

· 新药资讯 ·

国家应急防控药物工程技术研究中心 学术支持

关注无氟喹诺酮类药物研究进展

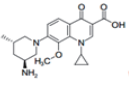
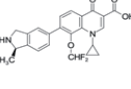
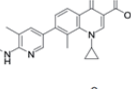
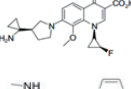
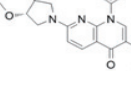
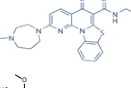
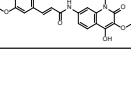
自20世纪中叶发现第一个喹诺酮类抗菌药萘啶酸以来,目前该类药已发展至第四代,以氟喹诺酮类为代表,表现出更强的抗菌作用和更广的抗菌谱,其市场占有率仅次于 β -内酰胺类抗菌药物。但随着该类药物临床广泛使用,耐药问题频现,同时也发现部分氟喹诺酮类药物具有心脏毒性、肝脏毒性和光毒性等不良反应,致其应用受限。发展新型喹诺酮结构以克服氟喹诺酮类药物缺点为临床所急需。

近年来,无氟喹诺酮类药物的出现为解决氟喹诺酮类药物的缺点提供了全新的选择。其抗菌谱广,抑制革兰阳性菌活性更高和突变选择性减少;同时安全性更高,更少引起过敏反应和光毒性。目前全球已有3个该类药上市:苹果酸奈诺沙星、加雷沙星及奥泽沙星。①苹果酸奈诺沙星(nemonoxacin),是美国宝洁公司发现的全球首个无氟喹诺酮类抗菌药,后由浙江医药和太景生物联合开发。2016年5月中国食品药品监督管理局批准其上市用于敏感细菌引起的成人社区获得性肺炎。其具有与氟喹诺酮类似作用机制,抗菌机制也是通过作用于细菌DNA螺旋酶和DNA拓扑异构酶IV从而抑制DNA的转录和复制。临床前研究表明,奈诺沙星显示出体外和体内对抗临床分离菌的广谱抗菌活性。该药对革兰阳性菌、革兰阴性菌和非典型病原体,包括耐药性病原体如耐青霉素和喹诺酮的肺炎链球菌,以及耐甲氧西林和万古霉素的金黄色葡萄球菌具有强大的抗菌活性。此外,奈诺沙星与其他氟喹诺

酮类药物相比,产生耐药性病原体的可能性较低。临床研究未发生重度不良事件或者严重不良事件。②加雷沙星(garenoxacin, BMS-284756),由日本Toyama公司与大正药业共同开发,同为拓扑异构酶抑制剂,于2007年8月获得日本上市许可。其和奈诺沙星一样,抗菌谱广,临床可用于社区获得性肺炎,泌尿生殖系统感染,急性上颌窦感染,皮肤及软组织感染等治疗。另外,加雷沙星和奈诺沙星的消除半衰期都在10 h以上,可每日给药1次,可提高患者依从性,应用前景广泛。③奥泽沙星(ozenoxacin, T-3912),为西班牙Ferrer公司原研,在日本由Maruho公司负责开发,2015年9月在日本获批上市。奥泽沙星为外用剂型,特点在于对感染灶的快速杀菌和很好的局部组织分布,其对临床上引起烧伤后感染的细菌如金黄色葡萄球菌、痤疮丙酸杆菌、多耐药的金葡萄有强大的活性。在临床试验中,其表现出良好的耐受性和没有全身吸收,几乎不会导致过敏反应及光毒性。另外,其对大鼠关节软骨的影响较轻微(优于氧氟沙星),潜在可用于儿童和运动员抗感染治疗。总体而言,这3种无氟喹诺酮类药上市时间较短,仍需持续关注此前未曾出现或报道的不良反应。④另外,由日本第一制药开发的无氟喹诺酮类药物DX619,也曾进入临床研究,但I期临床后开发停止,原因未知。在临床前研究中,其对包括万古霉素敏感性下降的葡萄球菌等耐药革兰氏阳性菌表现出良好活性,且基因毒性和光毒性较低。

