

• 新药述评 •

酪氨酸激酶抑制剂帕唑帕尼的药理与临床研究

郑宇静, 姜文亮, 王志宏, 刘治军, 封宇飞

(卫生部北京医院药学部, 北京 100730)

[摘要] 帕唑帕尼为一种新型多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 临床用于治疗肾细胞癌。该药在临床前和临床研究中表现出了较强的抗肿瘤活性, 且耐受性较好。文中通过文献检索对该药的药理作用、药动学、临床研究及安全性等进行了综述。

[关键词] 帕唑帕尼; 酪氨酸激酶抑制剂; 肾细胞癌

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1003-3734(2011)12-1057-04

Progress in pharmacological and clinical studies of the tyrosine kinase inhibitor pazopanib

ZHENG Yu-jing, JIANG Wen-liang, WANG Zhi-hong, LIU Zhi-jun, FENG Yu-fei

(Department of Pharmacy, Beijing Hospital of the Ministry of Health, Beijing 100730, China)

[Abstract] Pazopanib is a novel multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor. It was proved to be used in the treatment of renal cell carcinoma. The preclinical and clinical researches have demonstrated that pazopanib has potent antitumor effects and is well tolerated. The mechanism of action, pharmacokinetics, clinical studies, and safety were reviewed in this paper.

[Key words] pazopanib; tyrosine kinase inhibitor; renal cell carcinoma (RCC)

肾细胞癌为最常见的肾癌, 约占肾癌的 90%, 其中 70%~80% 为透明细胞癌, 占有肿瘤病例的 2%~3%。据统计, 美国 2008 年约有 3.9 万新生肾细胞癌患者约 1 万人因肾细胞癌死亡; 在欧洲, 肾细胞癌在男性中约占有癌症患者的 3%, 在女性中占 2%^[1-2]。

传统肾细胞癌治疗包括肾切除术、细胞因子 α -干扰素和白介素-2。在这些治疗方法中一方面癌细胞对细胞毒疗法、放射线、激素治疗已经产生抵抗性, 细胞因子的疗效也有限; 另一方面即使切除原发灶, 预后也不乐观。近年以针对细胞因子受体、关键基因和调控分子为靶点的分子靶向治疗开始步入临床, 特别是酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 在临床的广泛应用, 为该病的治疗提供了一种新的选择。

帕唑帕尼 (pazopanib, 商品名 Votrient) 为一种新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 对多种酪氨酸激酶受体 (TKIs) 活性有抑制作用, 包括血管内皮生长因子受体 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), 血小板衍生生长因子受体 (PDGFR- α , PDGFR- β), 成纤维细胞生长因子受体 (FGFR-1, FGFR-3), 细胞因子受体 (Kit), 白细胞介素-2 受体诱导的 T-细胞激酶, 特种白细胞蛋白酪氨酸激酶和跨膜糖蛋白受体酪氨酸激酶 (c-Fms)。本品于 2009 年 10 月获美国 FDA 批准上市, 用于肾细胞癌的治疗。本文就帕唑帕尼的药理作用、药动学、临床研究及安全性等进行综述, 旨在为临床用药提供参考。

1 理化性质

盐酸帕唑帕尼为白色至浅黄色固体, 在 pH 为 1 的水溶液中极微溶, 在 pH 大于 4 的水溶液中几乎不溶, 相对分子质量为 473.99。其化学结构见图 1。

[作者简介] 郑宇静, 女, 主管药师, 主要从事医院药学工作。联系电话: (010) 85136007, E-mail: z.yj@live.com。

[通讯作者] 封宇飞, 男, 副主任药师, 主要从事临床药学工作。联系电话: (010) 85133630, E-mail: fengyufei@126.com。

©1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

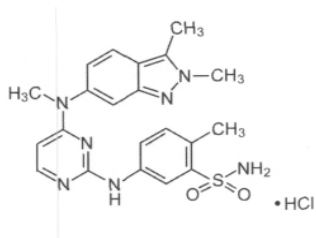


图1 帕唑帕尼结构式

2 药理作用

血管内皮生长因子(VEGF)是一种对血管内皮细胞高度特异性的血管形成和血管通透性的诱导因子,可诱导血管内皮细胞增生和新血管形成;作为血管渗透因子改变外周微血管的通透性,引起血管渗漏;并具有抗凋亡作用。VEGF受体家族成员包括VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, Npn-1, Npn-2。前3种属酪氨酸蛋白激酶受体超家族,其中VEGFR-3主要分布于淋巴管内皮细胞,而VEGFR-1和VEGFR-2主要表达于血管内皮细胞,为具有高度亲和力的跨膜受体,与新生血管的形成密切相关^[3-4]。

因为VEGF在血管发生和生长中的重要作用^[5], VEGF被认为是多种肿瘤发病的重要病理因素,包括乳腺癌(BC)、结肠直肠癌(CRC)和肺癌,而且VEGF与肿瘤的不良预后相关。多种肿瘤类型(包括肾细胞癌、结肠直肠癌、非小细胞肺癌和乳腺癌)的研究显示,抑制VEGF通路可起到抗癌作用。

在生理条件下,VEGFR只能被配体结合后激活,随后,ATP与酪氨酸激酶区域受体所谓的ATP结合口袋结合,然后ATP上的一个磷酸基转移到VEGF受体上,或其他的酶底物上,这个过程就是所谓的磷酸化。通过磷酸化过程使下游的信号通路激活,最终引起细胞效应,包括内皮细胞的增值和内皮前细胞从骨髓的补充,两者都是血管发生的重要因素。

