisuus ajavat voimakkaasti lääkettä ilman rekisteröitäviltä lääkkeiltä vaadittavaa tutkimusnäyttöä. Poliittisen painostuksen seurauksena Britanniassa tutkittiin kannabisuutetta myös leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa, tutkijoiden kritiikistä huolimatta. Tutkimus keskeytettiin vakavan

haittatapahtuman vuoksi (9). Kasviperäisissä kannabistuotteissa on kymmeniä eri molekyyliä, joilla on runsaasti muitakin vaikutuskohteita kuin CB-reseptorit. Kivun osalta systemaattinen lääkekehitys kohdistuu tällä hetkellä synteettisiin pieniin molekyyliin, erityisesti CB₂-reseptorin agonisteihin, joilla ei ole psykoaktiivisia vaikutuksia (10).

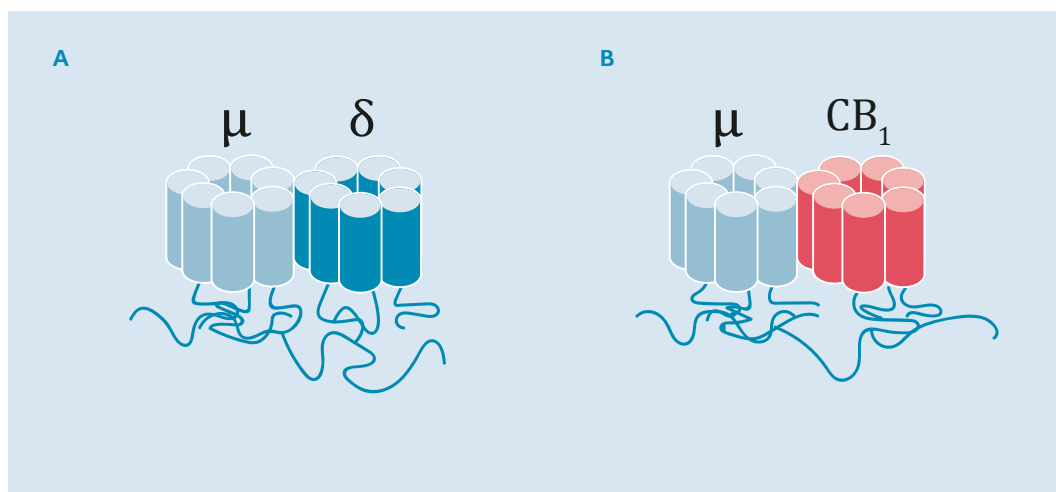
Vaikka kivun neurofysiologian ja patofysiologian tuntemus on lisääntynyt, ei uudella vaikutusmekanismilla vaikuttavia kipulääkkeitä ole juurikaan tullut 2000-luvulla. Paljon odotuksia herättäneiden uusien kohdemolekyylien kuten neurokiniini 1 (NK1) -reseptorin (substanssi P:n kohdereseptori) ja 2-tyypin kemokiinireseptorin (CCR2) estäjien kehitys on epäonnistunut ainakin toistaiseksi (2). NK1-antagonisteista tosin tuli oivia lääkkeitä pahoinvoinnin estoon. TRP-kanaviin vaikuttavista lääkkeistä kliinisessä käytössä on toistaiseksi vain TRPV1-reseptoreja desensitisoiva paikallinen kapsaisiini. Onnistunut esimerkki on sitä vastoin migreenin hoitoon tarkoitetut CGRP-estäjät. Ne ovat myös oiva esimerkki siitä, miten hidasta lääkkeen kehitys molekyylistä apteekkiin on (11).

Natriumkanavien salpaajat

Natriumkanavan toiminta on välttämätöntä hermoimpulssin kululle, ja siten natriumkanavan estäjiä kuten karbamatsiinia ja okskarbatsiinia on käytetty paitsi epilepsian myös trigeminusneuralgian ja neuropaattisen kivun hoitoon. Paikallisesti annosteltavaa ja myös laskimoon infusoitavaa lidokaiinia on käytetty myös kivun hoidossa (12). Natriumkanavasalpaajien lääkekehitys sai tukea geneettisestä tutkimuksesta, joka osoitti Na_v1.7-kanavan toimintaa säätelevän geenin (*SCN9A*) muunnosten voivan aiheuttaa joko kyvyttömyyden aistia kipua tai synnyntäisen sietämättömän kiputilan (13). Natriumkanavan estäjien käyttöä rajoittavat sydän- ja keskushermostoperäiset haittavaikutukset, jotka johtuvat natriumkanavan estosta ja normaalin impulssin kulun häiriöistä muissakin kuin sensorisissa hermoissa. Natriumkanavia on yhdeksää eri alatyyppeä (Na_v1.1–1.9), ja erityisesti Na_v1.7-, Na_v1.8- ja Na_v1.9-alatyyppejä esiintyy perifeerisissä sensorisissa hermoissa suhteellisen paljon keskushermostoon verrattuna. Siten selektiiviset natriumkanavan estäjät saattaisivat olla parempia erityisesti haittavaikutusten suhteen (6).

