

乐伐替尼的药理和临床评价

许佳音 郑建洪

(厦门大学附属第一医院药学部 厦门 361022)

[摘要] 乐伐替尼是一种口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂,2015年2月13日获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,用于治疗局部复发或转移病灶进展性放射性碘(^{131}I)难治性分化型甲状腺癌(RR-DTC)。本文对乐伐替尼的药理作用、药动学、临床评价、安全性以及药物相互作用等进行了综述。

[关键词] 乐伐替尼;酪氨酸激酶抑制剂;分化型甲状腺癌;药理作用;临床评价

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2016)07-0725-03

Pharmacological and clinical evaluation of lenvatinib

XU Jia-yin ZHENG Jian-hong

(Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361022, China)

[Abstract] Lenvatinib is an oral, multitargeted tyrosine kinase inhibitor. It was approved for the treatment of locally recurrent or metastatic, progressive, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer by FDA in February 13, 2015. The pharmacology, pharmacokinetics, clinical evaluation, safety, and drug interactions of lenvatinib were reviewed in this paper.

[Key words] lenvatinib; tyrosine kinase inhibitor; differentiated thyroid cancer; pharmacology; clinical evaluation

分化型甲状腺癌(DTC)约占甲状腺癌的90%以上,它起源于甲状腺滤泡上皮细胞,主要包括甲状腺乳头状癌(PTC)和甲状腺滤泡状癌(FTC),少数为Hürthle细胞或嗜酸性细胞肿瘤,DTC的治疗方法主要包括:手术治疗、术后 ^{131}I 治疗和TSH抑制治疗。经上述方法治疗后的患者癌细胞持续存在或容易复发,预后较差。对于疾病迅速进展的难治性DTC患者可采用新型靶向药物治疗^[1],而DTC患者癌细胞的侵袭性和转移性与血管内皮细胞生长因子(VEGF)和其受体(VEGFR)具有密切关系^[2-4]。VEGF是强有力的促血管生成因子,在甲状腺癌患者中有高水平的表达,以旁分泌的方式刺激甲状腺

癌的血管生成,从而间接地促进甲状腺癌的发展,VEGF水平越高,恶化程度越高^[5]。临床前研究模型表明,抑制有丝分裂和血管生成信号转导通路途径相关性的关键激酶具有抗肿瘤的效果,同时此类药物具有良好的耐受性^[6]。

乐伐替尼(lenvatinib,商品名:Lenvima)为一种口服多靶点酪氨酸激酶(RTK)抑制剂,由日本卫材(Eisai)公司生产。2015年2月13日获得美国FDA批准,用于治疗局部复发或转移病灶进展性放射性碘(^{131}I)难治性分化型甲状腺癌(RR-DTC)。其化学名称为4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺磺酸盐,英文化学名称为4-[3-chloro-4-(N⁷-cyclopropylureido)phenoxy]-7-methoxyquinoline-6-carboxamide methanesulfonate,分子式:C₂₁H₁₉ClN₄O₄·CH₄O₃S,相对分子质量:522.96,CAS:417716-92-8,有4和10 mg 2种规格。结构式

[作者简介] 许佳音,男,主管药师,主要从事医院药学工作。联系电话:(0592)6248115,E-mail:joy34523@163.com。

[通讯作者] 郑建洪,男,本科,主管药师,研究方向:医院药学。联系电话:(0592)6248115,E-mail:373721370@qq.com。

见图 1。

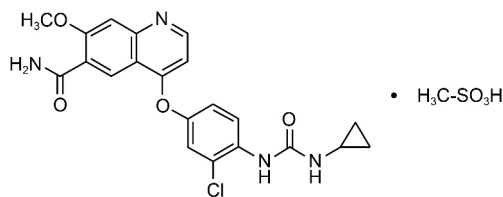


图 1 乐伐替尼的化学结构式

1 作用机制

乐伐替尼是一种酪氨酸激酶受体 (RTK) 抑制剂,它抑制的激酶包括血管内皮生长因子受体 VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) 和 VEGFR3 (FLT4),同时也抑制其他与致病性肿瘤血管生成、肿瘤细胞生长和对正常的细胞功能的肿瘤发展相关性的 RTKs 包括成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 1, 2, 3 和 4, 血小板衍生生长因子受体 α (PDGFR α), KIT 和 RET^[7-8]。

2 药效学

晚期实体瘤患者 I 期临床试验剂量递增研究显示:本品能显著改变循环内皮细胞 (CEC) 和循环祖细胞 (CEP) 的数量,与本药的治疗具有相关性^[9]。另一项 I 期临床试验显示:肿瘤收缩和本品的生物标志物水平 (VEGF, SDF1 α 和 VEGFR2)、乐伐替尼剂量变化具有显著相关性^[10]。

