

• 新药述评 •

首个用于治疗类癌综合征腹泻的口服药物——XERMELO

韦明光^a, 刘安^{b*}

(空军军医大学唐都医院 a. 普通外科; b. 药剂科, 西安 710038)

【摘要】 特罗司他乙酯 (telotristatetiprate, 商品名 XERMELO) 是由莱斯康公司研制的口服色氨酸羟化酶抑制剂。2017年2月, 美国FDA批准其用于类癌综合征腹泻的治疗。XERMELO作为孤儿药物, 获得快速通道和优先审评资格, 这是对发展罕见疾病药物的鼓励, 同时也迈出了改善患者生活质量的重要一步。笔者就XERMELO的基本性质、作用机制、药动学、药效学、临床试验及不良反应等信息作一概述, 希望能对医院临床用药提供帮助和指导。

【关键词】 telotristatetiprate; XERMELO; 类癌综合征腹泻; 孤儿药

【中图分类号】 R975

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)09-0006-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.09.002

The first oral drug used in the treatment of carcinoid syndrome diarrhea——XERMELO

WEI Ming-guang^a, LIU An^{b*}

(a. Department of General Surgery; b. Department of Pharmacy, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China)

【Abstract】 Telotristatetiprate (XERMELO) is an oral tryptophan hydroxylase inhibitor developed by Lexicon. In February 2017, the FDA approved its treatment for carcinoid syndrome diarrhea. As an orphan drug, XERMELO has been granted with fast track and priority review, which is an encouragement to develop medicines for rare diseases and an important step in improving the life quality of patients. The development process, mechanism, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical trials and adverse reactions of XERMELO were reviewed in this article in order to guide its clinical administration.

【Key words】 telotristatetiprate; XERMELO; carcinoid syndrome diarrhea; orphan drugs

类癌综合征 (carcinoid syndrome) 是神经内分泌肿瘤或类癌患者在肝转移后由于血清素过度分泌、累积, 引起皮肤潮红、腹泻、哮喘和心瓣膜病变等表现的综合病征^[1]。类癌综合征引起的不受控的频繁重度腹泻会导致体重减轻、营养不良、脱水, 以及电解质失衡。虽然类癌综合征在类癌患者中的发生率低于10%, 但严重影响患者生活质量。常规类癌综合征腹泻 (carcinoid syndrome diarrhea, CSD) 治疗方法是注射生长抑制素类似物 (somatostatin analog, SSA), 抑制部分生长激素的分泌, 缓解与功能性胃肠胰酶内分泌瘤有关的症状和体征, 但不具特异性, 仅能对类癌综合征腹泻情况起到缓解作用, 且容易引起患者体内激素分泌水

平失衡^[2]。

特罗司他乙酯 (telotristatetiprate, XERMELO) 是由美国莱斯康 (Lexicon) 公司研发的首个也是唯一一个用于治疗类癌综合征腹泻的口服药物, 是一种靶向抑制神经内分泌细胞血清素过度生成的色氨酸羟化酶 (TPH) 抑制剂。其先后获得快速通道、优先审评及孤儿药资格多种快速审批途径。2017年2月28日, FDA批准XERMELO联合SSA治疗单独使用SSA控制不佳的成人类癌综合征腹泻。XERMELO的上市为美国约1.4万类癌综合征腹泻患者提供了一个新的选择, 显著提高其生活质量。不同于无特异性的SSA标准疗法, XERMELO基于导致类癌综合征腹泻致病的血清素

【收稿日期】 2017-07-16

【作者简介】 韦明光, 男, 在读硕士研究生; 研究方向: 微创胃肠外科的基础和临床研究; Tel: 13311147226; E-mail: wei_mingguang@outlook.com

【通讯作者】 * 刘安, 女, 博士; 研究方向: 新药的设计与合成; Tel: (029)84774555; E-mail: anran1222@163.com

研发,有效抑制血清素合成限速酶——色氨酸羟化酶,降低血清素生成,减轻类癌综合征症状^[3]。笔者就 XERMELO 的研发历程、基本性质、作用机制、药动学、药效学、临床试验及不良反应等信息作一综述。

