

• 新药述评 •

## 首个治疗多发性骨髓瘤的口服药物——依沙佐米

赵冬梅<sup>1</sup>, 李伯楠<sup>2\*</sup>

(1. 国家知识产权局专利局专利审查协作江苏中心, 江苏 215000; 2. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

**【摘要】** 依沙佐米 (ixazomib) 是由日本武田制药研制的新一代蛋白酶体抑制剂, 2015 年 11 月美国 FDA 批准其联合来那度胺以及地塞米松, 用于既往已接受过至少一种治疗方案的多发性骨髓瘤 (MM) 的治疗。作为首个口服蛋白酶体抑制剂, 依沙佐米为业界普遍看好, 其突破了现有蛋白酶抑制剂无法口服的局限性, 对改善患者的生活质量具有重要现实意义。笔者就依沙佐米的基本信息、作用机理、药动学、药效学、临床试验及应用等研发动态作一概述, 以期为医院临床用药提供一定的指导。

**【关键词】** 依沙佐米; 口服蛋白酶体抑制剂; 多发性骨髓瘤

**【中图分类号】** R733.3

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2016)06-0085-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.06.020

### Ixazomib: the first oral drug in treatment of multiple myeloma

ZHAO Dong-mei, LI Bo-nan

(Patent Examination Cooperation Jiangsu Center of the Patent Office, SIPO, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

**【Abstract】** Ixazomib (trade name Ninlaro) is an oral proteasome inhibitor (PI) developed by takeda pharmaceuticals. In Nov. 2015, Ixazomib became the first oral boronic acid-based PI approved by US Food and Drug Administration, in combination with Lenalidomide and Dexamethasone for treatment of multiple myeloma (MM). It is a promising option for MM by the virtue of the convenience of oral administration. In this paper, the development process, properties, mechanism, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical trials and applications of ixazomib are summarized for the purpose of providing reference for clinical treatment.

**【Key words】** Ixazomib; oral proteasome inhibitors; multiple myeloma

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种骨髓中克隆性浆细胞恶性增殖性疾病, 多发于老年人群。MM 发病率为 3/10 万, 占血液系统恶性肿瘤的 15%, 是第三大常见血液肿瘤, 全世界每年新增病例约 114 000 例<sup>[1]</sup>。近年来, 蛋白酶体抑制剂 (proteasome inhibitors, PIs) 硼替佐米 (bortezomib), 免疫调节药物来那度胺 (lenalidomide) 等新药相继问世, 以及自体干细胞移植疗法的应用显著延长了 MM 患者生存期<sup>[2]</sup>。其中, 硼替佐米是 FDA 在 2003 年批准的首个用于治疗复发 / 难治性 MM 的

蛋白酶体抑制剂。尽管硼替佐米在 MM 的治疗领域取得了重大突破, 但其在实际应用中依旧具有多方面的局限性: 虽然作为一线疗法但仍对部分患者无效; 多数患者在用药后发生耐药和病情复发; 其剂量限制毒性为外周神经疾病, 可能导致肢体末端永久性神经损伤; 其具有较大发生概率的疲劳, 胃肠反应和血细胞减少症等不良反应。第二代蛋白酶体抑制剂, 卡非佐米 (carfilzomib) 已于 2012 年获 FDA 批准用于治疗复发 / 难治性 MM, 特别适用于使用硼替佐米后复发并出现外周神经疾病的患者。

**【收稿日期】** 2016-10-22

**【作者简介】** 赵冬梅, 女, 硕士; 研究方向: 药物化学专利的审查; Tel: (0512) 88996823; E-mail: zhaodongmei@sipo.gov.cn

**【通讯作者】** \* 李伯楠, 男, 博士研究生; 研究方向: 新药的设计与合成; Tel: (010) 66931634; E-mail: bonan\_li@163.com

基于药物外排泵 P 糖蛋白所致的耐药, 此两种药物的另一明显局限是给药方式必须采用静脉注射, 该给药途径需要专业医务工作者实施, 不可避免地降低患者的顺从性以及生活质量。依沙佐米 (Ixazomib, 商品名 Ninlaro) 作为由日本武田制药开发的新一代小分子药物, 突破了上述两种药物的局限, 已于 2015 年 11 月获美国 FDA 批准上市, 成为首个获批的口服蛋白酶体抑制剂, 对改善患者的生活质量具有重要现实意义<sup>[3]</sup>。笔者就依沙佐米的基本信息、作用机制、药代动力学、药物相互作用、临床试验及应用等研发动态作一概述。

