

· 新药述评 ·

国家应急防控药物工程技术研究中心 学术支持

## 口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂——乐伐替尼

王凌霄, 肖典, 周辛波\*

(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】** 乐伐替尼 (Lenvatinib) 是由日本卫材公司研制的口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)。2015 年 2 月, 美国 FDA 批准其用于晚期放射性-碘难治性分化型甲状腺癌的治疗, 或将成为不可切除性甲状腺癌临床治疗的新标准。业界对乐伐替尼非常看好, 其在肾细胞癌等其他适应证方面的研究也值得期待。笔者就乐伐替尼的基本性质、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】** 乐伐替尼; 多靶点酪氨酸激酶抑制剂; 分化型甲状腺癌

**【中图分类号】** R979.1

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2015) 05-0011-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.05.003

## An oral multiple receptor tyrosine kinase inhibitor——Lenvatinib

WANG Ling-xiao, XIAO Dian, ZHOU Xin-bo\*

(National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

**【Abstract】** Lenvatinib is an oral multiple receptor tyrosine kinase inhibitor (TKI) developed by Eisai. In February 2015, Lenvatinib has been approved for the treatment of patients with locally recurrent or metastatic, progressive, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (DTC), which provides an option to alleviate the seriously unmet medical needs for thyroid cancer. People generally believe that the future of lenvatinib is promising, and the studies of lenvatinib in renal cell carcinoma and other indications are also really to be expected. In this paper, the development process, properties, mechanism, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical trials and applications of lenvatinib are summarized, in order to provide reference for clinical treatment.

**【Keywords】** Lenvatinib; TKI; DTC

甲状腺癌是一种常见的内分泌腺恶性肿瘤, 绝大多数 (93%) 的甲状腺癌为分化型甲状腺癌 (DTC)<sup>[1]</sup>。大部分患者能用传统疗法 (如根治性手术、内分泌治疗及放射性碘治疗) 获得良好的疗效<sup>[2]</sup>, 但目前仍有约 5% 患者因为缺少有效的治疗方法, 10 年生存率只有 10%<sup>[3]</sup>。吉西他滨 (Doxorubicin) 是 FDA 批准的治疗晚期难治性甲状腺癌的唯一化疗药物, 但其对甲状腺癌所产生的疗效相对有限, 且伴随着严重的毒副作用。甲状腺癌领域存在着严重未被满足的医疗需求。近年来,

随着对甲状腺癌分子生物学机理研究的发展, 分子靶向治疗已成为晚期甲状腺癌治疗新的发展方向。

多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 乐伐替尼 (Lenvatinib, 商品名 Lenvima), 由日本卫材公司研发, 其先后通过优先审评、加速批准、孤儿药资格等多种快速途径于 2015 年 2 月获 FDA 批准上市, 适用于有局部复发或转移、进展性、放射性碘-难治性分化型甲状腺癌患者的治疗, 其或将成为不可切除性甲状腺癌临床治疗的新标准。乐伐替尼具有新颖的结合

[收稿日期] 2015-08-28

[作者简介] 王凌霄, 女, 博士研究生, 研究方向: 新药的设计与合成, Tel: (010) 66931634, E-mail: momo9060@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

模式,除抑制参与肿瘤增殖的其他促血管生成和致癌信号通路相关酪氨酸激酶外,还能够选择性抑制血管内皮生长因子(VEGF)受体的激酶活性,如 VEGF-1、VEGF-2 和 VEGF-3 等。目前卫材公司也正在推进乐伐替尼用于其他癌症治疗的一系列临床研究。2015 年 7 月, FDA 进一步授予乐伐替尼治疗晚期和/或转移性肾细胞癌的突破性药物资格。业界对乐伐替尼普遍看好,预计其年销售峰值将突破 10 亿美元。笔者就乐伐替尼的研发历程、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综述。

## 1 基本信息

乐伐替尼(Lenvatinib)<sup>[4]</sup>由日本卫材公司研发,于 2015 年 2 月获 FDA 批准用于晚期放射性-碘难治性分化型甲状腺癌的治疗,继而分别于 3 月和 5 月获日本和欧盟批准。此前,乐伐替尼在美国、日本、欧盟均被授予孤儿药地位,并且获欧美两大市场加速审查和优先审查资格。