1 基本信息

XERMELO 是由莱斯康公司研发,于 2017 年 2 月 28 日获 FDA 批准联合 SSA 治疗 SSA 难以控制的成人类癌综合征腹泻^[4]。XERMELO 目前尚未在日本及欧洲等其他地区上市。2009 年, XERMELO 作为类癌治疗药物获得孤儿药资格, 2016 年更改适应证为类癌综合征,再次被欧洲孤儿药委员会 (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) 授予孤儿药资格。

XERMELO 的活性成分 telotristat ethyl, 化学式为 $C_{27}H_{26}ClF_3N_6O_3$, 相对分子质量 575, 化学名为 [(S)- 乙基 -2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-((R)-1-(4- 氯 -2-(3- 甲基 -1H- 吡唑 -1 基) 苯基) -2,2,2- 氟代乙氧基) 嘧啶 -4 基) 苯基) 丙酸], 水解后为活性代谢产物 telotristat。XERMELO 是 telotristat ethyl 的马尿酸盐, 其化学结构如图 1 所示, 剂型为片剂, 规格为每片 250 mg telotristat ethyl。成人推荐口服剂量: 250 mg, 每日给药 1 次, 与食物共食。

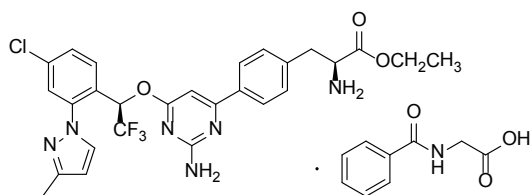


图 1 XERMELO 化学结构

XERMELO 与短效奥曲肽联合应用, 短效奥曲肽应至少先于 XERMELO 30 min 给予。如果单次错过服用, 在用药时间服用下 1 剂, 不可同时服用 2 剂。如果严重便秘则停止使用 XERMELO。pH 对 XERMELO 溶解度影响较大。pH=1 时溶解度高于 $71 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, pH=3 的盐酸缓冲液中, 溶解度为 $0.30 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, pH 5~9 时几乎不溶。XERMELO 片剂无活性成分包括: 二氧化硅、交联羧甲纤维素钠、羟丙基纤维素、无水乳糖、聚乙二醇/PEG、硬脂酸镁、聚乙烯醇、滑石及二氧化钛。

2 作用机理

类癌综合征腹泻是由于神经内分泌肿瘤在肿瘤肝转移过程中释放大量的血清素 (5- 羟色胺), 导致肝脏无法有效清除导致其累积引起的。5- 羟色胺在胃肠道分泌、运动、炎症和感知方面起到重要作用。XERMELO 是一种 5- 羟色胺合成抑制剂, 通过阻断 5- 羟色胺合成中的限速酶——色氨酸羟化酶, 降低 5- 羟色胺的生成, 以减轻类癌综合征腹泻症状。临床前研究显示, 该药物可降低外周 5- 羟色胺的水平, 但不影响大脑中的 5- 羟色胺水平。telotristat 是 telotristat ethyl 的活性代谢产物, 体外试验中, telotristat 对色氨酸羟化酶的抑制能力是 telotristat ethyl 的 29 倍。

3 药代动力学

3.1 吸收

给予健康个体口服单剂量的 XERMELO, 形成活性代谢产物 telotristat。telotristat ethyl 血药浓度达峰时间 (T_{\max}) 为 0.5~2 h, telotristat 为 1~3 h。给予健康受试者 500 mg XERMELO (2 倍推荐剂量), telotristat ethyl 的平均最大血药浓度 (C_{\max}) 和体内药 - 时曲线下面积 ($AUC_{0-\infty}$) 分别为 $4.4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $6.23 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, telotristat C_{\max} 中位数和 $AUC_{0-\infty}$ 分别为 $610 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $2\,320 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, telotristat ethyl 和 telotristat 的 C_{\max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 在 100~1 000 mg 间呈现剂量依赖性。对于 SSA 治疗的转移性神经内分泌瘤和类癌综合征腹泻患者, telotristat ethyl 和 telotristat 的药物动力学参数 C_{\max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均上升约 55%。

