·新药述评与论坛·

治疗偏头痛的口服新药 ubrogepant

王亚楠[1],魏　威[2],洪　怡[1]
(1 湖北中医药大学药学院,武汉 430065;2 北京巴瑞医疗器械有限公司,北京 100176)

[摘要] ubrogepant 是一种小分子口服的强效降钙素基因相关肽受体拮抗剂,该药于 2019 年 12 月 23 日被美国 FDA 批准上市,用于偏头痛的治疗。此次批准意味着 25 年来急性偏头痛治疗的首个重大创新。本文对该药物的作用机制、药动学、药效学、临床研究、安全性评价等进行评述。

[关键词] ubrogepant;小分子;降钙素基因相关肽受体拮抗剂;偏头痛
[中图分类号] R971.1　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2021)22-2049-04

Ubrogepant: an oral new drug against migraine

WANG Ya-nan[1], WEI Wei[2], HONG Yi[1]
(1 *Pharmacy Faculty, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan* 430065, *China*;
2 *Beijing Baron Medical Equipment Co., Ltd., Beijing* 100176, *China*)

[**Abstract**] Ubrogepant is a small-molecule oral potent calcitonin gene-related peptide receptor antagonist. It was approved by the U. S. FDA for the treatment of migraine on December 23, 2019. The approval of ubrogepant represents the first major innovation in the treatment of acute migraine in the past 25 years. This paper reviews the mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical studies and safety evaluation of the drug.

[**Key words**] ubrogepant; small molecule; calcitonin gene-related peptide receptor antagonist; migraine

偏头痛是一种以严重头痛、自主神经损伤为特征的神经血管疾病,为全球第三大常见慢性病和第二大致残原因[1]。全球有近 10 亿例偏头痛患者,以女性居多,发病年龄段主要集中在 25~50 岁[2]。患者主要表现为神经系统症状,如剧烈头痛、无先兆的偏头痛(伴有对光、声音、运动敏感以及恶心、呕吐等症状),严重损害了患者的身体健康,降低了生活质量[3]。目前治疗急性偏头痛的药物主要有:曲坦类药物(如依立曲坦、舒马曲坦)、β-受体阻滞剂(如普萘洛尔)、钙离子通道拮抗剂(如氟桂利嗪)、三环类抗抑郁剂(如阿米替林)、抗惊厥剂(如卡马西平)等,这些药物虽然可以减少患者偏头痛的发作频率,但复发率高,且不良反应大,其严重的不良事件有心肌梗死、心律失常等[4-5]。近年来,降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)受体已成为治疗偏头痛的重要靶点,研究发现,在偏头痛发作时,CGRP 的释放水平有明显增高,且与患者头痛的程度呈正相关,其受体在偏头痛的过程中也发挥了重要作用,因此可通过抑制 CGRP 受体使 CGRP 失活,从而达到治疗偏头痛的目的[6]。截至 2020 年 1 月 9 日,全球处于Ⅲ期临床至已上市的 CGRP 受体拮抗剂药物共 8 个,其中 4 个已上市、2 个处于预注册(pre-registration)、2 个处于Ⅲ期临床研究,8 个药物中 4 个为大分子生物药物,4 个为小分子药物,适应证全部为偏头痛。

ubrogepant(MK-1602)由默克公司原研,然后许可给 Allergan 公司进行开发,并于 2019 年 12 月 23 日获得美国 FDA 批准上市(商品名为 Ubrelvy,规格为 10 mg,剂型为片剂),该药物是 FDA 批准的第 4 个 CGRP 受体拮抗剂,也是美国 25 年来用于偏头痛治疗(有或无先兆)的首个口服小分子 CGRP 受体拮抗剂创新药,其化学结构见图 1。本文就其作用机制、药理学、药效学、临床研究、安全性评价等方面进行综述。