乐伐替尼,化学式为  $C_{21}H_{19}ClN_4O_4$ , 相对分子质量 426.85, 化学名为 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,其结构如图 1 所示。LENVIMA 为乐伐替尼的甲磺酸盐,剂型为胶囊剂,规格为 4 mg 和 10 mg。推荐口服剂量: 24 mg qd; 对于严重肾或肝受损患者: 14 mg qd。

## 2 作用机理

乐伐替尼是一种多靶点 TKI, 靶向作用于血管内皮生长因子(VEGF)受体 VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3<sup>[5]</sup>。除了它们正常的细胞功能,乐伐替尼还抑制参与病理性血管生成,肿瘤生长和癌症进展的其他 TKI, 包括纤维母细胞生长因子受体(FGFR) 1~4, 血小板衍生生长因子受体  $\alpha$  (PDGFR  $\alpha$ )、KIT 和 RET。体外试验中,其作用于

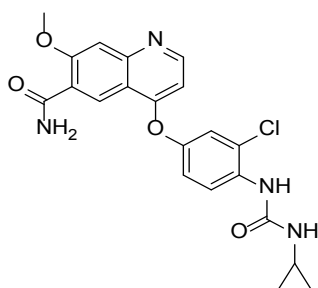


图 1 乐伐替尼化学结构

VEGFR2、VEGFR3 最有效,  $IC_{50}$  分别为 4 nM 和 5.2 nM, 对 VEGFR1 作用效果稍弱, 为 22 nM; 作用于 VEGFR2、VEGFR3 比作用于 FGFR1、PDGFR  $\alpha/\beta$  选择性高 10 倍左右。

## 3 药代动力学

### 3.1 吸收

乐伐替尼口服给药后, 血药浓度达峰时间( $t_{max}$ )通常在给药后 1~4 h。伴随食物给药不影响其吸收程度, 但会减慢吸收速率, 中位  $t_{max}$  从 2 h 延迟至 4 h。对于实体瘤患者, 乐伐替尼单剂量和多剂量每天给药 1 次, 剂量范围从 3.2~32 mg, 乐伐替尼最大血药浓度( $C_{max}$ )和体内药-时曲线下面积(AUC)随剂量成比例增加, 中位积蓄指数 0.96 (20 mg)~1.54 (6.4 mg)。

### 3.2 分布

乐伐替尼与人血浆蛋白的体外结合范围为 98%~99% ( $0.3\sim30 \mu g \cdot mL^{-1}$ )。在体外, 乐伐替尼血-血浆浓度比值范围为 0.589~0.608 ( $0.1\sim10 \mu g \cdot mL^{-1}$ )。根据体外数据, 乐伐替尼为 P-糖蛋白(P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物, 但非有机阴离子转运蛋白 1(OAT1)、OAT3, 有机阴离子转运多肽 1B1(OATP1B1)、OATP1B3, 有机阳离子转运蛋白 1(OCT 1)、OCT2, 或胆盐输出泵(BSEP)的底物。

