

## ·综述·

## 一种新型口服 GnRH 拮抗剂——Elagolix

王诗惠,张杰,纪英博,张永凯<sup>△</sup>

**【摘要】**艾伯维(AbbVie)于2017年9月6日向美国食品药品监督管理局(FDA)提交了将Elagolix用于治疗子宫内膜异位症的新药申请,并在1个多月后获得了FDA的优先审评资格。Elagolix是一种口服的促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH<sub>A</sub>),对于子宫内膜异位症引起的月经痛和非月经盆腔痛具有很好的疗效。与以往大家所熟知的GnRH激动剂(GnRH<sub>a</sub>)相比,具有较高的口服生物利用度,避免了注射引起的疼痛感和过敏反应,增加了患者依从性。目前该药物延期通过,涉及补充肝损伤的资料,FDA将于2018年第3季度回复意见,对于不良反应肝损伤的原理尚不清楚。Elagolix有望成为治疗子宫内膜异位症的新型口服GnRH<sub>A</sub>,对于后续研究进展将持续关注。

**【关键词】** Elagolix;子宫内膜异位症;促性腺激素释放激素

**A New Oral GnRH Antagonist—Elagolix** WANG Shi-hui, ZHANG Jie, Ji Ying-bo, ZHANG Yong-kai. Department of Pharmacy, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China

**【Abstract】** AbbVie submitted a new drug application for Elagolix to the FDA on September 6, 2017, and received the FDA's priority review in more than a month. Elagolix is an oral gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist, has the very good curative effect on endometriosis for menstrual pelvic pain. Compared with and previously known as GnRH agonists, Elagolix has high oral bioavailability, and avoid the pain caused by injection and allergic reaction, and increased patient compliance. Currently, the drug has been delayed to the FDA in the third quarter of 2018 regarding the supplementary data on liver injury. The principle of adverse reactions to liver injury is not clear. Elagolix hopes to be a new oral GnRH antagonist agent in the treatment of endometriosis, and we will continue to pay attention to the follow-up research progress.

**【Keywords】** Elagolix; Endometriosis; Gonadotropin-releasing hormone

(J Int Obstet Gynecol, 2018, 45:427-430)

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是一种慢性疾病,其特征是子宫内膜组织(腺体和间质)在宫腔外存在和生长,根据植入部位不同,分为腹膜型EMs、卵巢型EMs和深部浸润性EMs<sup>[1]</sup>。有人认为,EMs与炎症反应有关,炎症导致内皮功能障碍,甚至可能致癌<sup>[2]</sup>。还有人认为,EMs与氧化应激失调有关<sup>[3]</sup>。EMs的临床表现具有多样性,最典型的是盆腔疼痛,包括痛经、非经期盆腔疼痛和性交痛等。以疼痛为指标,保留卵巢手术的复发率高达62%,约31%的患者需要再次手术,即使卵巢摘除后,仍有10%的疼痛复发可能<sup>[1]</sup>。手术并不能完全改变EMs的病理生理基础,药物治疗、药物和手术联合应用以预防和减少复发引起高度重视<sup>[4]</sup>。主要的治疗药物包括非甾体类抗炎药(NSAID)、口服避孕药、高效孕激素、雄激素衍生物、促性腺激素释放激素激动剂(GnRH<sub>a</sub>)<sup>[5]</sup>。除此之外还有新药正在开发,如GnRH拮抗剂(GnRH<sub>A</sub>)、选择性孕激素受体调节剂等<sup>[6]</sup>。目前用于治疗EMs盆