伴随食物给予受试者单剂量 500 mg XERMELO, 导致 telotristat ethyl 和 telotristat 暴露时间增加, 中位 C_{\max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 值均升高。高脂膳食, telotristat ethyl 全身暴露时间显著增长, C_{\max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别为禁食状态的 112% 和 264%。

3.2 分布

Telotristat ethyl 和 telotristat 与人血浆蛋白结合均超过 99%。体外试验数据显示, telotristat 为 P-糖蛋白 (P-glycoprotein) 的底物。

3.3 消除

达峰后血药浓度呈双指数下降。健康人体单剂量口服给予 telotristat ethyl 500 mg, 表观消除半衰期大约为 0.6 h, 而 telotristat 为 5 h。健康受试者口

服给予 telotristat ethyl 14 d, 500 mg·d⁻¹, telotristat ethyl 和 telotristat 表观稳态总清除率 (*CL/F_{ss}*) 分别为 2.7 L·h⁻¹ 和 152 L·h⁻¹。

3.4 代谢

Telotristat ethyl 可被羧酸酯酶水解成活性代谢形式 telotristat。进一步代谢时, telotristat 的代谢产物中, 氧化脱氨形成的酸代谢物占 35%。体外数据显 示, telotristat ethyl 和 telotristat 均不是 CYP 酶底物。

3.5 排泄

单次给予 500 mg 放射性标记 ¹⁴C-telotristat ethyl, 240 h 内消除率为 93.2%。92.8% 的剂量经粪便排出, 小于 0.4% 的剂量随尿液排出, 这表明 telotristat ethyl 主要通过肝脏清除。

4 药物相互作用

4.1 Telotristat ethyl 对其他药物的影响

体外研究表明, telotristat ethyl 和 telotristat 在推荐剂量 (250 mg), 通过抑制有机阳离子转运子 1 (OCT1)、OCT2、有机阴离子转运子 1 (OAT1)、OAT3、有机阴离子转运多肽 1B1 (OATP1B1)、OATP1B3 或胆汁盐输出泵 (BSEP) 产生药物相互作用的可能性也是很低的。Telotristat ethyl 和 telotristat 诱导 CYP 酶 (1A2、2B6) 或抑制 CYP 酶 (2B6、2C8、2C9) 并未进行充分的体外研究。

4.1.1 咪达唑仑 (CYP3A4 底物) Telotristat ethyl 可降低咪达唑仑的药物疗效。Telotristat ethyl 给药 5 d 后, 联合使用咪达唑仑, 咪达唑仑及其活性代谢产物 (1-羟基咪达唑仑) 的中位 *C_{max}* 和 *AUC_{0-∞}* 均显著降低, 系统暴露时间减少说明 telotristat ethyl 使 1-羟基咪达唑仑葡萄糖苷化程度增加, 加快其代谢。联合用药时应进行监测, 并考虑增加伴随使用时的药物剂量。

4.1.2 非索非那定 (P-gp 底物) 体外 telotristat ethyl 可抑制 P-葡萄糖蛋白 (P-gp) 和乳腺癌抗药性蛋白 (BCRP), 但 telotristat 在临床上并未呈现对 P-gp 和 BCRP 的抑制作用, Telotristat ethyl 给药 5 d 后, 联合使用非索非那定, 非索非那定 *C_{max}* 和 *AUC* 均增加 16%。因此, 在体内通过抑制 BCRP 和 P-gp 产生药物相互作用的可能性是很低的。

4.2 其他药物对 telotristat ethyl 的影响

XERMELO 与短效奥曲肽共给药时, telotristat

全身暴露时间显著降低, telotristat ethyl 的 *C_{max}* 中位数和 *AUC_{0-∞}* 分别降低 86% 和 81%, telotristat 的 *C_{max}* 中位数和 *AUC_{0-∞}* 分别降低 79% 和 68%。若治疗需要联用, 给予 XERMELO 至少 30 min 后才可给予奥曲肽。

