

## Naldemedine 治疗便秘的药理作用及临床评价

兰芝荟<sup>1</sup>, 闫丰元<sup>2</sup>

(1. 兰州市第一人民医院 药剂科, 兰州 730000; 2. 兰州大学第二医院西固区医院 心血管内科, 兰州 730050)

**【摘要】 目的:** 为临床使用 naldemedine 提供用药参考。**方法:** 从 naldemedine 的作用机制、药代动力学、药效学、临床研究及药物安全性等方面进行阐述。**结果:** Naldemedine 可显著增加便秘患者的排便次数, 对疼痛无影响且不会引起阿片戒断症状。**结论:** Naldemedine 是一种口服的阿片受体拮抗药, 主要用于治疗成人慢性非癌性疼痛患者中阿片类药物引起的便秘, 为便秘患者提供了新的治疗手段。但是尽管该药已成功在美国获批上市, 但其在不同地域及不同种族患者中的疗效仍需进一步的研究。

**【关键词】** 阿片受体拮抗药; naldemedine; 便秘; 药理; 临床评价

**【中图分类号】** R969

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)08-0006-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.08.002

### Pharmacology and clinical evaluation of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation

LAN Zhi-hui<sup>1</sup>, YAN Feng-yuan<sup>2</sup>

(1. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Lanzhou city, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Cardiovascular Internal Medicine, Xigu District Hospital of Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730050, China)

**【Abstract】 Objective:** To provide reference for rational use of naldemedine. **Methods:** The mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical studies and safety of naldemedine were described. **Results:** Naldemedine can significantly increase the defecation frequency of patients with opioid-induced constipation. It has no effect on pain and does not cause opioid withdrawal symptoms. **Conclusion:** Naldemedine is an oral opioid antagonist, which is mainly used for the treatment of opioid-induced constipation in adult patients with chronic non-cancer pain. Naldemedine provides a new means of treatment for opioid-induced constipation. Although the drug has been successfully approved in the United States, but further research is still necessary to verify its efficacy for patients of different races in different regions.

**【Key words】** opioid antagonist; naldemedine; opioid-induced constipation; pharmacology; clinical evaluation

阿片类药物主要通过激动  $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$  阿片受体, 从而镇痛、抑制呼吸及欣快成瘾。这些药物会抑制胃肠道的转运和蠕动, 减少胃肠液分泌, 增加液体的吸收, 从而产生阿片类药物引起的便秘 (opioid-induced constipation, OIC)<sup>[1]</sup>。研究发现, 57% 非癌性疼痛患者出现 OIC<sup>[2]</sup>; 同时研究还发现 OIC 患者的生活质量明显较未出现 OIC 患者差<sup>[3]</sup>。目前泻药是一线治疗 OIC 的药物, 但是没有足够的临床证据来判定其疗效和不良反应<sup>[4]</sup>。

Naldemedine (商品名: SYMPROIC) 是一种新型的口服阿片受体拮抗药, 于 2017 年 3 月经美

国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 用于治疗成人慢性非癌性疼痛患者 OIC<sup>[5]</sup>。其分子式为  $C_{32}H_{34}N_4O_6 \cdot C_7H_8O_3S$ , 相对分子质量为 742.84。化学结构式见图 1。

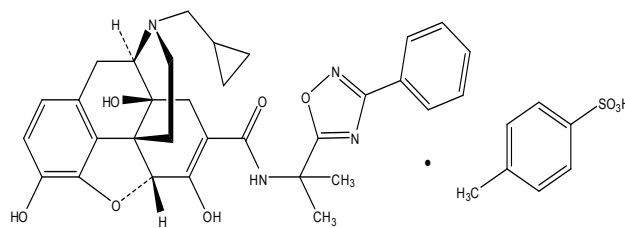


图 1 naldemedine 的化学结构式

【收稿日期】 2017-05-10

【作者简介】 兰芝荟, 女, 硕士; 研究方向: 临床药学; Tel: (0931)2353345; E-mail: 280512589@qq.com

## 1 作用机制<sup>[5]</sup>

阿片类镇痛药结合并激活胃肠  $\mu$  受体,可引起肠功能紊乱,便秘是最常见的症状。Naldemedine 为阿片受体拮抗药,主要作用于胃肠道中的  $\mu$  受体,从而缓解 OIC。Naldemedine 是纳曲酮的衍生物,通过增加纳曲酮的分子量和表面极性,大大降低了其透过血脑屏障的能力。因此 naldemedine 在推荐剂量下对中枢神经系统的影响极小,可以忽略不计。

