

选择性孕酮受体调节剂 vilaprisan

元凤霞¹, 崔艳丽², 肖桂芝², 田红^{2*}

1. 天津市静海区医院, 天津 300160

2. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 子宫肌瘤是子宫内的非癌激素反应性肌肉组织肿瘤, 也是最常见的女性生殖系统良性肿瘤, 发病机制至今尚不明确。vilaprisan 是由拜耳研发的一种新型口服选择性孕酮受体调节剂 (SPRM), 目前正在患有子宫肌瘤的女性中开展 III 期临床研究, 其有效性和安全性已经得到验证。vilaprisan 可能会用于子宫肌瘤有效的长期治疗。主要从 vilaprisan 的药物概况、相关背景、合成路线、药理作用、临床研究、安全性等方面进行介绍。

关键词: vilaprisan; 选择性孕酮受体调节剂; 子宫肌瘤

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)11-3074-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.067

A selective progesterone receptor modulator: vilaprisan

YUAN Feng-xia¹, CUI Yan-li², XIAO Gui-zhi², TIAN Hong²

1. Department of Gynaecology, Tianjin Jinghai District Hospital, Tianjin 301600, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Uterine fibroids are non-cancerous hormone responsive muscle tumors in the uterus, and also the most common female reproductive system benign tumor. But the pathogenesis is still unclear. Vilaprisan is a novel oral, highly potent, and selective progesterone receptor modulator. At present, the phase III clinical trials of vilaprisan in female with uterine fibroid are in progress and its effectiveness and safety have been confirmed. The drug situation, background, route of synthesis, pharmacological action, clinical research, and safety of vilaprisan are reviewed in this paper.

Key words: vilaprisan; selective progesterone receptor modulator; uterine fibroid

1 药物概况

通用名: vilaprisan

别名: BAY-1002670; S-PRAnt; sPRM

化学名: 19-norpregna-4,9-dien-3-one,20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-11-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-, (11 β ,17 α)

CAS 号: 1262108-14-4

分子式: C₂₇H₂₉F₅O₄S

相对分子质量: 544.57

结构见图 1。

原研公司: 拜耳公司

药理分类: 选择性孕酮受体调节剂

适应症: 子宫肌瘤、子宫内膜异位症

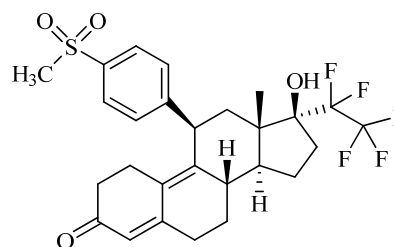


图 1 vilaprisan 的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of vilaprisan

目前阶段: III期临床(子宫肌瘤), II期临床(子宫内膜异位症)

剂型: 口服片剂

2 相关背景

子宫肌瘤亦称子宫平滑肌瘤, 或子宫纤维瘤,

收稿日期: 2018-09-18

作者简介: 元凤霞, 女, 副主任医师, 本科。E-mail: yuanfengxia2013@163.com

*通信作者 田红 (1974—), 女, 副研究员, 主要从事抗肿瘤药物的信息研究。E-mail: tianh@tjipr.com

是子宫内的非癌激素反应性肌肉组织肿瘤,也是最常见的女性生殖系统良性肿瘤。该类疾病是妇女骨盆中最常见的异常生长组织类型之一,影响着20%~80%的50岁以下女性^[1]。子宫肌瘤症状包括经血量增加、与肌瘤大小相关的症状。非裔美国女性更容易发生肌瘤,并且在她们年龄较小的时候也可能出现这种病情。子宫肌瘤的大小、形状、数量和位置均可不同,也可能无症状;但在一些女性中,肌瘤可能会引起经期出血、痛经、月经期外阴道出血、贫血、腹部或下背部疼痛、性活动疼痛、排尿困难、尿频、便秘、直肠疼痛或怀孕困难等一系列严重症状。子宫肌瘤发病机制至今尚不明确,因为其是一种对激素有依赖的肿瘤,所以认为雌激素、孕激素及相关受体和该疾病有关联。黄体酮是由卵巢黄体分泌的一种天然孕激素,在体内对雌激素激发过的子宫内膜有显著形态学影响。