腔疼痛的药物选择没有首选,主要根据药物不良反应的耐受性以及患者意愿、经济承受能力来选择药物,主要药物的用法用量及不良反应见表1。

## 1 Elagolix 的药物机制及优势

Elagolix是一种口服的GnRH<sub>A</sub>,通过竞争性结合下丘脑垂体中的GnRH受体来阻断GnRH信号通路,可逆性地减少卵巢性激素、雌二醇(E<sub>2</sub>)、孕酮的分泌<sup>[7]</sup>。Elagolix作为非肽类的GnRH<sub>A</sub>口服制剂与GnRH<sub>a</sub>比较,避免了1~2周的降调节过程<sup>[8]</sup>,起效迅速,停药后Elagolix能够在24h恢复对促性腺激素的抑制作用,在22d左右恢复月经周期。与传统的GnRH<sub>A</sub>比较,口服制剂更方便,避免皮下注射的疼痛,增加患者的依从性,并且可以减少传统制剂中多肽结构易引起的过敏反应<sup>[9-10]</sup>。

## 2 Elagolix 的化学结构

Elagolix的化学结构与CYP3A4受体具有很高的亲和性,增加药物相互作用的风险<sup>[9]</sup>,具体结构见

作者单位:130000 长春,吉林大学第一医院药学部

<sup>△</sup>审校者

表 1 EMs 的主要治疗药物

药物名称	用法	不良反应
NSAID	间隔不少于 6 h	主要为胃肠道反应, 偶有肝肾功能异常
口服避孕药	持续 6 个月及以上	偶有消化道症状或肝功能异常
高效孕激素	持续 6 个月	突破性出血、乳房胀痛、体质量增加、消化道症状及肝功能异常
雄激素类衍生物	2~3 次/周, 共 6 个月	毛发增多、情绪改变、声音变粗
GnRHa	皮下或肌内注射, 每 28 d 1 次, 共用 3~6 个月或更长时间	潮热、阴道干燥、性欲下降、失眠及抑郁
GnRHa 联合反向添加替勃龙	雌孕激素方案; 单用孕激素方案; 连续应用替勃龙	将体内雌激素维持在不刺激异位内膜生长而又不引起围绝经期症状及骨质丢失的范围; $E_2$ 在 146~183 pmol/L (即 40~50 pg/mL)

图 1<sup>[11]</sup>, 丁酸和羧基为其优势结构, 使其保留了对 GnRH 的抑制作用, 同时减少了对 CYP3A4 的影响。

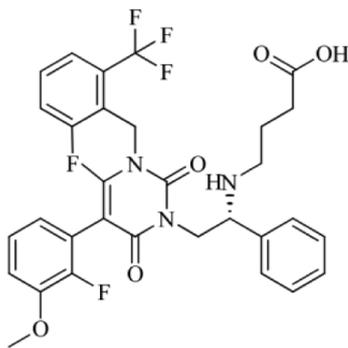


图 1 Elagolix 化学式

### 3 Elagolix 的研发过程

2008 年 9 月 3 日, 神经分泌生物科学公司(Neurocrine Biosciences) 宣布 Elagolix 成功治疗 EMs, 2009 年 7 月 29 日该公司对 Elagolix 的安全性和有效性进行评估, 2016 年 10 月 19 日艾伯维(AbbVie)宣布进行的 III 期临床试验阳性, 表明研究药物 Elagolix 可减少 EMs 引起的痛经和非月经盆腔痛, 2017 年 9 月 6 日 AbbVie 向 FDA 提交新药申请, 将 Elagolix 作为一种用于治疗 EMs 伴疼痛的口服药物, 2017 年 10 月 27 日 AbbVie 接受美国 FDA 的优先审查<sup>[12]</sup>。

### 4 Elagolix 的临床试验

**4.1 I 期** 这是一项随机、双盲、对照、多中心 I 期临床试验, 选取 45 例健康的绝经前妇女进行给药剂量研究, 分别给予 150 mg 每日 1 次, 100 mg、200 mg、300 mg、400 mg 每日 2 次以及安慰剂组, 共给药 21 d, 试验人群年龄为 30~39 岁, 体质量指数(BMI) 在 26 kg/m<sup>2</sup> 左右, 安慰剂组和 200 mg 及 200 mg 以下组中, 白人和黑人几乎各占一半, 300 mg、400 mg 组以黑人居多, 通过试验发现 Elagolix 口服吸收迅速, 1~1.5 h 达最大药物浓度, 半衰期 4~6 h。对 E<sub>2</sub>、卵