## 2 药效学<sup>[5]</sup>

阿片类药物可以减少胃肠蠕动,引起便秘。Naldemedine 可以对抗胃肠道的  $\mu$  受体,从而阻止胃肠蠕动的减少,起到治疗该类药物引起便秘的作用。研究发现服用该药 5 倍推荐剂量时,对 QT 间期及相关临床症状未见明显影响。

## 3 药动学<sup>[5]</sup>

### 3.1 吸收

禁食的情况下,口服 naldemedine 达峰浓度时间( $t_{\max}$ )约为 0.75 h。在评估的剂量范围内,最大血药浓度( $C_{\max}$ )和药时曲线下面积( $AUC$ )与剂量成一定比例,多次给药后体内几乎无累积。

高脂饮食可减慢 naldemedine 的吸收速度,但对其吸收程度无影响。与禁食情况相比, $C_{\max}$  相对降低了 35%,同时达峰时间由 0.75 h 延长到 2.5 h,但两者的  $AUC$  未见明显变化。

### 3.2 分布

Naldemedine 的血浆蛋白结合率为 93%~94%,终末期分布的平均表观体积( $V_z/F$ )为 155 L。

### 3.3 代谢

Naldemedine 的终末消除半衰期为 11 h。主要通过肝脏 CYP3A 代谢为 nor-naldemedine;部分经过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A3 (UGT1A3) 代谢为 naldemedine 3-G; nor-naldemedine 和 naldemedine 3-G 均具有抗阿片受体的活性。口服  $^{14}\text{C}$ -naldemedine 后发现,与 naldemedine 相比, nor-naldemedine 在血浆中的暴露量约为 9%~13%,而 naldemedine 3-G 在血浆中的暴露量少于 3%。同时发现, naldemedine 也可在胃肠道中降解为苯甲脒和 naldemedine 的羧酸形式。

### 3.4 排泄

口服推荐剂量的  $^{14}\text{C}$ -naldemedine 后发现,57%

经尿液排泄,35% 经粪便排泄,其主要代谢产物为苯甲脒,约占 32% (尿) 和 20% (粪便)。

## 4 临床研究及安全性评价

两项随机、双盲、对照 I 期临床试验研究了 naldemedine 的安全性、耐受性和药物代谢动力学<sup>[6]</sup>,20~39 岁健康日本男性受试者纳入此项研究。其中一项 I 期临床研究,42 名受试者连续每日口服 naldemedine (单次剂量分别为 0.1、0.3、1、3、10、30 和 100 mg),14 名受试者为安慰剂组;另一项 I 期临床研究,27 名受试者连续 10 d 每日口服 naldemedine (单次剂量分别为 3、10 和 30 mg),9 名受试者为安慰剂组。研究结果发现, naldemedine 单剂量 (0.1~100 mg) 组的  $C_{\max}$  为 1.98~2 510 ng·mL<sup>-1</sup>,  $AUC_{\text{inf}}$  为 11.60~13 410 ng·h<sup>-1</sup>·mL<sup>-1</sup>,所有剂量的中位  $T_{\max}$  为 0.5 h。Naldemedine 多剂量 (3~30mg) 组的  $C_{\max}$  为 73.8~700 ng·mL<sup>-1</sup>,  $AUC_{0-\tau}$  为 407.5~3 744 ng·h<sup>-1</sup>·mL<sup>-1</sup>,所有剂量的中位  $T_{\max}$  为 0.5~0.8 h。药物代谢动力学研究发现, naldemedine 的初步代谢产物为 nor-naldemedine。两项研究均表明药物相关性不良反应 (treatment-emergent adverse events, TEAEs) 与剂量无相关性,主要表现为胃肠道反应;同时研究发现 0.1~100 mg naldemedine 剂量范围均呈现出一定的暴露量,但 3~30 mg·d<sup>-1</sup> naldemedine 具有更好的安全性和耐受性。

2016 年 Webster 等<sup>[7]</sup>进行了一项为期 2 周的随机、双盲、安慰对照 II a 期临床试验,评估了 72 名 OIC 患者单次口服 naldemedine (剂量分别为 0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、3.0 mg) 的安全性。结果发现,与安慰组相比,0.3、1.0 和 3.0 mg naldemedine 组每周自发性排便 (spontaneous bowel movement, SBM) 次数显著增加 ( $P<0.01$ ),0.3 mg naldemedine 组为最佳效益-风险剂量;治疗相关突发不良事件随剂量的增加而增加,主要表现为恶心、腹泻、多汗、呕吐、寒战、头晕、胀气和头痛,但均可耐受。