目前,针对子宫肌瘤的治疗方案包括手术(子宫切除术、子宫肌瘤切除术)、宫腔镜检查、子宫内膜消融术、子宫动脉栓塞、磁共振成像引导超声以及口服避孕药、孕激素、选择性孕激素受体调节剂和促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂等管理手段,然而其中许多方案并没有获批用于治疗子宫肌瘤。其中GnRH激动剂虽能改善术前贫血症状,但费用高并可导致低雌激素状态;芳香化酶抑制剂和选择性雌激素受体调节剂(SERM)在绝经后有

症状的子宫肌瘤治疗中有效,但不能用于绝经前的子宫肌瘤。米非司酮属于抗孕激素制剂,使用米非司酮治疗导致的子宫内膜增生问题限制了其长期使用^[2-3]。

vilaprisan 是拜耳研发的一种新型口服选择性孕酮受体调节剂(SPRM),当前正在患有子宫肌瘤的女性中开展III期临床研究。vilaprisan 可能用于子宫肌瘤有效的长期治疗^[4]。拜耳公司计划于2021年首次上市本品,用于治疗子宫肌瘤。

3 合成路线

将起始原料环氧环戊二烯并[a]菲酮加入浓缩五氟碘乙烷的无水甲苯溶液中, -70℃下向其中加入甲基锂-溴化锂络合物的乙醚溶液,后处理得到化合物1^[5]。将镁屑悬浮在THF中,并加入二溴乙烷,然后向混悬液中加入1-溴-4-(甲基噻吩基)苯,搅拌1h冷却至0℃后加入化合物1,反应后得到化合物2。中间体2溶于THF和甲醇的混合物中,0℃下缓慢加入Oxone的水溶液,搅拌3.5h,后处理得到目标化合物vilaprisan^[6]。合成路线见图2。

4 作用机制及药理作用

vilaprisan 为一个全新的口服高效选择性孕酮受体调节剂,在一个创新的人源化纤维瘤模型中显示出显著的疗效。2014年9月,vilaprisan 获得了临床前数据。在临床前疾病模型中,可观察到其有效性^[7]。该药对孕酮受体有较高的亲和力,与孕酮受

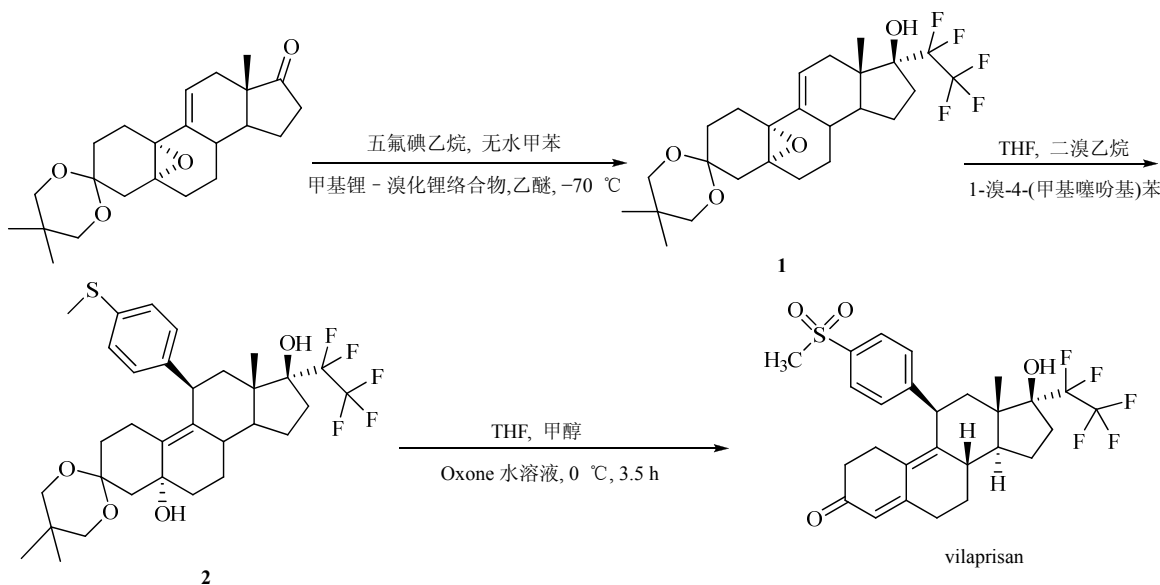


图2 vilaprisan 的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of vilaprisan

