



药理分类：促性腺激素释放激素（GnRH）拮抗剂

适应症：子宫内膜异位症

给药途径：口服

目前阶段：III期临床

## 2 相关背景

子宫内膜异位症是指内膜细胞种植在不正常的位置而形成的一种女性常见妇科疾病，是一种雌激素相关性疾病。内膜细胞本该生长在子宫腔内，但由于子宫腔通过输卵管与卵巢、盆腔相通，因此使得内膜细胞可经输卵管进入卵巢、盆腔及子宫邻近区域异位生长。在全球范围内，多达1.76亿女性受子宫内膜异位症的困扰，其发病年龄多在30~49岁。生育期妇女的发病率为6%~10%，约占不孕症患者的70%~80%<sup>[1]</sup>。子宫内膜异位症的症状表现为痛经、不孕、性交痛等<sup>[2-3]</sup>，严重影响妇女的身心健康、工作及生育。目前，其病因并不明确<sup>[4-5]</sup>，据报道可能与免疫、遗传、血管、雌激素及其受体等因素有关<sup>[6]</sup>，但尚无任何药物能够治愈子宫内膜异位症。目前该病的治疗方法主要为口服避孕药、孕激素（醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、妇康片等）、雄激素类衍生物（孕三烯酮）、促性腺激素释放激素激动剂（亮丙瑞林、戈舍瑞林）、米非司酮、促性腺激素释放激素（GnRH）拮抗剂（醋酸西曲瑞克、醋酸加尼瑞克）、芳香化酶抑制剂，免疫治疗，手术等<sup>[7-10]</sup>。其中，GnRH拮抗剂是近几年研究的热点，但目前这类药物存在副作用较大、需要注射等缺点。所以，类似elagolix这样用以治疗子宫内膜异位症的药物被开发出来。

elagolix是一种经人工改造，在体内不易被酶裂解，稳定性增强，半衰期延长的口服GnRH拮抗剂<sup>[11]</sup>，由艾伯维公司和Neurocrine Biosciences公司联合开发。到目前为止，elagolix的临床试验超过40个，涉及患者总数超过3000例，结果较令人满意。另外，elagolix治疗子宫肌瘤的III期临床试验也正在进行中<sup>[12]</sup>。公司计划在2017年提交elagolix治疗子宫内膜异位症的新药申请。

## 3 合成路线<sup>[13-14]</sup>

以2-氟-6-(三氟甲基)苄腈为起始原料，四氢呋喃（THF）为溶剂加入1 mol/L  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ，回流过夜，后处理得到化合物1；将化合物1以盐酸/水为溶剂，与尿素回流反应6 h，后处理得到化合物2；将化合物2溶解在乙腈中，与双烯酮反应，再加入三甲基

氯硅烷，室温搅拌20 h至原料消失，后处理得到化合物3；将化合物3和溴加入到乙酸中，搅拌2 h后，滤过，加入醋酸乙酯处理得到白色固体4；在THF中将化合物4与Boc-D-苯甘胺醇和三苯基磷、二叔丁基偶氮二甲酸酯加入，搅拌过夜，后处理得到化合物5；在水/二氧六环中加入化合物5、2-氟-3-甲氧苯硼酸和碳酸钠，通氮气10 min，加入四(三苯基磷)钼，90 °C加热过夜，冷却，后处理得到化合物6；在乙腈溶剂中加入化合物6和4-溴丁酸乙酯和Hunig's碱，95 °C回流过夜，冷却，后处理得到化合物7；将化合物7溶解在THF/水中，加入氢氧化钠，50 °C加热过夜，冷却，加入柠檬酸调pH值至3，醋酸乙酯萃取，蒸发溶剂，得到目标产物elagolix。合成路线见图2。

## 4 作用机制

GnRH在人体内分为GnRH<sub>1</sub>和GnRH<sub>2</sub>，其中出现在下丘脑并作用于垂体的称为GnRH<sub>1</sub>；另一种出现在下丘脑以外的脑区及其他部位称为GnRH<sub>2</sub>。