泡刺激素(FSH)、黄体生成激素(LH)、孕激素均有抑制作用, 当 Elagolix 剂量为 200 mg 每日 2 次时, 对 E<sub>2</sub> 产生最大抑制; 当剂量为 300 mg 每日 2 次时, 对 FSH 达到最大抑制; 当剂量为 200 mg 每日 2 次时, 对 LH 抑制作用近乎最大; 当剂量 ≥ 100 mg 每日 2 次时, 可抑制排卵<sup>[13]</sup>。另有一项 I 期临床试验对单剂量和多剂量进行研究, 囊括 55 名健康、月经规律的绝经前妇女, 年龄 25~28 岁, BMI 在 23 kg/m<sup>2</sup> 左右, 试验分为两部分, 第 1 部分单剂量组 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、400 mg 每天 1 次给药 24 h, 与安慰剂组对照, 观察该药物的安全性和耐受性及基础药物代谢动力学评价, 发现 Elagolix 口服生物利用度高, 0.5~1 h 达最大给药浓度, 半衰期 2.4~6.3 h, 最小给药剂量 50 mg/d, 对 LH 和 FSH 有抑制作用, 低肾脏清除率提示只有 3% 的服用剂量通过尿液排泄; 第 2 部分患者接受 50 mg、100 mg、200 mg 每天 1 次或 100 mg 每天 2 次给药 7 d, 与安慰剂组对照, 考察该药物的药效作用, 除 100 mg 每天 1 次组外, 均能够达到相对低的雌激素水平, 停药后, 所有剂量组下的雌激素水平均呈上升趋势, 可快速逆转抑制作用<sup>[14]</sup>。

**4.2 II 期** 一项评估 Elagolix 安全性及治疗 EMs 疼痛的有效性的 II 期临床试验纳入了 155 例经过腹腔镜确诊为 EMs 的女性患者, 随机给予安慰剂、Elagolix 150 mg、Elagolix 250 mg 每天 1 次, 用药 12 周(3 个月)。随后, 安慰剂组再次随机给予 Elagolix 150 mg、250 mg 每天 1 次, 共 12 周, 而 Elagolix 组继续给予 12 周。Elagolix 对于痛经、非月经盆腔痛和性交痛的月平均疼痛指数均下降, Elagolix 剂量组对于痛经的疗效在第 8 和 12 周有显著差异 ( $P < 0.05$ )。Elagolix 除了具有止痛的功效外, 患者的生活质量也得到了改善, 150 mg 每天 1 次是值得推荐的选择<sup>[15]</sup>。

**4.3 III 期** Elagolix 申请上市的依据是目前为止在 EMs 患者中开展的最大型的前瞻性、随机临床研究的数据。该研究纳入了 1 689 例伴有中重度 EMs 相

关疼痛的女性患者,结果显示 Elagolix 耐受性良好,且能显著缓解经期每日盆腔疼痛、非经期盆腔疼痛、性交痛等 3 种类型的 EMs 相关疼痛。Elagolix 是一种新型 GnRH<sub>A</sub>, 两项分别有 872 例和 817 例 EMs 患者参与的临床试验 (Elaris EM-I 和 Elaris EM-II) 结果显示,经过 3 个月治疗,两项临床试验均达主要终点。在 Elaris EM-I 试验中,Elagolix 150 mg 组痛经比例下降 46.4%, 200 mg 组下降 75.8%, 而安慰剂组只下降了 19.6%; 在 Elaris EM-II 试验中,Elagolix 组痛经比例分别下降了 43.4% 和 72.4%, 安慰剂组则下降了 22.7%。Elaris EM-I 试验中,150 mg、200 mg 和安慰剂组的非经期盆腔疼痛比例分别下降 50.4%、54.5% 和 36.5%; 而在 Elaris EM-II 试验中,则依次为 49.8%、57.8% 和 36.5%。这两项试验充分证明了 Elagolix 对月经痛、非经期盆腔痛具有很好的作用<sup>[16]</sup>。