[作者简介] 王亚楠,女,本科生,研究方向:制剂新技术与新剂型。E-mail: 2142748311@qq.com。
[通讯作者] 洪怡,女,博士,副教授,主要从事药物制剂新技术与新药研发。E-mail: 46447564@qq.com。

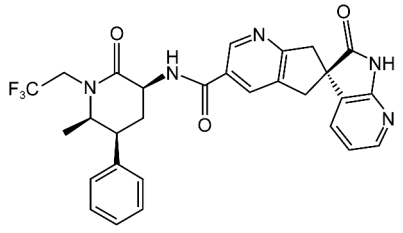


图 1 ubrogepant 的化学结构式

1 作用机制

尽管偏头痛的病理生理学十分复杂,诊断不充分,其发病机制目前也仍未研究透彻,但对三叉神经血管系统在疼痛起源中的作用已经达成了共识[7]。CGRP 是三叉神经节初级感觉神经元末端释放的一种神经肽,由 37 个氨基酸组成,可与 CGRP 受体结合进而传递感觉。相关研究表明,CGRP 主要是通过:① 诱导大脑和脑外的血管扩张。② 使血浆蛋白从血管中渗出。③ 肥大细胞脱颗粒作用。④ 引起细胞因子和炎症因子的释放等,在偏头痛的生理病理过程中起作用[8-9]。

CGRP 受体广泛分布于大脑、三叉神经节和颅血管壁中,在偏头痛的病理生理学中具有重要意义。CGRP 受体根据与其拮抗剂结合能力的大小而分为 2 种,即 CGRP 1 受体和 CGRP 2 受体[10]。CGRP 的释放、其受体的分布情况以及和偏头痛之间的关联性为 CGRP 受体拮抗剂用于治疗偏头痛提供了有力的理论基础。CGRP 受体拮抗剂的优点主要是无血管收缩作用,因此在安全性上较其他类药物有着显著的优势。ubrogepant 药物通过阻断 CGRP 抑制信号传导进而治疗偏头痛,使用量小,肝毒性低,比现有的其他 CGRP 受体拮抗剂更安全有效。CGRP 除了治疗偏头痛的发作,还可以调节血管张力、维持循环稳定、减轻缺血损伤[11];此外,CGRP 还具有保护胃黏膜[12]、调节组织器官功能等作用[13]。因此 ubrogepant 作用于 CGRP 受体的同时,对 CGRP 的合成和上述功能是否产生抑制作用尚待研究。

2 药动学

人体Ⅰ期临床试验中,评估了单剂量和多剂量口服 ubrogepant 片对健康男性受试者的药动学特征。其中,单剂量口服 ubrogepant 片的达峰时间(T_{max})为 2 ~ 3 h,半衰期($t_{1/2}$)为 3.4 ~ 4.3 h,可迅速被患者吸收;多剂量口服 ubrogepant 片的平均 T_{max} 为 1.8 ~ 3.5 h,$t_{1/2}$ 为 6.7 ~ 11.2 h;2 d 内达到稳态。食物对 ubrogepant 的药动学无临床上的相关影响[14-15]。

在人体Ⅱb 期临床试验中,ubrogepant 同样可以被迅速吸收,平均 T_{max} 为 0.7 ~ 1.5 h,α 相的表观半衰期约为 3 h,β 相(终末期)的半衰期约为 5 ~ 7 h。ubrogepant 在体内主要通过 CYP3A4 作用由肝脏代谢,同时它也是一种 p-糖蛋白底物[16]。ubrogepant 主要通过胆道/粪便途径排泄,肾排泄为次要途径[15],应避免在终末期肾病患者中使用 ubrogepant。在已存在轻度、中度或严重肝损伤的患者中,ubrogepant 浓度分别增加了 7%,50% 和 115%[17-18]。