2017 年 Webster 等<sup>[8]</sup>又进行了一项随机、双盲、对照 II 期临床研究,244 名长期服用阿片类药物治疗慢性非癌性疼痛引起便秘的患者纳入此项研究 (naldemedine 0.1、0.2、0.4 mg 和安慰组),以基线到最后 2 周治疗后每周 SBM 频率的改变作为初步疗效评估终点;以 SBM 应答者的比例 ( $\text{SBM} \geq 3$  次/周,增加程度  $\geq 1$  次/周)、安全参数评估 (不

良事件,镇痛效果和阿片类戒断症状)作为第二疗效评估终点。结果发现:与安慰组相比,0.2和0.4 mg naldemedine 组患者每周 SBM 频率显著升高 ( $P=0.0014$ ,  $P=0.0003$ ),而0.1 mg naldemedine 组患者未显示出显著性差异 ( $P=0.1461$ )。不良反应一般为轻到中度,且随剂量的增加而增加。

一项为期52周、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究,评估了长期口服 naldemedine 的安全性和耐受性。研究结果发现, naldemedine 组具有不良反应发生率且不影响阿片类药物的镇痛作用;与安慰剂组相比, naldemedine 组每周排便次数显著改善 ( $P<0.01$ ); naldemedine 组 TEAEs 发生率低于安慰剂组 (68.4% vs 72.1%), naldemedine 组5%的患者出现胃肠道反应,主要表现为腹痛、腹泻及呕吐。

Migoya 等<sup>[9]</sup>开展了一项双盲、随机、安慰剂对照交叉研究,评估了 naldemedine 对心脏的影响。56名健康成年男女性受试者随机单剂量口服0.2、1 mg naldemedine 及安慰剂,试验中选用400 mg 莫西沙星作为阳性对照。结果发现口服常规剂量或超剂量的 naldemedine 与 QT 间期延长无相关性。

两项Ⅲ期双盲随机对照临床试验<sup>[10]</sup>,18~80岁非癌性疼痛 OIC 患者纳入研究(两项研究参与人数分别为1547人和2553人,研究周期为12周),受试者随机分为0.2 mg naldemedine 组合安慰剂,对其疗效、安全性及耐受性进行了评估。两项研究均表明, naldemedine 组患者的应答率显著高于安慰剂,且每周 SBM 次数显著增加。同时还发现两项研究的 TEAEs 均与安慰剂相似, >5% 的受试者出现 TEAEs, 主要表现为腹痛和腹泻,且耐受性良好。两项研究中 naldemedine 组患者均未表现出明显的戒断症状。

## 5 用法与用量

Naldemedine 推荐用量为每次0.2 mg (1片), po, qd, 可空腹服用或与食物同服。

## 6 药物相互作用<sup>[5]</sup>

体外研究发现, naldemedine 为非 CYP 酶系的抑制剂或诱导剂,同时也非转运蛋白(P-gp)抑制剂。生理药代动力学模型研究发现,依法韦仑与 naldemedine 合用时, naldemedine 的暴露量降低

43%,但是此现象引起的临床后果是未知的。目前未见 naldemedine 与可改变胃内 pH 值的药物(如抑酸药和质子泵抑制剂)间是否存在相互作用的研究。

研究发现, naldemedine 与强 CYP3A 酶诱导剂(如苯妥英钠、利福平、卡马西平、圣约翰草)合用时, naldemedine 的血浆浓度降低,因此应避免与强 CYP3A 酶诱导剂合用。与 CYP3A 酶抑制剂(如氟康唑、阿扎那韦、阿瑞吡坦、地尔硫草、红霉素、伊曲康唑、酮康唑、克拉霉素、利托那韦,沙奎那韦)同服时, naldemedine 的血浆浓度增加,联用时应监测相关不良反应。

Naldemedine 与 P-gp 抑制剂(如胺碘酮、卡托普利、环孢素、槲皮素、奎尼丁、维拉帕米)同服时, naldemedine 的血浆浓度增加。

Naldemedine 与其他阿片受体拮抗剂联用时可增加潜在的拮抗强度和戒断风险,建议避免与其他阿片受体拮抗剂联用。

## 7 结语

Naldemedine 可显著增加 OIC 患者的排便次数,具有对疼痛无影响且不会引起阿片戒断症状的优点,为 OIC 患者提供了新的治疗手段。但是尽管该药已成功在美国获批上市,但其在不同地域及不同种族患者中的疗效仍需进一步的研究。

