

口服布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂——依鲁替尼

王彦明^{1,2}, 钟武², 周辛波^{1,2*}

(1. 沈阳药科大学制药工程学院, 沈阳 110016; 2. 国家应急防控药物工程技术研究中心, 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

【摘要】依鲁替尼 (ibrutinib, 商品名 Imbruvica) 是由 Pharmacyclics 公司和强生旗下子公司杨森制药共同研制的第一个口服布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂。至 2015 年 1 月, FDA 已批准其用于 4 种 B 细胞恶性肿瘤的治疗, 在其他 B 细胞淋巴瘤适应证的扩展研究仍值得期待。依鲁替尼通过对布鲁顿酪氨酸激酶的不可逆抑制机制发挥疗效, 其被认为是迄今为止治疗套细胞淋巴瘤最重要的突破, 并有望把慢性淋巴细胞白血病从死刑判决变成可控制的慢性疾病。笔者就依鲁替尼的研发历程、基本性质、作用机制、药动学、药效学、临床试验及应用等研发动态作一概述, 以期能为医院临床用药起到指导作用。

【关键词】依鲁替尼; 布鲁顿酪氨酸激酶; 套细胞淋巴瘤; 慢性淋巴细胞白血病

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2015)04-0021-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.04.005

A new oral irreversible inhibitor of Bruton tyrosine kinase—Ibrutinib

WANG Yan-ming^{1,2}, ZHONG Wu², ZHOU Xin-bo^{1,2*}

(1. School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

【Abstract】 Ibrutinib (trade name Imbruvica) is the first oral irreversible inhibitors of Bruton tyrosine kinase (BTK) developed by Pharmacyclics and Johnson. Until January 2015, It has been approved for the treatment of four kinds of B-cell lymphomas by FDA. Ibrutinib plays a significant effect by inhibiting BTK activity irreversibly, and is thought to be a breakthrough for the treatment of MCL and even expected to turn the CLL from a potential death into a manageable chronic disease. The development process, properties, mechanism, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical trials and applications of Ibrutinib was reviewed in this article.

【Keywords】 ibrutinib; bruton's tyrosine kinase (BTK); mantle cell lymphoma (MCL); chronic lymphocytic leukemia (CLL)

依鲁替尼^[1] (ibrutinib), 商品名 Imbruvica, 由 Pharmacyclics 公司和强生旗下子公司杨森制药共同研制, 是第一个获 FDA 批准上市的口服布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine Kinase, BTK) 抑制剂。2015 年 1 月, FDA 批准其适应证扩大至一种罕见的非霍奇金淋巴瘤—Waldenström 巨球蛋白血症 (WM) 的治疗, 成为首个治疗该疾病的药物。至此, 依鲁替尼已通过突破性药物、优先审评、加速批准、孤儿药资格等多种快速途径获批 4 种适应证, 其中包括套细胞淋巴瘤 (MCL) 和慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、染色体 17 缺失的 CLL。在美国,

2014 年约 70 800 例被诊断和 18 990 例死于非霍奇金淋巴瘤 (NHL), 而有超过 15 000 例患者被诊断为 CLL。

BTK 作为 B 细胞受体信号通路中的一种关键酶, 对 B 细胞的生长和功能发挥重要作用。依鲁替尼通过对该酶的不可逆抑制机制发挥作用, 显示出独特疗效。作为突破性治疗药物, 其被认为是迄今为止治疗 MCL 最重要的突破, 它和 Idelalisib 的出现有望把 CLL 从死刑判决演变成一种可控制的慢性疾病。依鲁替尼上市后, 美国国家综合癌症网络 (NCCN) 立刻将之纳入白血病治疗指南。2013 年

[收稿日期] 2015-06-01

[作者简介] 王彦明, 男, 博士研究生, 研究方向: 新药的设计与合成, Tel: (010) 66930604, E-mail: yanming0117@163.com

[通讯作者]* 周辛波, 男, 副研究员, 研究方向: 新药的设计与合成, E-mail: hapwave@163.com

底上市后，依鲁替尼在一年内便成为增长最快的抗肿瘤药物（4.92 亿美元）之一，高盛集团预计销售峰值在 60 亿美元左右。2015 年 5 月，只有依鲁替尼一个产品的 Pharmacyclics 公司宣布为艾伯维以 210 亿美元巨资收购。笔者就依鲁替尼的研发历程、理化性质、作用机制、药动学、药效学、临床试验以及临床应用等研发动态作一概述。

1 基本信息

依鲁替尼，化学式为 $C_{25}H_{24}N_6O_2$ ，相对分子质量 440.50，化学名为 1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮，结构见图 1。剂型为胶囊剂，规格 140mg/粒。