### 3.3 消除

$C_{max}$  后血浆浓度呈双指数下降。乐伐替尼末端消除半衰期约为 28 h。

### 3.4 代谢

CYP3A 是乐伐替尼的主要代谢酶之一。在人中被鉴定的乐伐替尼主要代谢途径为酶学(CYP3A 和醛氧化酶)和非酶学过程。

### 3.5 排泄

单次给予放射性标记乐伐替尼至 6 例有实体瘤患者后 10 d, 在粪和尿中消除放射性分别约 64% 和 25%。

## 4 药物相互作用

### 4.1 其他药物对乐伐替尼的影响

4.1.1 CYP3A、P-gp 和 BCRP 抑制剂 酮康唑(400 mg 剂量, 给药时间 18 d)可使乐伐替尼(第 5 天单剂量给药)AUC 和  $C_{max}$  分别增加 15% 和 19%。

**4.1.2 P-gp 抑制剂** 利福平(600 mg 单剂量给药)可以使乐伐替尼(24 mg 单剂量给药)的 AUC 和  $C_{max}$  分别增加 31% 和 33%。

**4.1.3 CYP3A 和 P-gp 诱导剂** 利福平(600 mg 剂量,给药时间 21 d)可使乐伐替尼(第 15 天 24 mg 单剂量给药)AUC 增加 18%,  $C_{max}$  无变化。

## 4.2 乐伐替尼对其他药物的影响

**4.2.1 CYP3A4 或 CYP2C8 底物** 乐伐替尼和 CYP3A4 底物咪达唑仑或 CYP2C8 底物瑞格列奈间没有预计中显著的药-药相互作用风险。

**4.2.2 CYP 或 UDP-葡萄糖醛酸转移酶(UGT)底物的体外研究** ①乐伐替尼抑制 CYP2C8、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A,但乐伐替尼的暴露增加不会影响安全性。乐伐替尼不抑制 CYP2A6 和 CYP2E1。乐伐替尼诱导 CYP3A,但乐伐替尼的暴露降低不太可能影响疗效。乐伐替尼不诱导 CYP1A1、CYP1A2、CYP2B6 和 CYP2C9。②乐伐替尼直接抑制葡萄糖醛酸转移酶 UGT1A1 和 UGT1A4,目前此发现的临床意义还不明确。乐伐替尼对 UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 或醛氧化酶表现出小或无的抑制作用。乐伐替尼不诱导 UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, 或 UGT2B7。

**4.2.3 药物转运系统底物的体外研究** 乐伐替尼抑制 OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 和 BSEP,目前此发现的临床意义还不明确。乐伐替尼对 OATP1B3 显示有小或无抑制作用。

## 5 临床研究

### 5.1 晚期放射性-碘难治性分化型甲状腺癌

在 392 例有局部复发或转移的、放射性-碘难治性 DTC 的患者中进行一项多中心、随机化(2:1)、双盲、安慰剂对照试验<sup>[6]</sup>,患者中 51% 是男性,中位年龄为 63 岁。患者被随机化分为两组,分别接受乐伐替尼(24 mg·d<sup>-1</sup>)和安慰剂治疗直至疾病恶化和出现无法耐受的毒副反应。主要疗效结果按实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1 进行评价,主要的研究终点是无进展生存期,其次为客观反应率和总体生存。研究结果显示,乐伐替尼组中位无进展生存期为 18.3 个月,相比之下,安慰剂组仅为 3.6 个月,无进展生存期显著提高。高达 65% 的乐伐替尼组受试者肿瘤缩小,相比之下,接受安慰剂治疗的

受试者仅有 2%。大多数随机接受安慰剂治疗的受试者在疾病出现恶化后以乐伐替尼进行治疗。

### 5.2 晚期或转移性肾细胞癌

在 153 例接受过一次 VEGF 靶向治疗的晚期转移性肾细胞癌患者中进行的一项 II 期临床试验<sup>[7]</sup>中,患者随机化(1:1:1)接受乐伐替尼(24 mg·d<sup>-1</sup>)、依维莫司(10 mg·d<sup>-1</sup>)和乐伐替尼与依维莫司的联合用药[(18+5) mg·d<sup>-1</sup>],28 d 为一周期,主要的研究终点为无进展生存期,其次为总存活率、客观反应率以及安全性。研究结果显示,乐伐替尼与依维莫司联合给药的中位无进展生存期最长,为 14.6 个月,其次是乐伐替尼 7.4 个月,而依维莫司为 5.5 个月。治疗中出现的常见副反应主要有腹泻(84%)、食欲减退(51%)、疲劳(47%)等。转移性肾细胞癌联合用药的 III 期随机化临床试验正在筹划中。

## 6 不良反应

### 6.1 不良反应

乐伐替尼常见的不良反应主要是高血压、心功能不全、动脉血栓栓塞、肝毒性、蛋白尿、肾衰和肾受损、出血、胃肠道穿孔和瘘管形成、QT 间期延长、低钙血症及胚胎胎儿毒性等。高血压的发生率高达 73%,其中 3 级高血压的发生率为 44%;出现心功能不全的概率为 7%,主要表现为左或右心室功能减低,心力衰竭或肺水肿;动脉血栓栓塞事件的发生率为 5%,出现 3 级或更高级动脉血栓栓塞事件的概率为 3%;在 1 项 1 108 例受试者接受乐伐替尼的临床研究中,报道 3 例肝衰竭(包括致命性事件)和 1 例急性肝炎;蛋白尿的发生率为 34%,发生 3 级蛋白尿的概率为 11%;肾受损事件出现的概率为 14%,出现更高肾衰或受损的概率为 3%;出血事件的发生概率为 35%。根据其作用机制和动物生殖毒性研究数据,乐伐替尼可能导致胎儿毒性。

### 6.2 不良反应下剂量调整

对于出现 3 级或以上的高血压、心功能不全、肝损伤、肾衰或受损的患者中断使用乐伐替尼,不良症状消失或减轻至 1 级以下时,方可降低剂量恢复使用。对于危及生命的高血压、4 级心功能不全、肝衰竭、肾病综合征以及出现动脉血栓栓塞事件的患者终止使用乐伐替尼。