3 药动学

吸收:空腹服用本品后, T_{max} 为 1~4 h, 进食与药物吸收程度无关,但降低吸收速率, T_{max} 延长为 2~4 h^[11]。实体瘤患者单剂量或多剂量每日 1 次服用本品后,在 3.2~32 mg 剂量范围内, C_{max} 和 AUC 呈正比例增加,中位蓄积指数为 0.96 (20 mg) ~ 1.54 (6.4 mg)^[12]。

分布:在体外,本品人血浆蛋白结合率为 98%~99% (0.3~30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),全血血浆浓度比范围为 0.589~0.608 (0.1~10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。根据体外数据显示,本品为 P-糖蛋白 (P-gp)、乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 的底物,但不是有机阴离子转运体 (OAT) 1, OAT3, 有机阴离子转运多肽 (OATP) 1B1, OATP1B3, 有机阳离子转运蛋白 (OCT) 1, OCT2 或胆盐输出泵 (BSEP) 的底物^[13]。

清除:本品终末清除半衰期约为 28 h。达到 C_{max} 后血浆浓度呈双指数下降。

代谢: CYP3A 是本品主要代谢酶之一,本品在人体的主要代谢途径为酶促 (CYP3A 和乙醛氧化酶) 和非酶促过程^[14]。

排泄:6 例实体瘤患者单次给予放射性标记本品,10 d 后在粪便和尿液中分别有约 64% 和 25% 的放射性标记物^[12]。

4 临床评价与安全性

在一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照的 III 期临床试验中评价了乐伐替尼的疗效和安全性^[15],共纳入 392 例¹³¹Irr-DTC 患者,随机分成两组,261 例患者服用乐伐替尼 (24 mg qd, 28 d 为一疗程),131 例患者服用安慰剂。主要终点为无进展生存期 (PFS),次要终点包括总缓解率 (ORR)、总生存期 (OS) 的安全性。结果:与安慰剂相比,中位 PFS 分别为 18.3 和 3.6 m (HR = 0.21, 99% CI: 0.14~0.31, $P < 0.001$),在所有预设亚组中均观察到与乐伐替尼相关的 PFS 获益,总有效率分别为 64.8% 和 1.5% ($P < 0.001$),两组均未到达中位 OS,治疗组最常见的不良反应 (>40%) 主要有高血压 (67.8%)、腹泻 (59.4%)、疲劳或无力 (59.0%)、食欲下降 (50.2%)、体重减轻 (46.4%) 和恶心 (41.0%),严重不良反应 (>2%) 有肺炎 (4%)、高血压 (3%) 和脱水 (3%)。因药物不良反应而终止治疗的患者分别为 37 例 (14.2%) 和 3 例 (2.3%),有 6 例与药物治疗相关的死亡病例。

58 例¹³¹Irr-DTC 患者 (部分患者先前接受过 VEGFR 靶向治疗) 参加了为期 12 个月的 II 期临床试验研究^[16],服用乐伐替尼 (24 mg qd, 28 d 为一疗程) 为起始剂量,直至疾病进展或毒性无法控制,主要终点为缓解率 (RR),最常见的不良反应为高血压 64% [3 级毒性反应 (GR3): 4%], 疲乏 55% (GR3: 7%)、腹泻 45% (GR3: 5%)、食欲下降 44% (GR3: 2%)、体重下降 43% (GR3: 4%) 和蛋白尿的 39% (GR3: 7%)。5 例 (8.6%) 患者发生 4 级毒性反应。结果有 29 例患者 (RR: 50%, 95% CI: 37~63) 达到主要终点,先前接受过 VEGFR 靶向治疗患者 ($n = 17$) RR 为 41%,未接受过 VEGFR 靶向治疗患者 ($n = 41$) RR 为 54%,中位 PFS 为 12.6 个月 (95% CI: 10.4~14.1)。

5 用法与用量^[13]

推荐剂量为 24 mg po qd,可与食物同服,持续

服药直至疾病进展或不可接受毒性的发生。每日同一时间服药。如果漏服且超过 12 h 跳过此剂量 按下次服药时间服药即可。

严重肝肾功能损伤患者($CL_{Cr} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) : 本品的推荐剂量为 $14 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

6 药物相互作用^[13]