体结合后表现出高度的受体和组织的选择活性，有部分激动或部分拮抗作用，在不同的组织中表现出不同的作用，即孕酮受体调节作用。

5 临床研究

5.1 I期临床

2011年11月，一项多中心、介入、随机、双盲、安慰剂对照的一期临床试验（NCT01816815）在比利时、英国和德国的60名健康的输卵管结扎的妇女中进行。当时预计试验将于2013年1月完成。患者分组使用了0.1、0.5、1、2、5 mg vilaprisan 或安慰剂进行治疗^[8]。2013年10月，公布了初步研究数据。这个试验证明了概念验证，60%以上的患者发生了闭经，停止治疗后发生逆转。该药物可耐受^[9]。2016年8月发布如下数据：共计69名患者完成了研究，最大非出血量达2 mg 或更高。在停止治疗后52 d内，在所有女性中都观察到月经出血的恢复，卵泡生长没有被抑制^[10]。

2016年11月，一项非随机、标签开放的一期临床研究（NCT02975440）在德国的健康绝经后女性（12例）中进行，评估了利福平（600 mg）的日常用药对单一口服剂量 vilaprisan（4 mg）的药物动力学、安全性和耐受性的影响。2017年4月，试验完成^[11]。

2018年2月，一项非随机、标签开放的一期临床研究（NCT03411980）在美国健康志愿者和肾移植患者（26例）中进行，用于 vilaprisan 的药动学和安全性。试验有望于2018年11月完成^[12]。

5.2 II期临床

2014年6月，一项随机、双盲、安慰剂对照的II期临床研究（NCT02131662）在美国、日本和芬兰开始，用于评估 vilaprisan 在300例子宫肌瘤超过3个月的患者中的安全性和有效性。试验将评估 vilaprisan 0.5、1、2、4 mg 与安慰剂的差异。有望增加比利时、保加利亚、加拿大、捷克、芬兰、德国、匈牙利、挪威、西班牙、瑞典和瑞士等招募地点。2016年10月，研究结果在美国生殖医学会议上公布。共有309名妇女在5个研究组之间平均随机分配。剂量为1 mg 及以上时，大多数患者控制出血（在随后的28 d内，出血量<80 mL）在3 d内实现；97%~100%患者在治疗过程结束时达到控制出血；闭经（出血量<2 mL/28 d）在治疗过程结束时，87%~92%患者达到了这一目标。在 vilaprisan 组观察到纤维瘤体积呈剂量相关性减少，在最高剂

量时高达40%^[13-14]。

2015年5月，一项随机、双盲、平行、标签开放、有效对照的多中心II期临床研究（NCT02465814）在瑞典开始，用于评估138例子宫肌瘤患者使用 vilaprisan，对比安慰剂、乌利司他的疗效和安全性。试验计划在其他欧盟国家开始，有望于2016年12月完成。2016年1月，这项IIb试验有望于2016年上半年完成。2016年10月，这项研究完成^[15]。

5.3 III期临床

2017年7月，一项随机、平行、标签开放、多中心的III期临床研究（NCT03194646）计划在美国、中国、哥伦比亚、捷克、芬兰、中国香港、日本、墨西哥、挪威、波兰、俄罗斯、南非、西班牙、泰国和土耳其的1050例子宫肌瘤患者中开展，用于评估 vilaprisan 的临床疗效。主要终点为腰椎骨矿物质密度（BMD）的百分比变化。这项研究有望于2021年11月完成。2017年7月，试验开始。8月，第1例患者被招募^[16-18]。

2017年7月，一项多中心、随机、平行、双盲、双模拟有效对照的III期临床研究（NCT03240523）在澳大利亚、欧洲、加拿大、韩国、中国台湾的996例子宫肌瘤患者中进行，用于评估 vilaprisan 的安全性和有效性。主要终点为无月经。这一试验有望于2021年9月完成^[18-19]。

2018年1月，一项随机、平行、双盲、安慰剂对照的III期临床研究（NCT03400956）在美国156例子宫肌瘤患者中开始，用于评估 vilaprisan 与安慰剂对照的优势。也计划在日本、捷克、罗马尼亚、俄罗斯和乌克兰进行招募患者。主要终点是在治疗期的最后28 d内无月经。这项试验有望于2020年4月完成^[20]。

另外，本品在子宫内膜异位症患者中还开展了II期临床研究。2015年2月，IIa阶段的数据证明概念验证。在一项由67例患者组成的试验中，出血量减少，停药后闭经现象被逆转。本品是安全的，且耐受性良好^[21]。

6 安全性

vilaprisan 耐受性好，中重度不良反应事件在所有剂量组的发生率类似。常见的不良反应事件包括头痛、卵巢和宫颈囊肿（超声检测）、疲劳、骨盆疼痛、恶心、胀气、便秘、潮热和头晕^[22]。