GnRH<sub>1</sub>是一种含10个氨基酸的肽类激素，与垂体细胞膜上的受体结合，刺激黄体生成素（LH）和促卵泡成熟激素（FSH）释放。GnRH拮抗剂的分子结构类似天然GnRH，与内源性GnRH竞争垂体细胞上的受体，在中枢神经水平直接、快速地抑制垂体性腺轴，阻断内源性LH和FSH，从而降低雌激素分泌，达到治疗子宫内膜异位症的目的。

GnRH<sub>2</sub>在人体多种组织，如胎盘/内膜组织和卵巢颗粒细胞等有高表达。研究发现，GnRH<sub>2</sub>在子宫内膜异位症患者异位子宫内膜增殖期表达量均较对照组降低，提示EMs患者内源性GnRH<sub>2</sub>介导的细胞抑制作用受损，其内膜具有更强的增殖能力，而GnRH拮抗剂对GnRH<sub>2</sub>也有阻断作用，提示GnRH拮抗剂抑制子宫内膜异位症可能也与此有关。elagolix通过抑制脑垂体GnRH受体，最终降低血循环中性腺激素水平，从而达到治疗子宫内膜异位症的目的。

## 5 临床研究

### 5.1 I期临床

2005年3月，Neurocrine Biosciences公司报道了一项为期6周的临床I期双盲试验研究数据。试验中包括60名健康非绝经的女性，分为elagolix 50、150 mg组和安慰剂对照组。与对照组比较，elagolix 50、150 mg组雌二醇水平分别减少了40%、79%，说明elagolix有很好的安全性和耐受性。