5 临床研究进展

XERMELO (曾用名: LX1032、LX1606 Hippurate) 首次临床研究是由 Kulke 指导进行的, 证明了该药能降低健康受试者 5-羟色胺水平和尿液中的 5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA), 同时证明了药物的安全性。2011 年 8 月 9 日, XERMELO II 期临床试验取得积极结果, 这项随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验评估了 XERMELO 的有效性、安全性和耐受性。治疗组的平均排便次数以及 5-HIAA 水平降低都明显优于安慰剂对照组, 两组的不良反应发生率相似^[5]。

FDA 的批准是基于 III 期临床试验的安全性和疗效数据^[6]。XERMELO 在一项为期 12 周随机、双盲、安慰剂对照的临床试验中, 对 90 名分化良好的转移性神经内分泌肿瘤或类癌患者进行研究, 患者 50% 为男性, 中位年龄为 63 岁。患者稳定剂量使用 SSA 至少 3 个月, 仍每天 4~12 次肠运动。安慰剂或 XERMELO 250 mg, 每天 3 次, 12 周的双盲试验中, 患者伴随使用 43% 的止泻药, 39% 的胰酶替代药, 29% 的阿片类镇痛剂。与安慰剂组相比, 患者联合服用 XERMELO 和生长抑素类似物能明显降低 12 周间期的肠运动。在安慰剂无法降低 5-HIAA 的情况下, XERMELO 250 mg, 每日 3 次治疗 6 周和 12 周, 24 h 5-HIAA 下降至基线。在 6 周间期左右, 接受 XERMELO 治疗的 44% 患者在肠运动频率方面至少降低 30%。

12 周安慰剂对照试验中, 20% 的 XERMELO 组患者 γ-谷氨酰转移酶升高。此外, 少数患者发生头痛、外周性水肿、胃胀气、食欲减退及便秘等现象。使用 XERMELO 36 周开放标签延长试验中, 有 1 例球状粪便报道。另外, 试验表明, XERMELO 增大剂量至 500 mg, 并没有表现出推荐剂量以外的治疗效益, 同时增加了不良反应。

6 不良反应

XERMELO 常见的不良反应 (≥ 5%) 有恶心、

头痛、谷氨酰转氨酶升高、抑郁、腹胀、食欲下降、外周水肿、发热。6倍推荐剂量250 mg给药,未发现QT间期延长。一项12周的安慰剂对照试验(患者每天排便大于4次)显示,45位患者中,2例使用高于推荐剂量的XERMELO被报道便秘。1例便秘严重,住院治疗。在超过推荐剂量的36周延长期内,115例患者中有10例出现便秘,1例出现肠穿孔,1例出现肠梗阻。在另一个为期12周的安慰剂对照试验(患者每天排便少于4次)中,25例患者中4例发生便秘^[7]。鉴于转移性类癌患者可有胃肠道管壁的完整性受损,对于服用XERMELO发生便秘和(或)严重的、持久的,或加重腹痛患者需要监测。如果便秘严重或重度持续或恶化腹痛的发展停止使用XERMELO。

7 特殊人群使用指导

7.1 妊娠期用药

根据动物生殖研究数据,大鼠口服9倍人类推荐剂量的XERMELO,未观察到胚胎发育影响。器官生成期的孕兔口服15倍人类推荐剂量或更高剂量XERMELO,母体毒素导致胚胎发育不良。给予33倍人类推荐剂量XERMELO会导致胎儿体重下降 $500\text{ mg}\cdot(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$ 。XERMELO对出生缺陷和流产的风险是未知的。在预测或出生后进行的研究中,母体给予5倍人类推荐剂量XERMELO,在器官形成期通过泌乳产生作用,可以观察到出生0~4 d的大鼠死亡率有所增加。

7.2 哺乳期用药

尚未有哺乳期使用XERMELO的数据,哺乳期用药应综合考虑XERMELO的不良反应、母体情况以及母乳喂养的优势,并监测用药后母乳喂养的婴儿便秘情况。

7.3 儿童和老年用药

XERMELO适应证针对成人类癌综合征腹泻,对儿童用药的安全性和有效性尚未被确认。45例使用XERMELO的患者中,19例患者超过65岁,这些患者和年轻患者在安全性或有效性方面总体无差异,但不能排除一些老年人的个体敏感性。