Uudella mekanismilla vaikuttavia kipulääkkeitä ei ole juurikaan tullut.

>>



Kuva 1. Opioidireseptorit voivat muodostaa heterodimeerejä joko eri opioidireseptoreiden välillä (A) tai muiden reseptoreiden kanssa (B). CB₁ = kannabinoidi reseptori 1.

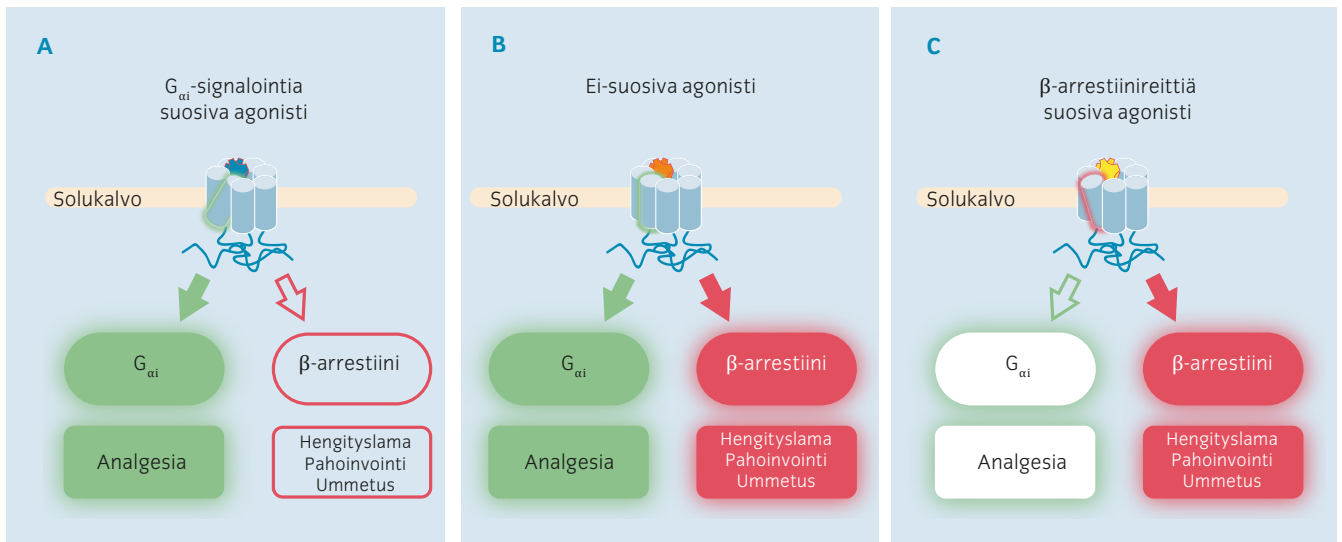
Uusien CGRP-estäjien kehityksestä

CGRP-peptidi löydettiin 1982 ja jo 1985 esitettiin hypoteeseja sen merkityksestä migreenin patofysiologiassa (11). Vuonna 1990 osoitettiin, että CGRP:n pitoisuus nousi migreenikohtauksen aikana kaulalaskimosta otetuissa verinäytteissä. Edelleen vuonna 1994 triptaanien (5-HT_{1B/D}-agonisteja) osoitettiin estävän CGRP-pitoisuuksien nousua. Reseptorin rakenteen karakterisointi 1998 nopeutti pienimolekulaaristen yhdisteiden kehitystä, ja ensimmäisen CGRP-estäjä olsegepantin teho osoitettiin migreenikohtauksen hoidossa vuonna 2004. Ensimmäiset yhdisteet olivat kuitenkin maksatoksisia, mikä johti CGRP:n ja sen reseptorin biologisten vasta-ainelääkkeiden kehitykseen. Ihon alle annettavat erenumabi, galkanetsumabi ja fremanetsumabi tulivat markkinoille migreenin estolääkkeiksi Suomessa vuosina 2018–2019, 30 vuotta sen jälkeen kun tutkimustulokset antoivat vahvaa näyttöä CGRP:n merkityksestä migreenin patofysiologiassa. Ensimmäiset akuutin migreenikohtauksen hoitoon käytetyt suun kautta annettavat pienimolekulaariset yhdisteet ubrogepanti ja rimegepanti saivat myyntiluvan Yhdysvalloissa vuosina 2019–2020 (14). Toivotavasti uudet lääkkeet tarjoavat helpotusta niille, joille nykyeläkkeillä ei saada riittävää tehoa (15).