依鲁替尼最初由美国塞莱拉基因技术公司 (Celera Genomics) 开发，由于资金和资源问题，2006 年将该小分子 BTK 项目开发权转让给 Pharmacyclics 公司。2011 年杨森制药介入与 Pharmacyclics 合作开发，将其用于多种恶性肿瘤疾病的治疗。2013 年 2 月和 4 月 FDA 先后授予依鲁替尼治疗复发或难治性 MCL、WM、CLL 和 SLL “突破性新药”地位。2013 年 11 月和 2014 年 2 月，依鲁替尼分别获美国 FDA 批准用于治疗 MCL 和 CLL。2015 年 1 月，FDA 拓宽其适应证批准其用于罕见非霍奇金淋巴瘤 WM 的治疗。

用于治疗 MCL 时，每日给药 1 次，给药剂量为 560 mg（4 粒）；用于治疗 CLL 和 WM 时，每日给药 1 次，给药剂量为 420 mg（3 粒）。

2 作用机理

依鲁替尼是在计算机辅助药物设计基础上得到的产物，其结构中含有特殊的 Michael 受体，可与 BTK 的 ATP 催化中心附近的半磺胺酸 -481 通过共价键结合，从而不可逆地抑制 BTK 的活性。BTK

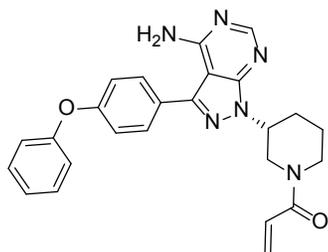


图 1 依鲁替尼的化学结构

属于 Tec 酪氨酸激酶家族，是一种胞浆蛋白，参与调控 B 细胞的增殖、分化与凋亡，并在多个信号通路中扮演重要的角色。依鲁替尼对 BTK 的抑制活性 (IC_{50}) 为 $0.5 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，能有效抑制恶性 B 细胞的增殖、生存。在 BCR 通路激活的 DOHH2 细胞系中，依鲁替尼能抑制 BTK 自磷酸化、BTKs 底物 PLC γ 的磷酸化及其下游激酶 ERK 的磷酸化， IC_{50} 分别为 $11 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $29 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $13 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。在复发性 B 细胞淋巴瘤患者中，依鲁替尼的剂量 $\geq 2.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 时，24 h 后可观察到周边血液单核细胞 $>90\%$ 的 BTK 活性位点被依鲁替尼占据。依鲁替尼这种独特的结构设计和不可逆作用机制不仅使其取得了商业上的巨大成功，同时也使不可逆激酶抑制剂重新成为新药研发的主流^[2-3]。

3 药代动力学

3.1 吸收

依鲁替尼替尼在口服给药 1~2 h 后达到最大血药浓度 (C_{max})，暴露量最高为 840 mg。稳态下患者给药 560 mg 时，体内药-时曲线下面积 (AUC) 为 $(953 \pm 705) \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ ；给药 420 mg 时，为 $(680 \pm 517) \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。与空腹给药相比(禁食 1 夜)，非空腹给药会使药物的 C_{max} 和 AUC 分别增加 2~4 倍和 2 倍。

3.2 分布

在体外试验中，依鲁替尼与人血浆蛋白的可逆性结合率为 97.3%，在 $50\sim 1\,000 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内未表现出与血药浓度的相关性；其稳态表观分布容积 ($V_{d,ss}/F$) 约为 10 000 L。

3.3 代谢

依鲁替尼的主要代谢酶为细胞色素酶 P450 (CYP3A 和微量的 CYP2D6)。其中，二氢二醇代谢物 PCI-45227 是其活性代谢物，其对 BTK 的抑制活性比依鲁替尼提高约 15 倍。稳态下代谢产物 PCI-45227 与原药的比例为 1~2.8。

3.4 消除

依鲁替尼主要在肝脏中代谢，在空腹和进食条件下的静脉清除速率分别为 $62 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ 和 $76 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ ，口服表观清除率分别约为 $2\,000 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ 和 $1\,000 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ ；依鲁替尼体内消除半衰期 ($t_{1/2}$) 为 4~6 h，消除情况几乎不受年龄、性别等因素的影响。依鲁替尼代谢后主要通过粪便排出体外，肾脏清除不明

显 (< 10%)。但在单一给药剂量为 140 mg 的试验中,轻度(6例),中度(10例)和重度(8例)肝脏损伤患者与肝功能正常者相比,AUC 分别增加 2.7、8.2 和 9.8 倍, C_{\max} 分别增加 5.2、8.8 和 7.0 倍。