## 1 基本信息

依沙佐米, 其药用形式是其柠檬酸酯前药, 在生理条件下其可快速水解成具有生理活性的依沙佐米。柠檬酸依沙佐米的化学名 2-(1R)-1-[[2-[(2,5-二氯苯甲酰基)胺]乙酰基]胺]-3-甲基丁基]-5-氧代-1,3,2-二氧环戊硼烷-4,4-二乙酰乙酸, 其化学结构式见图 1。分子式为 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>, 相对分子质量: 517.12。其有一个手性中心, 为 R 构型。在 37℃ 下 0.1N HCl 中的溶解度为 0.61 mg·mL<sup>-1</sup>, 且溶解度随 pH 增加而增加。

依沙佐米胶囊口服剂量分为 4 mg, 3 mg, 2.3 mg, 分别相当于 5.7 mg, 4.3 mg, 3.3 mg 的依沙佐米柠檬酸盐。4 周为一疗程: 依沙佐米推荐起始口服剂量为 4 mg, 每周给药 1 次, 服用 4 周; 来那度胺起始剂量为 25 mg, 每日给药 1 次, 服用 3 周; 地塞米松起始剂量为 40 mg, 每周给药 1 次, 服用 4 周。剂量或依据毒性反应或患者肝肾功能不全有所调整。依沙佐米服用后 1 h 内避免进食。

依沙佐米胶囊中的非活性成分包括微晶纤维素, 硬脂酸镁, 滑石粉。囊材为明胶和二氧化钛。4 mg 囊壳含氧化铁红和氧化铁黄, 3 mg 囊壳含氧化铁黑, 2.3 mg 囊壳含氧化铁红。印刷材料包括虫胶, 丙二醇, 氢氧化钾, 氧化铁黑。

依沙佐米最初由 Millennium 制药开发, 2008

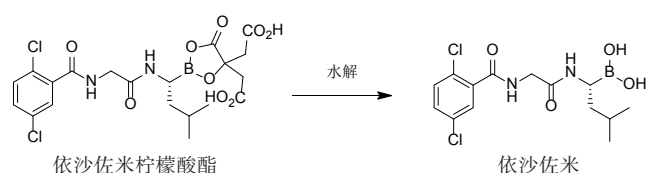


图 1 依沙佐米的化学结构及体内转化

年 5 月 Millennium 被武田制药收购。2011 年 9 月, Millennium 与多发性骨髓瘤研究基金会开始周期长达 8 年的合作, 旨在推进多发性骨髓瘤的个体化医疗。

## 2 作用机理

依沙佐米是一种可逆性蛋白酶体抑制剂, 其优先结合于胰糜蛋白酶样 - 20S 蛋白酶体的  $\beta$  5 亚单位并抑制其活性<sup>[4]</sup>。依沙佐米在体外实验中可介导多种骨髓瘤细胞系凋亡。即使经历多种治疗方案 (包括硼替佐米、来那度胺和地塞米松) 后复发的病人体内获得的肿瘤细胞, 依沙佐米对其仍有较强的抑制作用。依沙佐米与来那度胺联合用药对多种肿瘤细胞有协同作用。动物体内实验结果表明, 依沙佐米在小鼠移植瘤模型具有显著的抗肿瘤活性。

## 3 药代动力学

### 3.1 吸收

依沙佐米经口服后, 血药浓度中位达峰时间为 1 h。基于群体的药代动力学分析表明, 其平均口服生物利用度为 58%。依沙佐米剂量范围在 0.2~10.6 mg 时, 体内药 - 时曲线下面积 (AUC) 随剂量成比例增加。

食物对口服吸收的影响: 在一组食物效应研究中, 患者摄入高脂肪餐, 可致服用单剂量 4 mg 依沙佐米的 AUC 降低 28%,  $C_{max}$  降低 69%。

### 3.2 分布

依沙佐米与血浆蛋白结合后分布于红细胞中, 结合率为 99%; 血液 - 血浆分布比为 10。稳态分布容积为 543 L。

### 3.3 代谢

口服经放射标记的药物之后, 数据显示依沙佐米原药及其代谢物有 70% 分布在血浆中。多种 CYP 酶及非 CYP 蛋白可能是其主要的清除机制。在临床药用浓度下, 体外实验使用人 cDNA 表达的细胞色素 P450 同工酶, 结果显示并无特定的 CYP 同工酶可显著代谢依沙佐米。但当高于临床使用浓度时, 依沙佐米可经多种 CYP 同工酶代谢, 比例为 3A4 (42%), 1A2 (26%), 2B6 (16%), 2C8 (6%), 2D6 (5%), 2C19 (5%) 及 2C9 (< 1%)。

### 3.4 消除

基于群体的药代动力学分析显示, 依沙佐米的

系统清除率约为  $1.9 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ , 个体间差异率为 44%。依沙佐米的体内半衰期为 9.5 d。每周一次口服给药后, 其体内积累比为 2 倍。

### 3.5 排泄

在一组临床研究中, 5 名晚期癌症患者服用单剂量  $^{14}\text{C}$  标记的依沙佐米后, 62% 的放射性药物经尿液排泄, 22% 由粪便排出。经尿液排泄的药物中原形药所占比例  $< 3.5\%$ 。