Hermokasvutekijän estäjät, uusia lääkkeitä nivelrikkokivun hoitoon?

Nobelilla palkitut Rita Levi-Montalcini ja Stanley Cohen eristivät hermokasvutekijän (NGF) jo 1950-luvulla, ja Steven McMahonin ryhmä selvitti syvällisesti sen vaikutuksia nosiseptiossa 40 vuotta myöhemmin (16). NGF on tärkeä sympaattisten ja sensoristen hermojen kehitykselle, ja sen vaikutus välittyy TrkA-reseptorin kautta (17). Kudonvaurio vapauttaa hermokasvutekijää, joka vaikuttaa sensorisen hermon toimintaan monella tavalla. NGF lisää pronosiseptiivisten ionikanavien ja reseptoreiden määrää hermopäätteessä sekä lisää myös tulehdusta välittävien aineiden vapautumista tulehdussoluista. Siten NGF:n esto vähentää kivulle herkistymistä ja on tarjonnut rationaalisen kohdeproteiinin kipulääkekehitykselle (17). Myös perinnölliset kivuttomuustilat, joiden taustalla on *TRKA*-geenin muunnoksia (18) ovat lisänneet uskoa tämän linjan kipulääkekehitykselle.

Eläinkokeissa useilla NGF-vasta-aineilla on estetty tulehduskipua sekä neuropaattista kipua (19). Kliinisissä kokeissa yli 10 vuotta sitten NGF:n vasta-aine tanetsumabi vähensi kipua annosvasteisesti polven nivelrikkokivusta kärsivillä potilailla (20). Lupaavat kliiniset tutkimukset jouduttiin kuitenkin keskeyttämään vuonna 2010, koska tanetsumabilla hoidetuilla potilailla esiintyi enemmän osteoartroosin nopeaa pahenemista ja tekoniivelleikkauksia. Jatko-



Kuva 2. Opioidireseptoriin sitoutuva agonisti voi aktivoida ns. G-proteiinisignalointireittä ja β-arrestiini-arrestiiniireittä (B). Funktionaalisesti selektiiviset agonistit (biased) voivat suosia ja aktivoida enemmän joko G-proteiinisignalointireittä (A) tai β-arrestiini-arrestiiniireittä (C). Hypoteesin mukaan G-proteiinisignalointireitti välittää opioidien analgeettista vaikutusta, kun taas β-arrestiini-arrestiiniireitti välittää enemmän opioidien haittavaikutuksia kuten hengityslamaa.

selvittelyt osoittivat, että erityisesti koehenkilöt, jotka käyttivät myös tulehduskipulääkettä ja/tai suuria annoksia tanetsumabia olivat suuremmissa riskissä nopealle osteoartriosin kehittymiselle. Jyrsijöillä tehdyissä turvallisuustutkimuksissa ilmeni myös ongelmia. Kasvutekijän esto johti sympaattisten hermojen määrän vähenemiseen, mutta tätä ei kuitenkaan nähty jatkotutkimuksissa apinoilla. Tämä apinakoetus sekä käytetyn annoksen pienentäminen liitettynä muihin rajoituksiin mahdollisti faasi III kokeiden jatkamisen viiden vuoden tauon jälkeen. Uusissa faasi III tutkimuksissa polven ja lonkan osteoartriosipotiilla ihon alle annosteltu tanetsumabi vähensi kipua tehokkaammin kuin naprokseeni (21,22). Nopeasti etenevää osteoartriosia esiintyi vain harvoin. Tanetsumabille on haettu myyntilupaa FDA:lta maaliskuussa 2020 keskivaikean ja vaikean nivelrikon kivun hoitoon. EU:n lääkeviranomaiselle myyntilupahakemusta ei ole jätetty. Ensimmäinen pienimolekulaarinen TrkA-reseptorin antagonisti on myös faasi II kokeissa (23). Toivottavasti NGF:n estäjästä saadaan kivun hoitoon uusi vaihtoehto erityisesti ikäihmisillä, joilla sekä tulehduskipulääkkeet että opioidit ovat ongelmallisia ja parasetamoli lähes tehoton.