## 7 特殊人群使用

### 7.1 妊娠妇女

根据其作用机制和动物生殖研究数据, 当给予妊娠妇女乐伐替尼时可能致胎儿危害。在器官形成期, 口服给予大鼠和兔人推荐剂量的乐伐替尼将导致胚胎毒性、胎儿毒性和致畸胎性。药物关联毒性没有得到人类数据信息, 忠告妊娠妇女对胎儿的潜在风险。

### 7.2 哺乳妇女

忠告妇女用乐伐替尼治疗期间终止哺乳喂养。

### 7.3 有生殖潜能的女性和男性

忠告有生殖潜能女性在用乐伐替尼治疗期间和完成治疗后至少2周使用有效避孕。乐伐替尼可能导致有生殖潜能的男性和女性生育力减低。

### 7.4 儿童和老年人

未曾确定乐伐替尼在儿童患者中安全性和有效性。在261例接受乐伐替尼患者中, 118例 $\geq 65$ 岁和29例 $\geq 75$ 岁的受试者和较年轻受试者间未观察到安全性或有效性总体差别。

### 7.5 肾受损和肝受损患者

在轻度或中度肝/肾受损患者建议无剂量调整。在有严重肝/肾受损患者中, 推荐剂量是14 mg qd。

## 8 国内研究现状

虽然乐伐替尼的临床治疗效果令人振奋, 但卫材公司尚未在中国提交新药注册申请, 该药进入中国还需时日。同时, 该药在我国有知识产权保护(CN101233111A, 申请日2006年6月22日), 意味着该药仿制品种要到2026年后才能上市。目前, 我国已有企业(如江苏盛迪医药有限公司、江苏恒瑞医药股份有限公司)申报该品种的临床试验(受理号: CXHL1501150, CXHL1501151, CXHL1501152)。

## 9 结语

目前为止, 针对晚期甲状腺癌已经有4种小分子TKI正式进入临床使用。与首个获批的多靶点TKI索拉非尼<sup>[8]</sup>(10.8个月 vs 5.8个月)相比, 乐伐替尼显著提高了放射性-碘难治性DIC患者的无进展生存期(18.3个月 vs 3.6个月), 更有65%之高的响应率, 这对于晚期甲状腺癌患者来说是史无前例的结果, 为此难治性疾病的治疗带来了新的希

望。乐伐替尼较其他靶向药物有更突出的疗效可能与其能特异性地抑制FGFR有关<sup>[9]</sup>, 其疗效优于其他TKIs的机理尚需进一步研究。另一方面, 仍需关注其毒副作用如最常见的高血压问题, 需要确定合适的给药剂量和给药方式, 并进行适当的医学干预, 保证药物有效持续的同时, 将毒副作用控制在可接受的范围之内<sup>[10]</sup>。在其他适应证方面, 除已获得突破性药物资格的晚期和/或转移性肾细胞癌之外, 卫材公司也正在积极推进其他类型肿瘤的临床研究, 包括肝癌(III期临床)、子宫内膜癌(II期临床)、非小细胞肺癌(II期临床)等, 值得进一步期待。

### 【参考文献】

- [1] Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors[J]. J Cancer Epidemiol, 2013;965212.
- [2] Wang E, Karedan T, Perez C A. New insights in the treatment of radioiodine refractory differentiated thyroid carcinomas: to lenvatinib and beyond[J]. Anticancer Drugs, 2015, 26(7):689-697.
- [3] Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(8):2892-2899.
- [4] 乐伐替尼说明书[OL]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/206947s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206947s000lbl.pdf).
- [5] 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.
- [6] Schlumberger M, Tahara M, Wirth L J, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372(7): 621-630.
- [7] Randomized phase II, three-arm trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), and LEN+EVE in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(Supple):abstr 4506.
- [8] Brose M S, Nutting C M, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactiveiodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet, 2014, 384(9940):319-328.
- [9] St Bernard R, Zheng L, Liu W, et al. Fibroblast growth factor receptors as molecular targets in thyroid carcinoma[J]. Endocrinology, 2005, 146(3):1145-1153.
- [10] Lorusso L, Newbold K. Lenvatinib: a new option for the treatment of advanced iodine refractory differentiated thyroid cancer[J]. Future Oncol, 2015, 11(12):1719-1727.