## 4 药物相互作用

### 4.1 其他药物对依沙佐米的影响

强 CYP3A 诱导剂对依沙佐米的影响: 在一组既往标准疗法治疗无效的晚期实体瘤患者参与的研究中, 周期为 21 d, 在第 1 至 14 天, 患者每日口服利福平 600 mg, 于第 8 天给予依沙佐米 4 mg; 对照组患者在第 1 天给予依沙佐米 4 mg 与利福平合用, 数据显示, 强 CYP3A 诱导剂利福平使得依沙佐米的  $C_{\max}$  和 AUC 分别降低 54% 和 74%。强 CYP3A 抑制剂对依沙佐米的影响: 与克拉霉素合用, 依沙佐米在系统暴露量下治疗结果变化无临床意义。强 CYP1A2 抑制剂对依沙佐米的影响: 与强 CYP1A2 抑制剂合用, 依沙佐米在系统暴露量下治疗, 基于群体的药代动力学分析显示, 不具有临床意义的变化。建议依沙佐米应避免与强 CYP3A 诱导剂合用, 如利福平, 苯妥英, 卡马西平。

### 4.2 依沙佐米对其他药物的影响

依沙佐米预期不会与其它药物作用产生 CYP 诱导或抑制作用, 亦不会引起转运调控的药物相互作用。

## 5 临床研究

在一组随机、双盲、多中心、安慰剂对照的试验中, 评价了依沙佐米与来那度胺和地塞米松合用的安全性和有效性<sup>[5]</sup>。其受试对象包括复发/难治性多发性骨髓瘤患者, 既往至少服用一种一线药物, 但是对来那度胺或蛋白酶体抑制剂顽固性肿瘤患者被排除在该试验之外。试验共纳入 722 例患者, 按 1:1 随机分组, 依沙佐米、来那度胺、地塞米松合用组或者安慰剂、来那度胺、地塞米松合用组, 持续用药至疾病恶化或毒性不可接受为止。分组参照治疗优先级, 骨髓瘤国际分级系统及是否接受过蛋白酶体抑制剂治疗。23% 的患者患有轻链病, 12% 的患者患有可预测的游离轻链病。

根据来那度胺使用经验, 建议两组患者均进行

血栓预防措施。患者遵医嘱服用以下药物, 用于预防和/或控制症状: 依沙佐米组和安慰剂组的止吐剂使用率分别是 19% 和 12%; 抗病毒药物使用率分别是 64% 和 60%; 抗胆碱药使用率分别是 27% 和 19%。与服用安慰剂的患者相比, 服用了依沙佐米的患者的疾病无进展生存期更长, 两组分别为 14.7 个月和 20.6 个月。

## 6 不良反应

### 6.1 临床前研究

#### 6.1.1 致癌, 致突变, 生殖力侵害

细菌回复突变试验结果表明依沙佐米不具有致突变作用。依沙佐米在体外人外周血淋巴细胞致断裂性实验呈阳性。但在体内实验中, 小鼠骨髓微核法和小鼠胃、肝彗星法等试验结果表明依沙佐米不具有致断裂性。大鼠及兔子的发育毒性试验结果不能证明依沙佐米在母体毒性剂量下对胚胎直接有毒性作用。

### 6.2 临床研究

#### 6.2.1 血小板减少症

在经依沙佐米为期 28 d 的治疗中, 第 14-21 天及开始下个周期回归基线的时间里较普遍地观察到血小板减少症发生。治疗过程中依沙佐米组 3% 的患者和安慰剂组 1% 的患者发生血小板计数  $\leq 10\,000/\text{mm}^3$ 。两组各有少于 1% 的患者的血小板计数  $\leq 5\,000/\text{mm}^3$ 。鉴于两组发生血小板减少症无显著差异, 实验终止。依沙佐米组和安慰剂组的小板灌输比例分别为: 6% 和 5%。

依沙佐米组至少每月监测 1 次, 前 3 个周期实施更频繁监测, 采用调整剂量及标准医疗指南下血小板灌输的方法, 控制血小板减少症风险。

#### 6.2.2 胃肠道反应

经依沙佐米治疗的过程中, 有报道的胃肠道反应事件包括: 腹泻 42%, 便秘 34%, 恶心 26% 及呕吐 22%, 偶见需抗腹泻、止吐药物治疗及支持治疗的患者。