Onko mahdollista kehittää uusia turvallisempia opioideja?

Leikkauskivun hoidossa tärkeimmät kipulääkeryhmät ovat edelleen tulehduskipulääkkeet ja opioidit. Tulehduskipulääkkeiden haittaprofilia saatiin parannettua muun muassa kehittämällä COX-2-isoentsyymiä suosivia lääkkeitä.

Turvallisemmiksi opioidilääkkeiksi on yritetty kehittää muun muassa vain perifeerisesti vaikuttavia opioideja tai δ- tai κ-agonisteja. Näistä ei ole kuitenkaan tullut läpimurtoja. Perustutkimus on onneksi luonut opioidienkin kehitykselle aivan uusia teoreettisia mahdollisuuksia (1,24–26). Prekliinisten kokeiden mukaan opioidireseptorit voivat muodostaa heterodimeerejä joko eri opioidireseptorien (esimerkiksi μ-δ-dimeeri) tai muiden G-proteiinikytkentäisten reseptorien (μ-CB₁, μ-α₂) kesken (kuva 1). Dimerisoituneiden reseptorien toiminta saattaa erota normaalista reseptorista ja niiden esiintymisessä saattaa olla kudospokohtaisia eroja (26). Koska heterodimeerin muodostaneiden opioidireseptorien konformaatio eroaa hieman monomeerisestä reseptorista, heterodimeeriselektiivisillä yhdisteillä saattaisi teoreettisesti olla mahdollista päästä kudosspesifisempiin vaikutuksiin ja parempaan hyöty-haittasuhteeseen. Toinen uusien opioidien kehityslinja perustuu siihen, että G-proteiinikytk-

Lääkkeen kehitys molekyylisestä apteekkiin on hidasta.

>>

Lääkeryhmä tai lääkeaine	Kohdeproteiini	Analgeettisen vaikutuksen osoitus (vuosi)	Kohdeproteiinin löytäminen (vuosi)
Opioidit/morfiini	μ -opioidireseptori	1806	1973
Tulehduskipulääkkeet	COX-entsyymi	1899	1975
Karbamatsepiini	Jänniteriippuvainen natriumkanava	1964	1982
Ketamiini	NMDA-reseptori	1965	1983
Tsikonotidi	Kalsiumkanava $Ca_v2.2$	1984	1984
Gabapentiini	Kalsiumkanavan $\alpha_2\delta_1$ -alayksikkö	1987	1997
Triptaanit	5-HT _{1B/D} -reseptori	1988	1988
CGRP-estäjä/erenumabi	CGRP tai reseptori	2016	1988

Taulukko 1. Kipulääkkeiden kohdeproteiinit, analgeettisen vaikutuksen kliininen osoitusvuosi sekä kohdeproteiinin/ vaikutusmekanismin löytyminen Woolfin (2) mukaan.

kentäinen μ -opioidireseptori välittää vaikutuksen solun sisällä useiden eri signaalintireittien kautta. Opioidit aktivoivat sekä G-proteiinireittejä että β -arrestiinireittejä. G-proteiinireitin aktivaatio välittänee pääsääntöisesti analgeettista vaikutusta, kun taas β -arrestiinireitin aktivaatio saattaa liittyä enemmän haittavaikutuksiin ja toleranssin kehittymiseen, vaikkakin tulokset ovat osittain ristiriitaisia (24,25,27–29). G-proteiinireitin suhteen funktionaalisesti selektiiviset opioidit aiheuttaisivat vähemmän β -arrestiinireitin välittämää ummetusta ja hengityslamaa (kuva 2). Lisäksi tämän reitin välittämä estovaikutus G-proteiinireitin välittämään analgesiaan jäisi mahdollisesti vähäisemmäksi (24,29).

Reseptorien alatyypiselektiivisillä yhdisteillä on aiemmin lääkekehityksessä saatu aikaan lääkeaineiden hyöty-haittasuhteen paranemista (esimerkiksi alatyypiselektiiviset adrenergisten reseptorien agonistit ja antagonistit). Funktionaalisesti selektiivisillä tai heterodimeeriselektiivisillä opioideilla voidaan teoreettisesti parantaa opioidin hyöty-haittasuhdetta. Tällöin esimerkiksi funktionaalisesti selektiivinen opioidireseptoriagonisti, joka aktivoisi selektiivisemmin G-proteiinireittejä voisi saada aikaan analgesian vähemmällä haittoilla vanhoihin opioideihin verrattuna (24).