临床研究中没有足够数量的老年患者,因此不能确定其用药反应是否与年轻患者不同。未观察到老年患者与年轻患者之间临床上显著的药动学差异。

在一项随机临床试验中,评估了 ubrogepant 与乙酰氨基酚或非甾体抗炎药联合用药的药动学相互作用和安全性。在联合用药时,达峰时间和消除半衰期均未改变。ubrogepant 与对乙酰氨基酚联用时,ubrogepant 的峰浓度(C_{max})和药时曲线下面积(AUC)增加了约 40%,而对乙酰氨基酚的 C_{max} 减少了约 24%。这些数据的增减对临床治疗无影响。ubrogepant 与萘普生之间没有明显的药动学相互作用[19]。

3 药效学

ubrogepant 是一种高效、高选择性、竞争性的 CGRP 受体拮抗剂。与人类降钙素受体家族的其他成员相比,ubrogepant 对 CGRP 受体表现出了高度选择性的拮抗活性。ubrogepant 在体外可阻断表达 HEK293 的人类 CGRP 受体细胞中 α-CGRP 刺激的环磷腺苷(cAMP)反应,其半数抑制浓度(IC_{50})为 0.08 nmol·L^{-1}[17,20]。

治疗浓度的 ubrogepant 对体外培养的人冠状动脉、脑动脉和脑膜中动脉不产生血管收缩作用。ubrogepant 对 α-CGRP 诱导的舒张具有竞争性抑制作用,其对颅动脉(脑膜中段和大脑)的拮抗作用强于冠状动脉[20]。

4 临床研究

NCT 04179474 是一项随机、开放标签的Ⅰ期临床试验,该研究旨在评估 ubrogepant 与 erenomab 或 galcanezumab 联合使用时的药动学相互作用的可能性以及 ubrogepant 的安全性和耐受性。该试验于 2019 年 9 月启动,目前仍在进行中。

3110-105-002 是一项多中心随机双盲安慰剂对照的Ⅰ期临床试验,该研究评估了给予 ubrogepant 100 mg 时的肝脏安全性和耐受性。有 516 例成年健康者(18 ~ 50 岁)参与。该研究是基于 FDA 推荐的

肝脏安全性实验进行的。ubrogepant 间歇给药,连续 2 d 服用 100 mg ubrogepant,然后再连续 2 d 服用安慰剂,交替服用 8 周。在安全人群的 516 例参与者中,约 90% 完成了治疗期,各组的完成率几乎相同。在此项研究中,ubrogepant 的耐受性良好,不良反应或事件与安慰剂组相似,最常见的不良事件(>5%)为头痛、口咽疼痛和鼻咽炎。未见药物诱导的肝损伤或出现肝脏安全性问题[17]。

NCT 01613248 是一项多中心随机双盲安慰剂对照的Ⅱb 期临床试验,其目的是研究 ubrogepant 在不同剂量范围内的有效性和安全性。该试验随机选取了 834 例患者,分别服用 ubrogrpant 片(包含 1,10,25,50 和 100 mg 5 个剂量组)和安慰剂(1∶1比例),治疗一次偏头痛发作。头痛程度按以下方法判定:0 级为无疼痛,1 级为轻度疼痛,2 级为中度疼痛,3 级为严重疼痛。主要的疗效终点是给药后 2 h 的疼痛缓解(头痛程度从 2 级、3 级降至 0 级)和头痛反应(头痛程度从 2 级、3 级降低至 1 级或 0 级)。次要的疗效终点包括给药后 2 h 无畏音、畏光、恶心等症状。该试验有 3 个疗效假设:① 根据给药后 2 h 疼痛缓解的参与者人数比例,不同剂量组的 ubrogepant 均有较好的疗效。② 根据给药后 2 h 疼痛缓解的参与者人数比例,在治疗偏头痛的过程中,至少有 1 种 ubrogepant 剂量的疗效优于安慰剂。③ 根据给药后 2 h 头痛反应的参与者人数比例,在治疗偏头痛的过程中,至少有 1 种 ubrogepant 剂量的疗效优于安慰剂。第 1 个基本假设采用逻辑回归模型测试 2 h 疼痛缓解的剂量-反应趋势,随后的假设测试了每种剂量对主要疗效终点的影响。共有 527 例试验者服用了 ubrogepant,113 例服用了安慰剂。2 h 疼痛缓解的参与者比例呈现较好的趋势($P<0.001$)。ubrogepant 100 mg 剂量组在 2 h 的疼痛缓解方面明显优于安慰剂组(25.5% vs 8.9%),但在 2 h 的头痛反应方面则没有明显优势。50 和 25 mg 在 2 h 疼痛缓解方面的疗效同样优于安慰剂组。总体而言,ubrogepant 和安慰剂的不良事件是相似的[16]。