4 药物相互作用

4.1 依鲁替尼与 CYP3A 抑制剂合用

依鲁替尼主要经 CYP3A 代谢,与 CYP3A 抑制剂联用时,其暴露量将会明显增加。在 18 名健康志愿者参与的临床试验中,CYP3A 强抑制剂酮康唑使依鲁替尼 C_{\max} 和 AUC 分别增加 29 倍和 24 倍;CYP3A 中度抑制剂硫氮酮和红霉素等可以使依鲁替尼的 AUC 增加 5~8 倍。

4.2 依鲁替尼与 CYP3A 诱导剂合用

当依鲁替尼与 CYP3A 诱导剂同时使用时,其暴露量将会降低。CYP3A 强效诱导剂利福平使依鲁替尼 C_{\max} 和 AUC 分别降低 13 倍和 10 倍;CYP3A 中度诱导剂依法韦仑可以使依鲁替尼的 AUC 降低 3 倍。

4.3 依鲁替尼与 CYP 底物合用

体外研究表明,依鲁替尼及其活性代谢物 PCI-45227 在临床剂量下与 CYP 主要底物几乎不存在相互作用。依鲁替尼和 PCI-45227 在体外均为细胞色素 P450 同工酶的弱诱导剂。

4.4 依鲁替尼与转运蛋白底物合用

体外研究表明,依鲁替尼并非 P 糖蛋白 (P-gp) 的底物。临床给药剂量下,循环系统中的依鲁替尼对 P-gp 产生抑制作用不明显。口服治疗指数窄的 P-gp 底物(如地高辛)与依鲁替尼合用时可能会增加它们的血药浓度。

5 临床研究

5.1 套细胞淋巴瘤

在一项包含 111 例复发难治性 MCL 患者的 II 期临床试验中,受试患者中位年龄为 68 岁,86% 为中危或高危 MCL,给药剂量为 560 mg,整体缓解率 (ORR) 为 68% (完全缓解 21%+ 部分缓解 47%),平均随访时间为 15.3 个月,平均反应时间为 17.5 个月,平均无进展生存期为 13.9 个月,18 个月的生存率为 58%。依鲁替尼的出现被认为是迄今为止治疗 MCL 最重要的突破。

5.2 慢性淋巴细胞白血病

在 II 期临床研究中,依鲁替尼用于高危复发患者或难治性和未经治疗的老年患者可使总缓解率达到 71%。两组在第 26 个月时的无进展生存期 (PFS) 分别为 96% 和 75%,总生存期 (OS) 率分别为 96% 和 83%。无不良突变的复发或难治性疾病患者的 PFS 与未经治疗的患者相似。

在一项随机、多中心、开放的 III 期临床试验中,选择既往接受过至少一次治疗的 391 例慢性淋巴细胞性白血病和小淋巴细胞淋巴瘤患者比较了依鲁替尼和奥法木单抗 (Ofatumumab) 疗效的差距。试验中按人数 1:1 比例分别口服依鲁替尼或静滴奥法木单抗,依鲁替尼剂量每日 420 mg,治疗直至疾病恶化或出现无法耐受的毒副作用;奥法木单抗的起始剂量为 300 mg,1 周后为每周 2 000 mg。试验结果显示,依鲁替尼可明显延长 PFS,75% 的患者 PFS 长达 2 年,治疗 6 个月病情未见恶化的患者占比为 88% (奥法木单抗组为 65%),83% 的染色体 17 p13.1 缺失患者病情维持稳定率 (奥法木单抗组为 49%)。此外,依鲁替尼组 OS 和 ORR 均明显高于奥法木单抗组,依鲁替尼组 OS 达到 90% (奥法木单抗组为 81%),依鲁替尼组的 ORR 为 43% (奥法木单抗组为 4%)。目前,依鲁替尼已被美国 NCCN 纳入 CLL 治疗指南之中。

5.3 Waldenström 巨球蛋白血症

在一项包含 56 例既往接受过至少一次治疗的 WM 患者的临床试验中,依鲁替尼给药剂量为每日 420 mg,直到疾病恶化或出现无法耐受的毒副作用。试验结果显示,患者 ORR 为 60%,其中完全缓解率 (CR) 为 16%,所有患者的 PFS 中位数为 13.6 个月,耐受性良好。另一项包含 35 例复发性或难治性 WM 患者 II 期临床研究中,ORR 高达 83%,其中得到较好缓解,部分缓解和轻微缓解的患者所占比例分别为 11.4%、54.3% 和 17.1%。临床应用中,WM 患者接受每天口服给药 420 mg,存活期大于 2 年患者所占比例为 95%,生存 2 年后癌症无发生明显恶化的患者所占比例为 69%,反应时间为 2.8~18.8 个月。依鲁替尼作为 WM 的首个治疗药物,在提高缓解率延长生存期等方面取得了突破性进展。