7 结语

子宫肌瘤是女性生殖系统最常见的良性肿瘤，

往往需要接受手术治疗,因此开发有效的预防和治
疗子宫肌瘤的新药很有必要。全新的口服高效选择
性黄体酮受体调节剂 vilaprisan 将是用于治疗子宫
肌瘤的最好靶向药物,有望用于子宫肌瘤的长期治
疗。与已批准用于治疗子宫肌瘤的乌利司他相比,
vilaprisan 结合亲和力的受体特异性高于乌利司他,
疗效是乌利司他的5倍,表现出更好的出血情况^[23]。
目前全球开发的子宫肌瘤药物还有武田制药公司的
GnRH 受体拮抗剂 relugolix、艾伯维公司的 GnRH
受体拮抗剂 elagolix、阿斯利康公司的 goserelin
acetate 等,必将使广大的子宫肌瘤患者获得越来越
多的临床益处。

参考文献

- [1] 上海康朗生物科技有限公司. 子宫肌瘤新药 2 期临床
喜获成功,改善经期大出血. [EB/OL]. (2017-04-12)
[2018-06-28]. <https://www.biomart.cn/news/16/2828393.htm>.
- [2] 杨欣. 子宫肌瘤药物治疗 [J]. 中国实用妇科与产科
杂志, 2012, 28(12): 905-908
- [3] 孙国珍, 史党民. 米非司酮治疗子宫肌瘤的临床观察
[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(4): 575-576.
- [4] 拜耳大力投入差异化药物研发产品线. [EB/OL]. (2017-
12-05) [2018-06-28]. [http://www.biotech.org.cn/information/
151419](http://www.biotech.org.cn/information/151419).
- [5] Rohde R, Neef G, Sauer G, *et al.* Stereoselective
epoxidation of 5(10), 9(11)-estradienes [J]. *Tetrahedron
Lett*, 1985, 26(17): 2069-2072.
- [6] W·施韦德, U·克莱尔, C·莫勒, 等. 17-羟基-17-五氟乙基
-雌-4, 9(10)-二烯-11-芳基衍生物、其制备方法及其用于
治疗疾病的用途 [P]. CN: 102482317, 2014-09-17.
- [7] Wagenfeld A, Bone W, Schwede W, *et al.* BAY 1002670:
a novel, highly potent and selective progesterone receptor
modulator for gynaecological therapies [J]. *Hum Reprod*,
2013, 28(8): 2253-2264.
- [8] ClinicalTrials.gov. Study in healthy tubal ligated women
to evaluate pharmacodynamics, safety and pharmacokinetics
of BAY1002670 [EB/OL]. (2013-03-22) [2018-06-28].
[https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01816815?titles=S
tudy+in+Healthy+Tubal+Ligated+Women+to+Evaluate+
Pharmacodynamics%2C+Safety+and+Pharmacokinetics+
of+BAY1002670&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01816815?titles=Study+in+Healthy+Tubal+Ligated+Women+to+Evaluate+Pharmacodynamics%2C+Safety+and+Pharmacokinetics+of+BAY1002670&rank=1) Source ID: 1395697.
- [9] Bayer AG - Meet Management 2013 in London [EB/OL].
(2013-10-08) [2018-06-28]. [https://www.investor.bayer.com/
securedl/2225](https://www.investor.bayer.com/securedl/2225).
- [10] Schütt B, Kaiser A, Schultze-Mosgau M H, *et al.*
Pharmacodynamics and safety of the novel selective
progesterone receptor modulator vilaprisan: a double-
blind, randomized, placebo-controlled phase 1 trial in
healthy women [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(8): 1703-1712.
- [11] ClinicalTrials.gov. Drug-drug interaction study between
orally administered rifampicin and vilaprisan [EB/OL].
(2013-10-08) [2018-06-29]. [https://clinicaltrials.gov/ct2/
show/NCT02975440?titles=Drug-drug+Interaction+Study+
Between+Orally+Administered+Rifampicin+and+Vilapri
san&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02975440?titles=Drug-drug+Interaction+Study+Between+Orally+Administered+Rifampicin+and+Vilaprisan&rank=1).
- [12] ClinicalTrials.gov. Pharmacokinetics and safety of vilaprisan
in renal impairment [EB/OL]. (2018-01-26) [2018-06-29].
[https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03411980?titles=
Pharmacokinetics+and+Safety+of+Vilaprisan+in+Renal+
Impairment&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03411980?titles=Pharmacokinetics+and+Safety+of+Vilaprisan+in+Renal+Impairment&rank=1).
- [13] ClinicalTrials.gov. Bay1002670, fibroids, safety and
efficacy EU, US, Can, Jap (ASTEROID 1) [EB/OL].
(2014-05-06) [2018-06-29]. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/