## 5 Elagolix 的不良反应

Elagolix 的不良反应与传统的 GnRH<sub>A</sub> 和 GnRH<sub>α</sub> 相似,如潮热、头痛、骨密度影响程度较低等,属于轻、中度不良反应<sup>[17]</sup>。Ng 等<sup>[18]</sup>认为 Elagolix 最常见的不良反应是潮热,当 Elagolix 使用剂量达到 200 mg 每天 2 次时才会发生,由于雌激素作用,GnRH<sub>α</sub> 和 GnRH<sub>A</sub> 均引起骨质流失的现象(低雌激素状态才是骨质流失的原因),这也是长期应用 GnRH<sub>α</sub> 治疗受限的原因。Carr 等<sup>[19]</sup>比较了使用不同用法用量的 Elagolix 和醋酸甲羟孕酮皮下注射剂(DMPA-SC)对骨密度的影响,分为 Elagolix 150 mg 每日 1 次,Elagolix 75 mg 每日 2 次,DMPA-SC 104 mg/0.65 mL 剂量组,均能减轻月经痛、非经期盆腔痛和性交痛,不良反应是相似的,Elagolix 组不良反应为恶心、头痛、鼻咽炎,DMPA-SC 组不良反应为头痛、恶心、情绪不佳,但潮热在所有组均有出现,研究表明,DMPA-SC 组与 Elagolix 组比较,由于不良反应而中断治疗者所占比例更高。DMPA-SC 组和 Elagolix 组均对骨密度影响较小,Elagolix 150 mg 每日 1 次、Elagolix 75 mg 每日 2 次、DMPA-SC 104 mg/0.65 mL 剂量组脊柱骨密度基线分别为-0.11%、-1.29%、-0.99%,髋关节骨密度基线分别为-0.47%、-1.02%、-1.29%,由此可知,当剂量为 150 mg 每日 1 次时,对骨密度影响更小,是用于 EMs 疼痛长期治疗的一个很好的选择。另有一篇研究报道,Elagolix 150 mg 每日 1 次、200 mg 每日 2 次与安慰剂组比较对骨密度的影响,无论是脊柱、髌骨还是股骨,Elagolix 150 mg 每日 1 次组更接近基

线,影响更小<sup>[16]</sup>。

除此之外,该药物本应于 2018 年 4 月 27 日通过 Elagolix 的新药审批,AbbVie 却在 2018 年 4 月 10 日宣布收到 FDA 通知,要求延长审评时间至 2018 年第 3 季度,需充分评估其对患者肝功能影响的数据。由于 Elagolix 的结构特点,与肝药酶 CYP3A4 具有高度亲和力,经肝代谢,经肾排泄,对于肝脏影响程度尚不清楚,还需进一步临床试验论证;当合并用药时,使用肝药酶 CYP3A4 诱导的药物就会产生药物相互作用,这也是需要注意的问题。

## 6 结语和展望

Elagolix 是目前少见的 GnRH<sub>A</sub> 口服制剂,由于其结构优势使其具有较高口服生物利用度,避免了注射引起的疼痛感和过敏反应,增加了患者依从性。经过 3 期临床试验证明,Elagolix 可显著减轻 EMs 的月经痛和非经期盆腔痛,不良反应较轻。有希望将于 2018 年第 3 季度获批,成为治疗 EMs 的 GnRH<sub>A</sub> 口服制剂新药。

作为新型口服 GnRH<sub>A</sub>,对治疗子宫肌瘤的临床试验也在进展中,2017 年 4 月 7 日 AbbVie 宣布 II b 期数据阳性,表明研究药物 Elagolix 显著减少了患有子宫肌瘤妇女的严重月经出血<sup>[20]</sup>。Archer 等<sup>[21]</sup>研究不同剂量 Elagolix 对月经严重出血的治疗,可以减少患有子宫肌瘤妇女的月经严重出血症状,最佳给药剂量为 300 mg 每天 2 次,不良反应少。Elagolix 的研究有待进一步完善,期待该药为广大女性患者带来福音,后续研究将持续跟踪。