因腹泻停药依沙佐米组占 1%, 安慰剂组  $< 1\%$

#### 6.2.3 外周神经病变

经依沙佐米治疗的过程中, 发生外周神经病变不良反应多数为 1 级和 2 级, 不良反应为 3 级事件的比例在给药组与安慰剂组各为 2%。

#### 6.2.4 肝毒性

在使用依沙佐米的患者中, 出现药物所致的肝



损伤、肝细胞损伤、肝性脂肪变性、胆汁淤积型肝炎、肝毒性的概率不足 1%。

#### 6.2.5 长期服用

在最长至 4 年的长期服用患者中,尚无安全性问题报道<sup>[6]</sup>。

### 7 特殊人群使用

#### 7.1 妊娠

妇女在服用依沙佐米期间应避免妊娠。尚未得到妊娠妇女服用依沙佐米所致的胚胎发育异常的数据。在兔子的胚胎发育研究中发现,其在成人毒性剂量下观察到胚胎骨骼变异/畸形的现象;其中兔子暴露量为  $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,即临床暴露剂量  $4 \text{ mg}$  的 1.9 倍。大鼠胚胎发育实验中观察到胚胎重量减轻,有生存能力下降的趋势。大鼠暴露在  $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,即临床暴露剂量  $4 \text{ mg}$  的 2.5 倍。

在美国一般人群中,临床认可的妊娠中主要出生缺陷和流产的估算背景风险分别为 2%~4% 和 15%~20%。

#### 7.2 哺乳

尚无数据证明母乳中含有依沙佐米或其代谢产物,鉴于多种药物可代谢进入母乳中,建议终止哺乳。

#### 7.3 生殖潜能影响

育龄男女在服药期间须采取有效措施避孕,受孕时间至少距停药 90 d。

生育力研究尚未开展,但动物实验证明依沙佐米对大鼠和狗的生殖系统没有损害。

#### 7.4 儿童

尚未确立儿童患者使用依沙佐米的安全性和有效性。

#### 7.5 老年人使用

在一项相关研究中,受试对象中 55% 为 65 岁及以上,17% 为 75 岁及以上。安全性和有效性与较年轻的受试对象相比无差异,其他临床经验报道中未见年长人群与年轻人群的差异,但不排除年长个体存在较高的敏感度。

#### 7.6 肾受损

重度肾受损或肾病终末期需透析,较肾功能正常的患者,平均 AUC 增加 39%。重度肾受损或肾病终末期需要透析患者需降低初始剂量。因依沙佐米不可透析除去,故不需考虑透析时间。

#### 7.7 肝受损

中度或重度肝受损患者较肝功能正常的患者,AUC 平均增加了 20%,故中度或重度肝受损患者

服药需降低初始剂量

### 8 国内外研制现状

依沙佐米与来那度胺和地塞米松联合用药疗法在美国获批,标志着多发性骨髓瘤患者首次有了全口服疗法,预计销售额可达 24 亿美元。依沙佐米于 2004 年申请有化合物专利<sup>[7]</sup>,同年该专利进入中国。武田制药尚未在中国提交新药注册申请,预示着该药进入中国市场尚需时日。另外,依沙佐米在我国的知识产权保护(CN1867572A,申请日 2004-08-13)要到 2024 年过期,意味着其仿制品种至少要在 2024 年后才可上市。

### 9 结语

依沙佐米是首个获得 FDA 批准的口服硼酸类蛋白酶体抑制剂,其单用对于复发/难治性 MM 有效,合并用药效果更好。作为一种口服型药物,依沙佐米解决了静脉给药困难人群的用药问题,药物顺应性好,其将为 MM 患者的治疗带来新的希望。目前,武田公司正在推进依沙佐米的数个临床研究,其中包括 MM,淋巴瘤,淀粉样变性病等其他血液肿瘤及实体瘤的临床 III 期试验。随着研究的不断深入,相信后续会有更多具有临床价值的蛋白酶体抑制剂药物上市。

#### 【参考文献】

- [1] Krome S. Multiple myeloma[J]. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2012, 137 Suppl 1(S 01):1322-1330.
- [2] Cottini F, Anderson K. Novel therapeutic targets in multiple myeloma.[J]. Chapter, 2015, 13(6):75-94.
- [3] US FDA. Ninlaro® (ixazomib) capsules: US prescribing information[OL]. (2015-11-16). [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/2084621b1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/2084621b1.pdf).
- [4] Kupperman E, Lee E C, Cao Y, et al. Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer.[J]. Cancer Res, 2010, 70(5):1970-1980.
- [5] Kumar S K, Laplant B, Roy V, et al. Phase 2 trial of ixazomib in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib[J]. Blood Cancer J, 2014, 4(8).
- [6] Lonial S, Colson K, Harvey R D, et al. Safety profile of oral ixazomib: experience from 761 patients (pts) across 14 phase 1 or phase 1/2 clinical studies [abstract no. BP-056][J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015,15(Suppl 3):e78-79
- [7] 阿尔贝托·贝尔纳雷吉, 保罗·G·卡萨拉, 桑卡尔·查特吉, 等. 蛋白酶体抑制剂及其使用方法, CN 1867572 A[P]. 2006.