NCT02131662?titles=Bay1002670%2C+Fibroids%2C+
Safety+and+Efficacy+EU%2CUS%2CCan%2C+Jap+%2
8ASTEROID+1%29&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02131662?titles=Bay1002670%2C+Fibroids%2C+Safety+and+Efficacy+EU%2CUS%2CCan%2C+Jap+%28ASTEROID+1%29&rank=1).
- [14] Seitz C, Bumbuliene Ž, Costa A R, *et al.* Rationale and
design of ASTEROID 2, a randomized, placebo- and
active comparator-controlled study to assess the efficacy
and safety of vilaprisan in patients with uterine fibroids
[J]. *Contemp Clin Trials*, 2017, 55: 56-62.
- [15] ClinicalTrials.gov. Assess safety and efficacy of vilaprisan
in patients with uterine fibroids (ASTEROID 2). [EB/
OL]. (2015-06-09) [2018-06-29]. [https://clinicaltrials.gov/
ct2/show/NCT02465814?titles=Assess+Safety+and+Efficacy+
of+Vilaprisan+in+Patients+With+Uterine+Fibroids+%28
ASTEROID+2%29&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465814?titles=Assess+Safety+and+Efficacy+of+Vilaprisan+in+Patients+With+Uterine+Fibroids+%28ASTEROID+2%29&rank=1).
- [16] ClinicalTrials.gov. Assess safety and efficacy of vilaprisan
in subjects with uterine fibroids (ASTEROID 6). [EB/
OL]. (2017-06-21) [2018-06-29]. [https://clinicaltrials.gov/
ct2/show/NCT03194646?titles=Assess+Safety+and+Efficacy+
f+Vilaprisan+in+Subjects+With+Uterine+Fibroids+%28
ASTEROID+6%29&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03194646?titles=Assess+Safety+and+Efficacy+of+Vilaprisan+in+Subjects+With+Uterine+Fibroids+%28ASTEROID+6%29&rank=1).
- [17] Bayer starts phase III study for uterine fibroids' candidate
[EB/OL]. (2017-07-04) [2018-06-29]. [https://www.nasdaq.
com/article/bayer-starts-phase-iii-study-for-uterine-fibroids-
candidate-cm811556](https://www.nasdaq.com/article/bayer-starts-phase-iii-study-for-uterine-fibroids-candidate-cm811556).
- [18] Bayer announces enrollment of first U.S. patient in phase
III trials of vilaprisan in uterine fibroids [EB/OL].
(2017-08-29) [2018-06-29]. [https://www.prnewswire.com/
news-releases/bayer-announces-enrollment-of-first-us-patient-
in-phase-iii-trials-of-vilaprisan-in-uterine-fibroids-300510
262.html](https://www.prnewswire.com/news-releases/bayer-announces-enrollment-of-first-us-patient-in-phase-iii-trials-of-vilaprisan-in-uterine-fibroids-300510262.html).
- [19] ClinicalTrials.gov. Assess safety and efficacy of vilaprisan
in subjects with uterine fibroids compare to ulipristal

- (ASTEROID 5) [EB/OL]. (2017-08-07) [2018-06-29]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03240523?titles=Assess+Safety+and+Efficacy+of+Vilaprisan+in+Subjects+With+Uterine+Fibroids+Compare+to+Ulipristal&rank=1>
- [20] ClinicalTrials.gov. Assess safety and efficacy of vilaprisan in subjects with uterine fibroids (ASTEROID 4) [EB/OL]. (2018-01-17) [2018-06-29]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03400956?titles=Assess+Safety+and+Efficacy+of+Vilaprisan+in+Subjects+With+Uterine+Fibroids&rank=2>
- [21] Bayer AG - Meet management investor handout. [EB/OL]. (2015-03-11) [2018-06-28] <https://www.investor.bayer.com/securedl/12370>.
- [22] Melis G B, Neri M, Piras B, *et al.* Vilaprisan for treating uterine fibroids [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(5): 497-505.
- [23] Transcript Q2 2017 investor conference call [EB/OL]. (2017-07-27) [2018-06-28]. <https://www.investor.bayer.com/securedl/15519>.