NCT 02828020(ACHIEVE Ⅰ,UBR-MD-01)是一项用来评估 ubrogepant 的疗效、安全性和耐受性的Ⅲ期临床试验。该试验在 1 672 例试验者中开展,其中 559 例接受安慰剂,556 例接受 50 mg 的 ubrogepant 治疗,557 例接受 100 mg 的 ubrogepant 治疗。共同的主要临床终点为首次服药后 2 h 不再疼痛、2 h 后最难以忍受的偏头痛相关症状消失。次要终点包括疼痛缓解(2 h)、持续疼痛缓解(2 ~ 24 h)以及 2 h 内没有出现与偏头痛相关的症状(畏光、畏音和恶心)。试验者在 2 h 内疼痛缓解的百分比在安慰剂组为 11.8%,50 mg ubrogepant 组为 19.2%(与安慰剂相比,经多样性调整后 $P=0.002$),100 mg ubrogepant 组为 21.2%($P<0.001$)。参与者在 2 h 内摆脱最难以忍受症状的比例在安慰剂组为 27.8%,50 mg 组为 38.6%($P=0.002$),100 mg 组为 37.7%($P=0.002$)。在第 1 次或可选的第 2 次剂量后 48 h 内,安慰剂组有 12.8% 的参与者报告了不良事件,50 和 100 mg ubrogepant 组分别有 9.4% 和 16.3% 报告了不良事件。用药 48 h 内未见严重的不良事件报告[21]。

NCT 02867709(ACHIEVE Ⅱ,UBR-MD-02)是一项多中心随机双盲安慰剂对照的Ⅲ期临床试验,用于评估 ubrogepant 与安慰剂相比的疗效和耐受性。该临床试验在 1 686 例试验者中展开,有 1 465 例接受了研究治疗(安全人群,平均年龄 41.5 岁,90% 为女性)。共同的主要疗效结果是在服药后 2 h 疼痛缓解并且没有出现参与者指定的最难以忍受的偏头痛相关症状(如畏光、畏音和恶心)。1 465 例试验者中有 1 355 例(92.5%)进行了疗效评估。ubrogepant 50 mg 组 464 例中有 101 例(21.8%)显示 2 h 后解除疼痛,ubrogepant 25 mg 组 435 例试验者中有 90 例(20.7%),安慰剂组 456 例中有 65 例(14.3%,50 mg 组与安慰剂组的绝对差异为 7.5%;95% 可信区间:2.6% ~ 12.5%,$P=0.01$;25 mg 组与安慰剂组绝对差异为 6.4%;95% 可信区间:1.5% ~ 11.5%,$P=0.03$)。ubrogepant 50 mg 组 463 例有 180 例(38.9%)在 2 h 内没有出现最难以忍受的相关症状,ubrogepant 25 mg 组 434 例有 148 例(34.1%),安慰剂组 456 例有 125 例(27.4%,50 mg 组与安慰剂组的绝对差异为 11.5%;95% 可信区间:5.4% ~ 17.5%,$P=0.01$;25 mg 组和安慰剂组绝对差异为 6.7%;95% 可信区间:0.6% ~ 12.7%,$P=0.07$)。各剂量组 48 h 内最常见的不良事件是恶心,50 mg 组 488 例中有 10 例(2.0%),25 mg 组 478 例中有 12 例(2.5%),安慰剂组 499 例中有 10 例(2.0%)。其他不良反应有头晕,50 mg 组 488 例中 7 例(1.4%),25 mg 组 478 例中 10 例(2.1%),安慰剂组 499 例中 8 例(1.6%)[22]。