Oliseridiini on funktionaalisesti selektiivinen μ -opioidireseptoriagonisti, joka soluviljelmissä aktivoi selektiivisemmin G-proteiini- kuin β -arrestiinireittejä (30–31). Eläinkokeissa jyrksijöillä

oliseridiini toimi kiputesteissä morfiinin tapaan, mutta aiheutti ekviantinosiseptiivisillä annoksilla morfiiniin verrattuna vähemmän hengityslamaa. Faasi II ja III kliinisissä tutkimuksissa abdominoplastian ja hallux valgus -leikkauksen yhteydessä suonensisäinen oliseridiini lievitti kipua morfiinin tapaan. Hengityslaman suhteen haitat lisääntyivät annosvasteisesti, ja niiden esiintyminen ei odotuksista huolimatta eronnut morfiinista faasi III tutkimuksissa. Oliseridiini sai Yhdysvalloissa myyntiluvan akuutin kivun suonensisäiseen hoitoon elokuussa 2020 (31). Myyntilupaa ei ole toistaiseksi haettu EU:n alueella.

Oliseridiinin teho-haittasuhde ei ollut merkittävästi parempi kuin morfiinin. Onko niin, että hyvä teoria paremmista funktionaalisesti selektiivisistä opioidiagonisteista voidaan unohtaa? Saattaa olla, että perushypoteesi G-proteiinireitin ja β -arrestiinireitin merkityksestä tehon ja haittojen suhteen ei toimi *in vivo* (28,29). Toinen mahdollinen selitys tulokselle on, että yhdisteen selektiivisyys ei ollut riittävä näiden reittien suhteen, ja selektiivisemmällä yhdisteillä voitaisiin saada haittojen suhteen toivottu etu (32). Osittaisagonistiominaisuuksia on tarjottu myöskin yhtenä mahdollisena selityksenä ja jatkokehitysmahdollisuutena (33). Tulevat kokeet uusilla selektiivisemmällä yhdisteillä osoittavat, mikä selitys on oikea.

Reseptorien alatyypiselektiivisillä yhdisteillä on parannettu hyöty-haittasuhdetta.

Yhteenveto

Migreenin hoitoon tulleet uudet CGRP-estäjät tarjoavat osalle potilaista merkittävän edun aiempiin lääkkeisiin verrattuna (15). Vaikka uudella mekanismilla vaikuttavien kipulääkkeiden kehitys on ollut yllättävän haastavaa, on hyvä muistaa, että joidenkin kohdeproteiinien suhteen selektiivisemmällä yhdisteillä, kuten duloksetiinilla ja COX-2-selektiivisillä tulehduskipulääkkeillä, on joissakin potilasryhmissä saavutettu merkittäviä etuja haittavaikutusprofiilin suhteen.

Oleellista farmakologisen kivun hoidon kehittymiselle on ollut myös annostelumuotojen ja formulaatioiden kehitys sekä kipulääkkeiden käytön parempi osaaminen. Jatkossa kannattaisi myös selvittää syvällisemmin potilaiden yksilöllisiä vasteita kipulääkkeille sekä mitata kipulääkkeiden pitoisuuksia uusilla nopeilla mitausmenetelmillä. Olisi myös aiheellista tutkia farmakologisten (esimerkiksi keskushermoston plastisiteettiin vaikuttavien) ja muiden hoitomuotojen (psykologiset ja hermoston sähkö- tai magneettistimulaatiot) yhteisvaikutuksia. ■