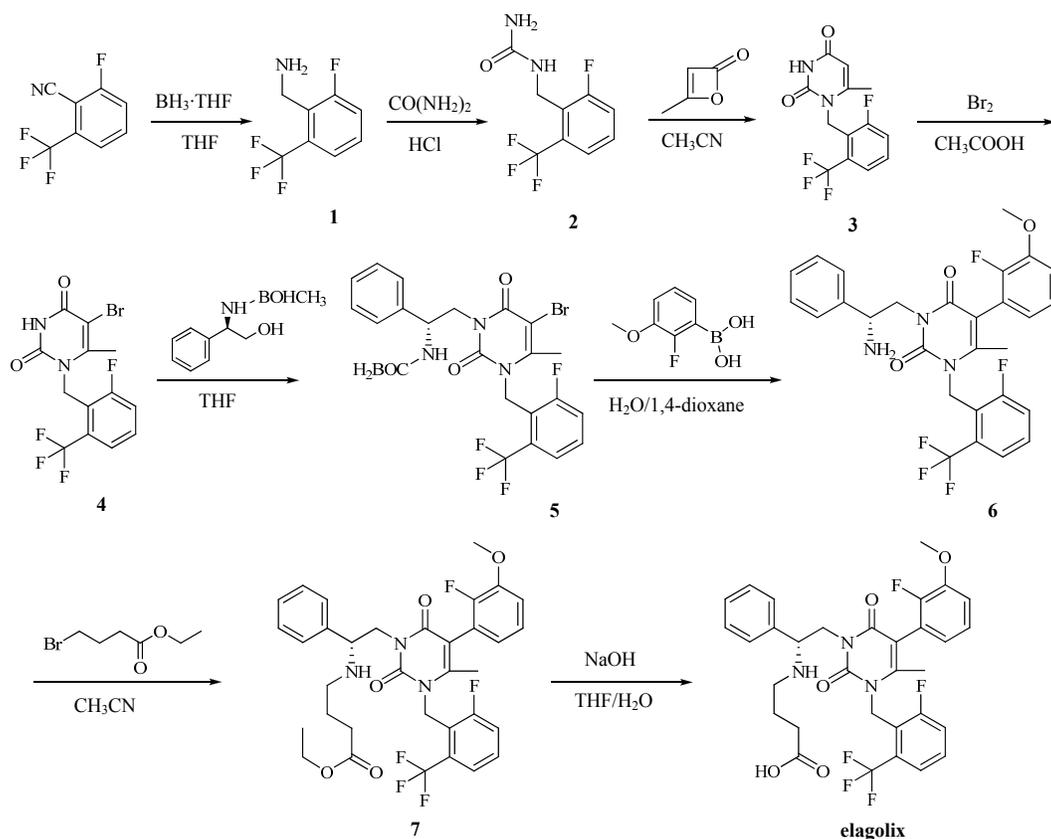


图 2 elagolix 的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of elagolix

2015 年 3 月, 1 个单剂量、无对照的 I 期临床研究在 22 名成年女性受试者中完成。给予受试者 elagolix 150 mg, 峰浓度 ( $C_{max}$ ) 值为 1 314 ng/mL, 达峰时间 ( $t_{max}$ ) 值为 1.0 h, 曲线下面积 (AUC) 值为 3 231 ng·h/mL, 半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 为 5.33 h; 中至重度肾功能不全受试者的  $C_{max}$  值为 857 ng/mL,  $t_{max}$  值为 1.5 h, AUC 值为 2 390 ng·h/mL,  $t_{1/2}$  值为 6.10 h; 终末期肾功能不全受试者的  $C_{max}$  值为 1 063 ng/mL,  $t_{max}$  值为 0.9 h, AUC 值为 2 806 ng·h/mL 和  $t_{1/2}$  为 6.19 h。这些数据表明 150 mg 剂量的 elagolix 是安全和可耐受的。

## 5.2 II 期临床

2008 年 11 月, 一项 II b 期临床试验在东欧中部启动。共有 180 名受试者参加了此次研究, 分为 elagolix 150、250 mg、安慰剂和亮丙瑞林组。3 个月后, 服用安慰剂或亮丙瑞林的患者随机接受 3 个月的 elagolix 治疗。安慰剂组、elagolix 150、250 mg 和亮丙瑞林组, 对于基线的平均变化关于非月经盆腔疼痛评分分别为 -0.13、-0.27、-0.28、-0.32; 痛

经每日评分分别为 -0.30、-0.75、-0.86、-1.00。与安慰剂组相比, elagolix 和亮丙瑞林能显著改善痛经症状, 且 elagolix 组患者经期无痛天数比例更高。elagolix 和亮丙瑞林组整体印象量表 (PGIC) 在第 4、8 周有显著改善, 在第 12 周时有一个显著的高安慰剂效应。第 4 周时平均 PGIC 评分在安慰剂组、elagolix 150、250 mg 组和亮丙瑞林组分别为 3.4、3.0、2.9、3.3, 第 8 周时分别为 2.8、2.5、2.2、2.3, 第 12 周时分别为 2.6、2.4、2.2、2.1。总的来说 elagolix 是有安全性和耐受性的。与对照组比较, elagolix 组更频繁地发生恶心和头痛。亮丙瑞林组发生最频繁的是潮热, 这项研究在 2010 年 2 月完成。在 2012 年 6 月, 进一步的数据在得克萨斯州休斯敦第 94 届内分泌学会的年度会议中提交。治疗后, 与亮丙瑞林组比较, elagolix 50、150 mg 组雌二醇浓度分别减少了 7.3%、40.5%, 这表明雌二醇水平和腰椎骨密度的变化有直接关系<sup>[15]</sup>。

一项新的 II 期临床试验开始于 2007 年 12 月, 这项研究将评估 150 例患者服用 elagolix 150、250 mg

的结果。2009年3月,为期3个月的安慰剂对照的155名子宫内膜异位症患者的粗略数据被报道,研究中受试者每天服用1次elagolix,连续服用3个月。3个月后服用安慰剂的患者被随机抽取再服用elagolix 3个月,结果表明该药有良好的耐受性。elagolix 150、250 mg组和安慰剂组痛经的症状均有显著改善,elagolix组经期无痛天数更高。另外还报告了elagolix组受试者子宫内膜异位症生存质量量表EHP-5有很大改善。疼痛数字评分(NRS)和非经期盆腔疼痛评分对治疗的疗效相对不敏感<sup>[16]</sup>。