5.4 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

在依鲁替尼用于治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的

I期 / II期临床研究中, 给药剂量为 560 mg, 耐受性表现良好, 选择的 10 例患者中, 2 例病情得到完全缓解, 1 例部分缓解, 3 例病情稳定, 其余 4 例病情无进展。在包含 70 名 DLBCL 患者的 II 期临床研究中, 给药剂量为每日 560 mg, ABC 亚型(29 例)与 GCB 亚型(20 例)的 ORR 分别为 41% 和 5%, 中位 OS 分别为 9.7 个月和 3.35 个月, 平均无进展生存期为 5.5 个月。

6 不良反应

6.1 不良反应

依鲁替尼最常见的副作用主要是出血、感染、血细胞减少、心房颤动、第二原发性恶性肿瘤、肿瘤溶解综合征、胚胎-胎儿毒性等。出现 3 或 3 级以上的出血事件(如硬膜下血肿, 胃肠道出血, 血尿和后程序出血)发生率达 6%, 出血机制还不清楚; 发生 3 或 3 级以上的感染概率为 14%~26%; 出现 3 或 4 级的血细胞减少, 包括中性粒细胞减少(19%~29%), 血小板减少(5%~17%), 和贫血(0~9%); 出现心房颤动和心房扑动的几率为 6%~9%, 尤其是心脏病患者, 急性感染患者, 房颤病史的患者; 出现其他恶性肿瘤几率为(5%~14%), 包括非皮肤癌(1%~3%), 最常见的是非黑色素瘤皮肤癌(4%~11%); 经依鲁替尼治疗的患者出现过肿瘤溶解综合征; 根据动物研究结果, 其可能对胎儿有害。

6.2 不良反应下剂量调整

任何 3 级或以上的非血液系统、3 级或更大的中性粒细胞减少与感染或发烧、4 级血液学毒性, 须中断使用依鲁替尼。中毒的症状消失或恢复为 1 级以下时, 可从起始剂量重新开始使用。如果再次出现毒性反应, 须降低 1 个制剂剂量(每天 140 mg); 如有必要可适当再次降低剂量。如果剂量减少 2 次后, 毒性反应仍然没有消失, 需停止使用。

7 国内研制现状

虽然依鲁替尼的临床治疗效果令人振奋, 但该药要进入中国市场还尚需时日。原研公司尚未在中国提交新药注册申请, 同时该药在我国有知识产权保护(CN101610676B、CN101805341B, 申请日 2006 年 12 月 28 日), 意味着仿制品种要到 2026 年后才能上市。目前, 我国已有企业(如杭州中美

华东制药有限公司)申报该品种的临床试验(受理号: CXHL1402175, CXHL1402176)。

8 结语

基于 BTK 信号传导通路开发小分子靶向药物为 B 细胞恶性肿瘤的治疗提供了一条全新的途径。依鲁替尼作为第一个上市的口服 BTK 抑制剂, 对 B 细胞恶性肿瘤的作用明显, 有望把 CLL 从死刑判决变成一种可控制的慢性疾病。除已批准的适应证, 依鲁替尼在其他 B 细胞淋巴瘤的适应证(如小淋巴细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和弥漫大 B 细胞淋巴瘤等)研究将是另一大值得期待的新看点^[4-6]。另一方面, 依鲁替尼长期使用的安全性和耐药性问题也正逐渐引起关注。有研究表明, 依鲁替尼不良反应可能是对其他激酶(如 JAK3, TEC, EGFR 等)的抑制所致; 对临床样本研究表明, 患者对依鲁替尼耐药是由于 BTK481 位点的半胱氨酸突变为丝氨酸(C481S)^[7], 破坏了药物与此位点的共价结合, 这些研究可为临床治疗提供替代疗法的理论依据。目前, 也有多个以 BTK 为靶点的新一代抑制剂进入临床研究, 如 CC-292 和 ONO-4059, 有望为 B 细胞恶性肿瘤提供更加高效低毒的治疗药物。

【参考文献】

- [1] FDA 依鲁替尼说明书 [OL]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205552s0021bl.pdf
- [2] Honigberg L A, Smith A M, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(29):13075-13080.
- [3] Pan Z, Scheerens H, Li S J, et al. Discovery of selective irreversible inhibitors for Brutons tyrosine kinase[J]. Chem Med Chem, 2007, 2(1): 58-61.
- [4] Cameron F, Sanford M. Ibrutinib: first global approval [J]. Drugs, 2014, 74(2): 263-271.
- [5] O' Brien S, Furman R R, Coutre S E, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(1): 48-58.
- [6] Mathews Griner L A, Guha R, Shinn P, et al. High-throughput combinatorial screening identifies drugs that cooperate with ibrutinib to kill activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma cells [J]. Proc Nat Acad Sci USA, 2014, 111(6): 2349-2354.
- [7] Furman R R, Cheng S, Lu P, et al. Ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2014, 370(24):2352-2354.