## 参 考 文 献

- [1] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2014.
- [2] Jiang L, Yan Y, Liu Z, et al. Inflammation and endometriosis [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2016, 21: 941-948.
- [3] Cho YJ, Lee SH, Park JW, et al. Dysfunctional signaling underlying endometriosis: current state of knowledge [J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 60(3): R97-R113.
- [4] Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, et al. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 795976.
- [5] Abdou AM, Ammar IMM, Alnemr AAA, et al. Dienogest Versus Leuprolide Acetate for Recurrent Pelvic Pain Following Laparoscopic Treatment of Endometriosis [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2018, 68(4): 306-313.
- [6] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊治指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(3): 161-169.
- [7] Perricos A, Wenzl R. Efficacy of elagolix in the treatment of endometriosis [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(13): 1391-

- 1397.
- [8] Melis GB, Neri M, Corda V, et al. Overview of elagolix for the treatment of endometriosis [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(5):581-588.
- [9] 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-2H-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.
- [10] Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S. An overview of early drug development for endometriosis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25(2):227-247.
- [11] 刘宁宁, 陈琛, 杨敏. 促性腺激素释放激素拮抗剂 elagolix[J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(5):718-722.
- [12] Deal watch: Abbott and Neurocrine to develop promising endometriosis drug[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(8):584.
- [13] Ng J, Chwalisz K, Carter DC, et al. Dose-Dependent Suppression of Gonadotropins and Ovarian Hormones by Elagolix in Healthy Premenopausal Women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(5):1683-1691.
- [14] Struthers RS, Nicholls AJ, Grundy J, et al. Suppression of gonadotropins and estradiol in premenopausal women by oral administration of the nonpeptide gonadotropin-releasing hormone antagonist elagolix[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(2):545-551.
- [15] Diamond MP, Carr B, Dmowski WP, 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.
- [16] Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1):28-40.
- [17] Dun EC, Taylor HS. Elagolix: a promising oral GnRH antagonist for endometriosis-associated pain[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59):99219-99220.
- [18] Ng J, Chwalisz K, Carter DC, et al. Dose-Dependent Suppression of Gonadotropins and Ovarian Hormones by Elagolix in Healthy Premenopausal Women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(5):1683-1691.
- [19] Carr B, Dmowski WP, 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.
- [20] 黄世杰. II b 期临床试验中噁拉戈利明显降低子宫平滑肌瘤妇女的重度月经出血量[J]. *国际药学研究杂志*, 2017, 44(6):566.
- [21] Archer DF, Stewart EA, Jain RI, et al. Elagolix for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: results from a phase 2a proof-of-concept study [J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(1):152-160.e4.

(收稿日期:2018-05-21)

[本文编辑 王昕]

## 书 讯

由浙江大学医学院附属妇产科医院石一复教授策划和主审,张信美和黄秀峰,山西医科大学附属第二医院郝敏三位专家联合主编,联合杭州、北京、重庆、山东、河南、安徽的临床第一线专家联合撰写的《子宫腺肌症》一书近期已由人民卫生出版社出版,并已在杭州举行首发仪式。该书涵盖子宫腺肌症的发病机制、高危因素、病理变化、影像检查、临床症状、诊治策略、生活质量等各方面,重点阐述子宫腺肌症的分类分型、药物治疗、手术治疗及产科相关方面的新进展,尤其对子宫腺肌症的命名历史、妊娠时机选择以及各种保守治疗的疗效评估进行深入地探讨。该书是迄今集国内研究子宫腺肌症的大成,为妇产科专业医师提供了丰富的信息,也是相关专业临床医生、医学生的重要参考材料。欢迎参阅。