2006年11月,一项多中心、随机、双盲IIb期研究包括3个治疗组<sup>[10]</sup>,elagolix 150 mg组(1次/d)、elagolix 75 mg组(2次/d)、阳性对照药甲羟孕酮组。该研究将评估治疗结束时,以及治疗第6、12个月后的骨密度变化。2008年9月,这个研究的数据被报道,elagolix 75、150 mg组的骨密度平均变化百分比分别为脊椎骨-1.30%、-0.11%;股骨-0.47%、-0.99%。从基线来看,elagolix 75、150 mg均可以显著降低子宫内膜异位症疼痛,与甲羟孕酮效果相当。elagolix是有安全性和耐受性的,其中最常见的不良事件是头痛。2009年5月,对6个月试验参与者的结果进行了公布。elagolix 150 mg组在超过6个月的随访期间里没有发现显著骨质流失症状;在第48周时,盆腔疼痛症状和症状评分也得到改善。由于子宫内膜异位症引起的健康状况和生活质量也得到改善,雌二醇维持在基线范围内,相关的潮热或骨损失也维持在基线水平。elagolix 150、75 mg组雌二醇值分别为80、84 pg/mL。平均排卵时间是24 h,在停止治疗的4周内,超过90%患者有排卵。不良事件减少了50%。骨密度扫描和更多的临床数据评估将在后续研究受试者中进行。2009年6月,类似的数据在华盛顿特区的内分泌学会第9次重要会议上发表。2013年2月,进一步的数据被报道,展示了elagolix治疗后随访超过12个月无显著骨质流失、平均排卵24 h的结果。通过对复合盆腔症状以及症状评分的测定,elagolix 150 mg组的有效治疗率为86%,结果表明elagolix对降低子宫内膜异位症具有统计学和临床学意义。

### 5.3 III期临床

2013年8月,一项为期24周、多种族、随机、双盲、安慰剂对照、平行的临床III期研究在美国、澳大利亚、欧洲、新西兰、波兰和南非开展,针对人群为18~49岁的患有中至重度子宫内膜异位关

联性疼痛的女性。研究终点包括子宫内膜异位关联性疼痛症状减轻的比例、骨质密度的改变、子宫内膜厚度的改变以及患有卵巢囊肿受试者的比例。这项研究包括对治疗后进行12个月的跟踪观察。在2016年2月,一份重要的数据被报道,elagolix 150、200 mg组均能达到主要疗效终点;在3个月的治疗研究中,elagolix 150、200 mg组和安慰剂组痛经的减少率分别为43.4%、72.4%、22.7%,子宫内膜异位的相关非经期盆腔疼痛减少率分别为49.8%、57.8%、36.5%。在6个月的治疗研究中,同样也有很明显的减少,elagolix 150、200 mg组和安慰剂组痛经的减少率分别为46.2%、76.9%、25.4%,子宫内膜异位的相关非经期盆腔疼痛减少率分别为51.6%、62.2%、40.6%。骨质密度也受到了影响,在3、6个月的研究中,相对于安慰剂组的0.49%,elagolix 150、200 mg组分别减少了0.7%、2.45%<sup>[17]</sup>。

### 6 结语

GnRH是一种刺激垂体产生激素,负责性类固醇的产生和正常生殖功能分泌的肽。研究发现GnRH激动剂在最初刺激后能可逆地关闭垂体发射信号的通路,其在临床上可用于治疗激素相关性疾病如子宫内膜异位症和子宫肌瘤等。基于该原理的一些GnRH激动剂已经被开发出来,但具有一定的局限性,如必须注射使用才具有治疗效果,但起效具有延迟性,并且经常发生副作用,如潮热关联和骨密度下降。