NCT 02873221 (UBR-MD-04)是一项多中心随机开放标签 52 周的延期Ⅲ期临床研究,用于评估 ubrogepant 间歇治疗 1 年以上偏头痛的长期安全性和耐受性。该研究在 1 254 例患有偏头痛的美国成

年试验者中开展,这些试验者已经参加并完成了之前 ubrogepant 的关键性研究之一:ACHIEVE Ⅰ或 ACHIEVE Ⅱ。该研究中,试验者被按照 1∶1∶1的比例重新随机分到常规护理组、ubrogepant 50 mg 组、ubrogepant 100 mg 组。常规护理组的试验者继续用自己原来的药物治疗偏头痛。1 230 例试验者分为 ubrogepant 50 mg 组(404 例)、ubrogepant 100 mg 组(409 例)、常规护理组(417 例),试验者的平均年龄为 42 岁,90%(1 106/1 230)为女性,85%(1 042/1 230)为白种人,平均 BMI 为 30 $kg\cdot m^{-2}$。在整个试验过程中,有 21 454 例偏头痛试验者接受了 31 968 剂 ubrogepant 的治疗。该研究表明对于偏头痛发作的试验者来说,长期间歇性地使用 1 剂或 2 剂 50 和 100 mg 的 ubrogepant,其安全和耐受性是良好的,并且在这项为期 1 年的试验中,与治疗相关的紧急不良事件、严重的不良事件、因不良事件而停止治疗的发生率很低。报告的紧急不良事件中有 66%(268/404)接受了 ubrogepant 50 mg,有 73%(297/409)接受了 ubrogepant 100 mg。最常见的紧急不良反应是上呼吸道感染(<12%);不同剂量组的结果相似,常规护理组中同样观察到相似的不良反应发生率。报告的与治疗相关的紧急不良事件中分别有 10%(42/404)接受了 ubrogepant 50 mg,有 11%(43/409)接受了 ubrogepant 100 mg。报告的严重的不良事件中有 2%(9/404)接受了 ubrogepant 50 mg,有 3%(12/409)接受了 ubrogepant 100 mg[18]。

5 安全性评价

ubrogepant 是一种用于治疗成人急性偏头痛(有或无先兆)的处方药,不能用于预防偏头痛,不能和强 CYP3A4 抑制剂同时使用,其安全性和有效性在儿童、妊娠期、哺乳期妇女用药中尚未确证[14]。应用 ubrogepant 最常见的不良反应是口干、鼻咽炎、鼻窦炎(>5%),恶心、疲劳、头晕、嗜睡(<5%),上呼吸道感染(>10%)及尿道感染(<1%),未观察到药物诱导的肝损伤或肝脏安全性问题。迄今为止的临床数据表明,ubrogepant 的疗效与曲坦类药物相似,因此对曲坦类药物无反应或不耐受的患者应限制使用,对使用曲坦类药物治疗有心血管疾病风险的患者不推荐应用。

6 小结

目前全球已先后批准了 erenumab,fremanezumab,galcanezumab,ubrogepant 4 个 CGRP 受体拮抗剂药物上市,均只用于治疗偏头痛。ubrogepant 目前仅在美国获批上市,还未进入中国进行注册登记。Clarivate Analytics Cortellis 数据库预测该药物在 2024 年度全球销量为 3.00 亿美元[14]。ubrogepant 对于偏头痛的治疗具有良好的临床效果、安全性和耐受性,其为临床医生和偏头痛患者提供了新的治疗选择。

[参 考 文 献]

[1] MANZONI GC, STOVNER LJ. Epidemiology of headache[J]. *Handbook Clin Neurol*, 2010,97(10):3-22.