8 国内外研究现状

虽然FDA批准XERMELO适应证为类癌综合征腹泻,但该药通过抑制TPH,减少5-羟色胺生成,

可广泛用于治疗由外周5-羟色胺所介导的疾病及失调,且能避免因改变中枢神经系统5-羟色胺含量而伴随的不良反应。该类化合物具有较高的临床价值,已于2009年获得专利US7553840,并在多个国家具有同族专利,但在中国并未进行专利保护。

9 结语

类癌综合征属罕见病,发病率低于1.5/100万,美国仅有1.4万患者,欧洲3.6万患者,中国患者人数尚未可知^[8]。治疗罕见病的孤儿药由于受众小、潜在市场小,使制药企业望而却步。美国孤儿药法案(ODA)为促进孤儿药研发,发布一系列激励政策,包括减免费用、经费支持、享有快速通道、优先审评资格、更少的临床试验人数(孤儿药在Ⅲ期临床阶段可能仅需数十个患者就被批准上市)、市场独占权等,大大降低孤儿药研发风险。孤儿药已逐渐成为各大制药公司的研发重点。2016年的新药(包括老药新用)中,有14种获得孤儿药资格。然而,我国目前尚未定义罕见病,也未出台相应法规。中国孤儿药自主研制市场几近空白^[9]。

XERMELO的上市对类癌综合征患者不仅是治疗的新选择,也是其改善生活质量的重要一步。与传统SSA治疗方法相比,XERMELO口服用药更有优势,特异性降低血清素分泌,改善类癌综合征腹泻症状,应答率高,且不良反应较低。至此,药物不仅是治疗治愈疾病,也是意指改善患者生存状态。期待更多孤儿药的问世,解决大多数罕见病无药可医的现状。

【参考文献】

- [1] Molina-Cerrillo J, Alonso-Gordoa T, Martinez-Saez O, et al. Inhibition of peripheral synthesis of serotonin as a new target in neuroendocrine Tumors[J]. *Oncologist*, 2016, 21(6): 701-707.
- [2] Lee M S, O'neil B H. Summary of emerging personalized medicine in neuroendocrine tumors: are we on track?[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7(5): 804-818.
- [3] Kulke M H, O'dorisio T, Phan A, et al. Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(5): 705-714.
- [4] 美国FDA XERMELO说明书[EB/OL].(2017-2-28)[2017-7-15].<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda-docs/label/2017/208794s000/bl.pdf>.

- [5] Lamarca A, Barriuso J, Mcnamara M G, et al. Telotristat ethyl: a new option for the management of carcinoid syndrome[J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17(18): 2487-2498.
- [6] Pharmaceuticals L. A phase 3, randomized, placebo-controlled, multicenter, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of Telotristat etiprate (LX1606) in patients with carcinoid syndrome. [EB/OL](2016-3-29)[2017-7-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02063659>.
- [7] Pavel M, Horsch D, Caplin M, et al. Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(4): 1511-1519.
- [8] Bell H, Poston G, Vora J, et al. Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome[J]. Brit J. Dermatol, 2005, 152(1): 71-75.
- [9] 周辛波, 孙阳, 钟武. 关于中国罕见病治疗药物的发展建议 [J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(2): 85-94.

《临床药物治疗杂志》社开通微信公众平台

为了推动传统媒体和新兴媒体优势互补、一体发展,坚持先进技术为支撑、内容建设为根本,推动传统媒体和新兴媒体在内容、渠道、平台、经营、管理等方面的深度融合,本刊已开通“临床药物治疗”微信公众平台,现将有关情况说明如下:

一、平台公众号

我社申请开通的官方微信公众服务号为:临床药物治疗,微信号为:LCYWZL2017。

二、公众号用途

我社将通过微信公众号每周向关注的读者发布本社的学术会议,信息、动态资讯,以及与治疗药物、药物治疗相关的精品文章等。向杂志的作者、读者提供论文检索、稿件查询服务,帮助广大读者及相关人员及时获知信息。

三、关注方法

扫下图的二维码进行关注。



欢迎大家关注,并对我们的服务予以监督!