本品主要经 CYP3A4 代谢 ,因此 ,CYP3A4 强抑制剂(如酮康唑) 可使本品的 AUC 和 C_{max} 分别增加 15% 和 19% ,所以本品应该避免与 CYP3A4 强抑制剂^[17] 联用。CYP3A4 强诱导剂(如利福平) 可减少本品的 AUC 和 C_{max} ,所以应该避免与 CYP3A4 强抑制剂合用^[18]。本品与乐伐替尼和咪达唑仑(CYP3A4 底物) 或瑞格列奈(CYP2C8 底物) 间无显著药物相互作用 ,合用时不需要调整剂量^[13]。

[参 考 文 献]

- [1] 中国甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(2012 年) [J]. 中国肿瘤临床 2012 39(17) : 1249 - 1272.
- [2] FERRARA N , GERBER HP , LECOUTER J. The biology of VEGF and its receptors[J]. *Nat Med* 2003 9(6) : 669 - 676.
- [3] YU XM , LO CY , LAM AK , *et al.* Serum vascular endothelial growth factor C correlates with lymph node metastases and high-risk tumor profiles in papillary thyroid carcinoma [J]. *Ann Surg* , 2008 247(3) : 483 - 489.
- [4] SALAJEGHEH A , SMITH RA , KASEM K , *et al.* Single nucleotide polymorphisms and mRNA expression of VEGF-A in papillary thyroid carcinoma: potential markers for aggressive phenotypes [J]. *Eur J Surg Oncol* , 2011 37(1) : 93 - 99.
- [5] 张矛 吴凯南. 血管内皮生长因子与甲状腺癌[J]. 国外医学·内分泌学分册 2001 21(2) : 76 - 78.
- [6] GILD ML , BULLOCK M , ROBINSON BG , *et al.* Multikinase inhibitors: a new option for the treatment of thyroid cancer [J]. *Nat Rev Endocrinol* , 2011 7(10) : 617 - 624.
- [7] MATSUI J , YAMAMOTO Y , FUNAHASHI Y , *et al.* E7080 , a novel inhibitor that targets multiple kinases , has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146 based on angiogenesis inhibition [J]. *Int J Cancer* , 2008 122(3) : 664 - 671.
- [8] MATSUI J , FUNAHASHI Y , UENAKA T *et al.* Multikinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase [J]. *Clin Cancer Res* , 2008 14(17) : 5459 - 5465.
- [9] YAMADA K , YAMAMOTO N , YAMADA Y *et al.* Phase I dose-escalation study and biomarker analysis of E7080 in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res* , 2011 17(8) : 2528 - 2537.
- [10] KOYAMA N , SAITO K , NISHIOKA Y , *et al.* Pharmacodynamic change in plasma angiogenic proteins: a dose-escalation phase I study of the multi-kinase inhibitor lenvatinib [J]. *BMC Cancer* , 2014 14: 530.
- [11] SHUMAKER R , ALURI J , FAN J *et al.* Evaluation of the effects of formulation and food on the pharmacokinetics of lenvatinib (E7080) in healthy volunteers [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther* , 2014 52(4) : 284 - 291.
- [12] DUBBELMAN AC , ROSING H , NIJENHUIS C , *et al.* Pharmacokinetics and excretion of (14) C-lenvatinib in patients with advanced solid tumors or lymphomas [J]. *Invest New Drugs* , 2015 , 33(1) : 233 - 240.
- [13] Lenvatinib [EB/OL]. (2015 - 02 - 25) . http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206947s000lbl.pdf.
- [14] INOUE K , MIZUO H , KAWAGUCHI S *et al.* Oxidative metabolic pathway of lenvatinib mediated by aldehyde oxidase [J]. *Drug Metab Dispos* 2014 42(8) : 1326 - 1333.
- [15] SCHLUMBERGER M , TAHARA M , WIRTH LJ , *et al.* Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer [J]. *N Engl J Med* , 2015 372(7) : 621 - 630.
- [16] SHERMAN SI , JARZAB B , CABANILLAS ME , *et al.* A phase II trial of the multitargeted kinase inhibitor E7080 in advanced radioiodine (RAI) -refractory differentiated thyroid cancer (DTG) [J]. *J Clin Oncol* , 2011 29(Suppl) : S5503.
- [17] SHUMAKER R , ALURI J , FAN J *et al.* Effects of ketoconazole on the pharmacokinetics of lenvatinib (E7080) in healthy participants [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev* , 2015 4(2) : 155 - 160.
- [18] SHUMAKER R , ALURI J , FAN J , *et al.* Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of lenvatinib in healthy adults [J]. *Clin Drug Investig* 2014 34(9) : 651 - 659.

编辑: 王宇梅/接受日期: 2015 - 10 - 10

更正 《中国新药杂志》2016 年 6 期 659 页 ,第一作者王晓平、通讯作者倪京满的单位均为兰州大学基础医学院(第一单位) 原“兰州大学药学院”单位删去。