[2] DODICK DW, SILBERSTEIN SD. Migraine prevention[J]. *Pract Neurol*, 2007,7(6):383-393.

[3] SILBERSTEIN SD. Emerging target-based paradigms to prevent and treat migraine[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013,93(1):78-85.

[4] 张兵帅, 李博文, 邱智东, 等. 偏头痛研究进展[J]. 亚太传统医药, 2017,13(22):43-45.

[5] 于生元,陈敏. 成人偏头痛的药物治疗策略[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(14):1631-1636.

[6] SCHUSTER NM, RAPOPORT AM. Calcitonin gene-related peptide-targeted therapies for migraine and cluster headache: a review[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2017,40(4):169-174.

[7] GOADSBY PJ, HOLLAND PR, MARTINS-OLIVEIRA M, *et al*. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing[J]. *Physiol Rev*, 2017,97(2):553-622.

[8] PIETROBON D, MOSKOWITZ MA. Pathophysiology of migraine[J]. *Ann Rev Physiol*, 2013,75(1):365-391.

[9] RADDANT AC, RUSSO AF. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation[J]. *Exp Rev Mol Med*, 2011,13:e36.

[10] HAY DL. What makes a CGRP2 receptor?[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007,34(10):963-971.

[11] LI X, HU C, WU W, *et al*. Inhibitory effect of calcitonin gene-related peptide on hypoxia-induced rat pulmonary artery smooth muscle cells proliferation: role of ERK1/2 and p27[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012,679(1-3):117-126.

[12] EVANGELISTA S. Role of calcitonin gene-related Peptide in gastric mucosal defence and healing[J]. *Curr Pharmaceutical Des*, 2009,15(30):3571-3576.

[13] 尹优聪, 李元建. 降钙素基因相关肽介导的药物药理学效应[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017,31(1):112-118.

[14] CLARIVATE ANALYTICS. Clarivate Analytics Cortellis 数据库[EB/OL]. (2019-12-24)[2020-01-10]. https://www.cortellis.com/.

[15] ALLERGAN. UBRELVY (ubrogepant): US prescribing information[EB/OL]. (2019-12-23)[2020-01-13]. http://www.fda.gov.

[16] VOSS T, LIPTON RB, DODICK DW, *et al*. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine[J]. *Cephalalgia*, 2016,36(9):887-898.

[17] GOADSBY PJ, TEPPER SJ, WATKINS PB, *et al*. Safety and tolerability of ubrogepant following intermittent, high-frequency dosing: Randomized, placebo-controlled trial in healthy adults[J]. *Cephalalgia*, 2019,39(14):1753-1761.

[18] AILANI J, LIPTON RB, HUTCHINSON S, *et al*. Long-term safety evaluation of ubrogepant for the acute treatment of migraine: phase 3, randomized, 52-week extension trial[J]. *Headache: J Head Face Pain*, 2020,60(1):141-152.

[19] JAKATE A, BOINPALLY R, BUTLER M, *et al*. Evaluation of the pharmacokinetic interaction and safety of ubrogepant coadministered with acetaminophen or nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized trial[J]. *Cephalalgia Reps*, 2020,3:1-3.

[20] SCOTT LJ. Ubrogepant: first approval[J]. *Drugs*, 2020,80(3):323-328.

[21] DODICK DW, LIPTON RB, AILANI J, *et al*. Ubrogepant for the treatment of migraine[J]. *N Engl J Med*, 2019,381(23):2230-2241.

[22] LIPTON RB, DODICK DW, AILANI J, *et al*. Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomized clinical trial[J]. *J Am Med Assoc*, 2019,322(19):1887-1898.

编辑:王宇梅/接受日期:2021-01-14