与GnRH激动剂相比,GnRH拮抗剂可直接快速抑制垂体,对GnRH膜受体具有更高的亲和力,是天然GnRH的20倍,是激动剂的两倍。并且GnRH拮抗剂对垂体抑制呈可逆性,经其治疗后,腺垂体仍保持对GnRH的反应性,停药2~4 d后垂体功能即可恢复。

elagolix是一种新型的GnRH拮抗剂,并且是一种口服制剂。elagolix通过改变垂体的GnRH抑制水平来改变对雌激素水平的影响。通过这种方法,elagolix将提供某些疾病的治疗条件,如子宫内膜异位症和子宫肌瘤相关的疼痛缓解,而不需要再主动控制骨质流失,能够减少副作用的产生,各项临床结果也证实了这些优势的存在。在全球范围内,多达1.76亿女性受子宫内膜异位症的困扰,若此药上市将能够缓解患者对此类药物的迫切需求。

### 参考文献

[1] Hayashi A, Tanabe A, Kawabe S, *et al.* Dienogest

- increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis [J]. *J Ovarian Res*, 2012, 5(1): 31.
- [2] Bulletti C, Coccia M E, Battistoni S, *et al*. Endometriosis and infertility [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2010, 27(8): 441-447.
- [3] Culley L, Law C, Hudson N, *et al*. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review [J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(6): 625-639.
- [4] Fauser B C, Diedrich K, Bouchard P, *et al*. Contemporary genetic technologies and female reproduction [J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(6): 829-847.
- [5] Ballard K, Lane H, Hudelist G, *et al*. Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic pain [J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(1): 20-27.
- [6] 黎俊伶. 子宫内膜异位症发病机制及药物治疗研究进展 [J]. *右江医学*, 2013, 41(3): 431-433.
- [7] Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, *et al*. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(2): 159-170.
- [8] 王海霞, 李 天. 米非司酮联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(3): 267-270.
- [9] 赵之香. 子宫内膜异位症的药物疗法进展 [J]. *医学理论与实践*, 2015, 28(2): 162-166.
- [10] 李开慧. 止痛化癥胶囊联合亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(10): 1263-1267.
- [11] Carr B, Dmowski W P, O'Brien C, *et al*. Elagolix, an oral GnRH antagonist, versus subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate for the treatment of endometriosis: effects on bone mineral density [J]. *Reprod Sci*, 2014, 21(11): 1341-1351.
- [12] Ezzati M, Carr B R. Elagolix, a novel, orally bioavailable GnRH antagonist under investigation for the treatment of endometriosis-related pain [J]. *Womens Health (Lond Engl)*, 2015, 11(1): 19-28.
- [13] Chen C, Wu D, Guo Z, *et al*. Discovery of sodium *R*-(+)-4-{2-[5-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-(2-fluoro-6-(trifluoromethyl)benzyl)-4-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2*H*-pyrimidin-1-yl]-1-phenylethylamino}butyrate (elagolix), a potent and orally available nonpeptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(23): 7478-7485.
- [14] Guo Z Q, Chen Y S, Wu D P, *et al*. Pyrimidine-2,4-dione derivatives as gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists [P]. WO: 2005/007165, 2015-01-27.
- [15] Ettinger B, Dmowski W P, O'Brien C, *et al*. The Effect of elagolix, a novel, orally active GnRH antagonist, on bone mineral density (BMD) in women with endometriosis [C]. 94th Annual Meeting & Exposition of the Endocrine Society, 2012.
- [16] Bourdel N, Alves J, Pickering G, *et al*. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale [J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 21(1): 136-152.
- [17] Diamond M P, Carr B, Dmowski W P, *et al*. Elagolix treatment for endometriosis-associated pain: results from a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Reprod Sci*, 2014, 21(3): 363-371.