另一方面,基于对无氟喹诺酮结构的不断优化改造,研究发现其具有拓扑异构酶之外的新作用机制,治疗用途也随之拓展至抗菌之外的其他适应证。①Voreloxin(osaroxin, SNS-595, AG-7352),含有新的萘啶类无氟喹诺酮结构,但仍为拓扑异构酶II抑制剂。目前,其正尝试用于卵巢癌和急性髓细胞白血病的临床治疗。该药特点包括不产生活性氧可降低心脏毒性风险,非P-糖蛋白底物可避免常见的肿瘤多药耐药机制。在一项非随机II期临床试验中,70 mg·m⁻² Voreloxin联合地西他滨治疗老年急性白血病或骨髓增生异常综合征,有效且耐受性良好。另外,其与阿糖胞苷联合用于首次复发或难治性AML治疗已完成III期临床(NCT01191801),治疗初治急性骨髓性白血病正在开展II期临床试验(NCT02658487)。②CX-5461,一种全新的rRNA合成抑制剂,可选择性抑制Pol I驱动的rRNA转录(IC₅₀:142 nM),对rRNA转录的抑制比对DNA复制和蛋白翻译的抑制选择性高250~300倍。目前已进入人体临床试验阶段(NCT02719977),可望用于卵巢癌、大肠癌和胰腺癌等治疗。③TA-270,一种全新的无氟喹诺酮类药物,可通过抑制5-脂氧合酶活性而抑制抗原诱导的白三烯产生。体外研究中,TA-270可有效抑制过氧亚硝酸盐诱导的氧化反应(IC₅₀:79 nM)。在过敏性鼻炎豚鼠模型中,其可有效抑制重复抗原攻击引起的双相性鼻塞。

表1 已上市和正处于研发阶段的无氟喹诺酮类药物

序号	药物名称	化学结构	研发公司	作用机制	适应症	研发阶段
1	奈诺沙星 (nemonoxacin)		浙江医药 / 太景生物	拓扑异构酶 II 抑制剂	社区获得性肺炎, 泌尿生殖系统感染, 急性上颌窦感染, 皮肤及软组织感染	2016年5月中国获批上市
2	加雷沙星 (garenoxacin)		日本 Toyama 与大正药业	拓扑异构酶 II 抑制剂	社区获得性肺炎, 泌尿生殖系统感染, 急性上颌窦感染, 皮肤及软组织感染	2007年8月日本获批上市
3	奥泽沙星 (ozenoxacin)		日本 Maruho	拓扑异构酶 II 抑制剂	外用剂型, 由细菌感染引起的泌尿道、消化道以及呼吸道等系统性疾病	2015年9月日本获批上市
4	DX619		日本第一制药	拓扑异构酶 II 抑制剂	-	停止
5	Voreloxin (vosaroxin)		Sunesis Pharmaceuticals	拓扑异构酶 II 抑制剂	1. 首次复发或难治性 AML; 2. 初治急性骨髓性白血病	1. 与阿糖胞苷联用已完成 III 期临床 (NCT01191801); 2. 正处于 II 期临床 (NCT02658487)。
6	CX-5461		Senhwa Biosciences	rRNA 合成 抑制剂	肿瘤	I 期临床 (NCT02719977)
7	TA-270		-	5-脂氧合酶 抑制剂	过敏性鼻炎	-

(樊士勇, 周辛波 综译)

参考文献著录要求

参考文献著录请参照《中华人民共和国国家标准 (GB/T7714 - 2005) 文后参考文献著录规则》。参考文献中, 题名后用方括号加注文献类型标识 (普通图书 [M], 会议录 [C], 汇编 [G], 报纸 [N], 期刊 [J], 学位论文 [D], 报告 [R], 标准 [S], 专利 [P])。电子文献类型标识是由 [文献类型标识 / 载体类型标识] 组成。文献类型标识: 数据库 [DB], 计算机程序 [CP], 电子公告 [EB]; 载体类型标识: 磁带 [MT], 磁盘 [DK], 光盘 [CD], 联机网络 [OL]。如 [DB/OL]——联机网上数据库, [M/CD]——光盘图书。中文书名和期刊名后加括号注明中文书名和期刊名。常用文献类型具体格式如下:

[期刊] 作者 (3 人以下全列, 3 人以上列 3 人, 后加“等”) . 题名 [J] . 刊名, 年, 卷 (期) : 起页 - 迄页 .

[专著] 作者 . 书名 [M] . 卷 . 版次 . 出版地: 出版社 (商), 年: 起页 - 迄页 .

[专利] 专利申请者 . 专利题名: 专利国别, 专利号 [P] . 公告日期或公开日期 . 获取和访问路径 .

[学术会议论文集] 作者 . 论文集名 [C] . 出版地: 出版社 (商), 年: 起页 - 迄页 .

[学位论文] 作者 . 题名 [D] . 单位地点: 单位名称, 年 .

[报纸文章] 作者 . 题名 [N] . 报纸名 . 年 - 月 - 日 (版) .

[国际、国家标准] 标准编号, 标准名称 [S] . 年: 起页 - 迄页 .

[电子文献] 作者 . 电子文献题名 [电子文献及载体类型标识] . 出处地: 出版者, 出版年 (更新或修改日期) [引用日期] 获取和访问路径 .

——摘自本刊 2017 年投稿须知