Viitteet

1. Yekkirala AS, Roberson DP, Bean BP, ym. Breaking barriers to novel analgesic drug development. *Nat Rev Drug Disc* 2017; 16: 545-64.
2. Woolf CJ. Capturing novel non-opioid pain targets. *Biol Psychiatry* 2020; 87: 74-81.
3. Montero AA, Carnerero CIS, Garcia CG. Emerging therapies in clinical development and new contributions for neuropathic pain. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2019; 66: 324-34.
4. Oo WM, Hunter DJ. Disease modifications in osteoarthritis: are we there yet? *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 (Suppl. 120): S135-S140.
5. Ciotti CI, Fischer MJM. Novel analgesics with peripheral targets. *Neurotherapeutics* 2020; 17: 784-825.
6. Alsalam M, Higerd GP, Effraim PR, ym. Status of peripheral sodium channel blockers for non-addictive pain treatment. *Nat Rev Neurol* 2020; 16: 689-705.
7. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86: 1646-7.
8. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, ym. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-4.
9. Holdcroft A, Maze M, Doré C, ym. A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. *Anesthesiology* 2006; 104: 1040-6.
10. Bolognini D, Ross RA. Medical cannabis vs. synthetic cannabinoids: what does the future hold? *Clin Pharm Ther* 2015; 97: 568-70.
11. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, ym. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 338-50.
12. Kalso E, Tramer MR, McQuay HJ, Moore RA. Systemic local-anaesthetic-type drugs in chronic pain: a systematic review. *Eur J Pain* 1998; 2: 3-14.
13. Drenth JPH, Waxman SG. Mutations in sodium-channel gene SCN9A cause a spectrum of human genetic pain disorders. *J Clin Invest* 2007; 117: 3603-9.
14. Scott LJ. Ubrogепant: First approval. *Drugs* 2020; 80: 323-8.
15. Arca K, Reynolds J, Sands KA. Calcitonin gene-related peptide antagonist for prevention of migraine: highlights from pivotal studies and the clinical relevance of this new drug class. *Ann Pharmacother* 2020; 54: 795-803.
16. McMahon SB, Bennett DLH, Priestley JV, ym. The biological effects of endogenous nerve growth factor on adult sensory neurons revealed by TrkA-IgG fusion molecule. *Nat Med* 1995; 1: 774-80.
17. Schmelz M, Mantyh P, Malfait A-M, ym. Nerve growth factor antibody for the treatment of osteoarthritis pain and chronic low-back pain: mechanism of action in the context of efficacy and safety. *Pain* 2019; 160: 2210-20.
18. Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y, ym. Mutation in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat Genetics* 1996; 13: 485-88.
19. Mantyh PW, Koltzenburg M, Mendell LM, ym. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology* 2011; 115: 189-204.
20. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, ym. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2010; 363: 1521-31.
21. Tive L, Bello AE, Radin D, ym. Pooled analysis of tanezumab efficacy and safety with subgroup analyses of phase III clinical trials in patients with osteoarthritis pain of the knee or hip. *J Pain Res* 2019; 12: 975-95.
22. Schnitzer TJ, Easton R, Pang S, ym. Effect of tanezumab on joint pain, physical function, and patient global assessment of osteoarthritis among patients with osteoarthritis of the hip or knee. A Randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 37-48.
23. Ishiguro N, Oyama S, Higashi R, ym. Efficacy, safety and tolerability of ONO-4474, an orally available pan-tropomyosin receptor kinase inhibitor, in Japanese patient with moderate to severe osteoarthritis of the knee: a randomized, placebo-controlled, double blind, parallel-group comparative study. *J Clinical Pharm* 2020; 60: 28-36.
24. Violin JD, Chrombie AL, Soergel DG. Biased ligands at G-protein-coupled receptors: promise and progress. *Trends Pharmacol Sci* 2014; 36: 308-16.
25. Grim TW, Acevedo-Canabal A, Bohn LM. Toward directing opioid receptor signaling to refine opioid therapeutics. *Biol Psychiatry* 2020; 87: 15-21.
26. Zhang L, Zhang J-T, Hang L, ym. Mu opioid receptor heterodimers emerge as novel therapeutic targets: recent progress and future perspective. *Front Pharmacol* 2020; 11: 1-11.
27. Azzam AAH, McDonald J, Lambert DG. Hot topics in opioid pharmacology: mixed and biased opioids. *Br J Anaesth* 2019; 122: e136-e145.
28. Gillis A, Kliewer A, Kelly E, ym. Critical assessment of G protein-biased agonism at the mu-opioid receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2020; 41: 947-59.
29. Ballantyne JC, Chavkin C. Will biased ligands be the opioids of the future? *Pain* 2020; 161: 1945-8.
30. Urits I, Viswanath O, Orhurhu V, ym. The utilization of Mu-opioid receptor biased agonists: Oliceridine, an opioid analgesic with reduced adverse effects. *Curr Pain Headache Rep* 2019; 23: 1-6.
31. Markham A. Oliceridine: First approval. *Drugs* 2020; 80: 1739-44.
32. Schmid CL, Kennedy NM, Ross NC, ym. Bias factor and therapeutic window correlate to predict safer opioid analgesics. *Cell* 2017; 171: 1165-75.
33. Neto JA, Costanzini A, De Giorgio R, ym. Biased versus partial agonism in the search for safer opioid analgesics. *Molecules* 2020; 25: 1-13.