## 【参考文献】

- [1] Camilleri M, Drossman D A, Becker G, et al. Emerging treatments in neurogastroenterology: a multidisciplinary working group consensus statement on opioid-induced constipation[J]. Neurogastroenterol Motil, 2014, 26(10): 1386-1395.
- [2] Cook S F, Lanza L, Zhou X, et al. Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27(12): 1224-1232.
- [3] Bell T, Annunziata K, Leslie J B. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey[J]. J Opioid Manag, 2009, 5(3): 137-144.
- [4] Brenner D M, Chey W D. An evidence-based review of novel and emerging therapies for constipation in patients taking opioid analgesics[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 2(Suppl.) S38-S46.
- [5] FDA. Naldemedine[EB/OL]. (2017-03-23)[2017-05-30]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/208854s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208854s000lbl.pdf)
- [6] Kazuya F, Takaaki Y, Yuko B, et al. Phase 1, randomized, double-

- blind, placebo-controlled studies of the safety, tolerability and pharmacokinetics of naldemedine in healthy volunteers[J]. Gastroenterology, 2016, 150(1): 537-538.
- [7] Webster L R, Nagata T, Yamada T, et al. A phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending-dose study to evaluate the safety and efficacy of naldemedine in patients with chronic noncancer pain and opioid-induced bowel dysfunction[J]. J Pain, 2016, 17(Suppl.): S94.
- [8] Webster L R, Yamada T, Ferreira J C A, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic non-cancer pain[J]. Pain Med, 2017(1): 1-11.
- [9] Migoya E, Fukumura K, Yamada T, et al. Effect of naldemedine, a peripherally acting  $\mu$ -opioid receptor antagonist, on QT interval[J]. The Journal of Pain, 2016, 17(Suppl.): S81.
- [10] Martin E H, James W, Jyotsna R, et al. Efficacy and safety of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in subjects with chronic non-cancer pain receiving opioid therapy: results from two phase 3 clinical trials[J]. Gastroenterology, 2016, 150(1): 121-122.

## 投稿修改标准

### 参数与偏差范围

①数值范围:二至十写成 2~10;  $5 \times 10^6 \sim 9 \times 10^6$  可写成  $(5 \sim 9) \times 10^6$ , 但不能写成  $5 \sim 9 \times 10^6$ ; ②百分数范围:10%~15% 不能写成 10~15%,  $(20 \pm 5) \%$  不能写成  $20 \pm 5\%$ ; ③具有相同单位的量值范围:3.5~5.4 mA 不必写成 3.5 mA~5.4 mA; ④偏差范围:如  $(30 \pm 1)^\circ\text{C}$  不能写成  $30 \pm 1^\circ\text{C}$ 。

### 国际代号与缩写

没有单复数之分,如 2 秒 (2 s), 5 分钟 (5 min), 10 小时 (10 h), 15 天 (15 d); 实验动物雌性 (♀), 雄性 (♂), 紫外 (UV), 平均数 ( $\bar{x}$ ), 常用对数 (log), 百分比 (%), 概率 ( $P$ ), 质量 ( $m$ ), 体积 ( $V$ ), 国际单位 (表示酶活力的单位用 U, 不用 IU; 表示药物含量的单位用 u, 不用 iu)。尽量把  $5 \times 10^{-3}\text{g}$  与  $5 \times 10^{-7}\text{g}$  之类改成 5 mg 与 0.5  $\mu\text{g}$ , hr 改成 h。国际代号不用于无数值的文句中,例如每天不能写每 d, 但每天 8 mg 可写成  $8\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。静脉注射为 iv, 肌内注射为 im, 腹腔注射为 ip, 皮下注射为 sc, 脑室注射为 icv, 动脉注射为 ia, 口服为 po, 灌胃为 ig。

### 表和图

凡用文字已能说明问题的则不用表和图。如用表和图应少而精,而且要设计正确合理,具有自明性。表和图要有序号,如只有 1 张表或 1 幅图,其序号为表 1 或图 1。表格采用 3 线式,表内尽量不用或少用标点符号。上下行的数字要对齐,表内的单位要使用单位符号。统计学处理结果统一用<sup>1)</sup>  $P > 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.01$  表示,余类推。表和图上的数值只要有单位,一律用量和单位相比的形式,如  $t/\text{min}$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $c/\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $\rho/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  等,放在表的栏头上和图的标目上。

——摘自本刊 2017 年投稿须知