有多种方式可以抑制VEGF与VEGFR结合后的驱动反应。单克隆抗体或者与VEGF受体细胞外的某些区域结合,或者捕捉VEGF从而阻止其与受体结合。另一种机制是通过TKIs竞争VEGF受体内的酪氨酸激酶区域的ATP结合口袋相结合,结果阻碍了ATP与VEGFR的结合,导致信号经VEGFR的转导受阻。

体内研究显示,本品能够抑制小鼠肺部VEGF诱导的VEGFR-2磷酸化、肿瘤血管形成和人肿瘤异种移植的生长。本品对人类VEGFR-2激酶的 IC_{50} 值是 $0.03 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$

3 药代动力学

口服本品 $800 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 后^[6], 2~4 h达峰浓度, $C_{\max}$ 为 $58.1 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC为 $1,037 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, 剂量大于 800 mg 后, AUC和 $C_{\max}$ 不随剂量的增加而增加。本品 $t_{1/2}$ 为30.9 h。

在一项I期临床试验中^[7-8], 63例晚期难治性实体肿瘤患者应用本品治疗, 治疗剂量连续增加(50 mg , 每周3次; $50 \sim 2,000 \text{ mg}$, qd; $300 \sim 400 \text{ mg}$, bid), 结果显示, 本品因为其溶解性原因口服利用率比较低, 为14%~39%, 大于 $800 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 时, 帕唑帕尼的体内吸收量也有限。

与整片相比, 本品压碎后给药, AUC_{0-72} 增加46%, $C_{\max}$ 升高约2倍, 而达峰时间($T_{\max}$)缩短约2 h, 因此, 本品应整片吞服。高脂或低脂的食物可使本品AUC增加约2倍, $C_{\max}$ 升高约2倍, 因此, 本品应该至少在饭前1 h或饭后2 h服用。本品在体内无蓄积现象。

研究显示, 本品血药浓度为 $10 \sim 100 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 其与人血浆蛋白的结合大于99%, 无浓度依赖性。体外研究显示, 本品是P-糖蛋白和乳腺癌抵抗蛋白(BCRP)的酶解物。

本品主要经CYP3A4代谢^[6], 少量经CYP1A2和CYP2C8代谢, 代谢产物无药理活性。排泄途径主要由粪便排泄, 肾脏排泄不足给药量的4%。年龄、种族和性别对本品的药代动力学没有影响。

4 临床评价

4.1 II期临床研究 一项9个国家43个中心参与的开放、随机、不连续的II期临床试验^[9], 纳入225例肾细胞癌患者, 其中, 155例(69%)既往未经治疗, 70例(31%)曾接受过其他化疗药物治疗, 包括贝伐单抗或细胞因子(包括白介素-2或干扰素- α)。所有的患者均口服本品 $800 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 12周后根据评估结果将病情稳定的55例患者随机分为治疗组($n=27$)和安慰剂组($n=28$), 继续服用本品或安慰剂, 其余170例(包括病情全部缓解/部分缓解)继续口服本品。然后每8周评估1次疗效。中期评估后, 安慰剂组全部转为治疗组继续接受本品治疗, 直至病情恶化或出现严重不良事件而退出。结果显示, 本品完全缓解率(CR)为1.3%($n=3$), 部分缓解率(PR)为33.3%($n=75$), 总体缓解率(ORR)为34.7%; 既往未经治疗或接受过治疗的患者, 完全缓解率相似, 分别为34%和37%。本品疾病稳定(SD)率为44.9%($n=101$), 中位缓解期为68周,

中位无进展生存期(PFS)为52周,其中,患病1年以上和1年之内的无进展生存期有显著差异,分别为56周和28周($P=0.001$); ECOG行为评分为0和1的患者无进展生存期也有显著差异,分别为59周和28周($P=0.002$)。另外,195例患者治疗后,肿瘤范围缩小。10.7%($n=24$)的患者因疾病进展退出试验。

另一项在中国进行的Ⅱ期临床试验^[10],纳入14例肾透明细胞癌患者,平均年龄62岁。所有患者均行肾癌根治术,术后有过细胞因子治疗仍明确进展11例,术后无任何治疗有明确进展3例。ECOG评分中0分10例,1分2例。患者按照2:1随机分为治疗组($n=10$)和安慰剂组($n=4$),分别口服本品(800 mg, qd)或安慰剂。每3~4周门诊复查血常规和肝肾功能等,根据WHO的实体肿瘤疗效评估标准(RECIST)进行疗效评估。评价指标主要包括完全缓解、部分缓解、病情稳定、疾病进展(PD),其他指标还包括可测量病灶的缩小比例。结果显示,13例患者在12周后按计划完成评估,另有1例安慰剂组患者在10周出现脑转移。治疗12周后,治疗组和安慰剂组的完全缓解均为0,部分缓解率分别为60%和0,病情稳定率分别为40%和25%,疾病进展率分别为0和75%,肿瘤控制率分别为100%和25%。通过计算服药前后对可测量病灶的CT测量结果发现:治疗组平均缩小27.6%,而安慰剂组则平均增加了2.8%($P<0.01$)。

一项随机、对照的Ⅱ期临床试验^[11],纳入225例乳腺癌患者,患者按1:1:1的比例随机分组:治疗组(800 mg, qd, $n=74$)、对照组(拉帕替尼1500 mg, qd, $n=78$)组及联合治疗组(拉帕替尼1000 mg + 帕唑帕尼400 mg, qd或拉帕替尼1500 mg + 帕唑帕尼800 mg, qd, $n=73$)。治疗持续到疾病进展或因不良事件而退出。主要的研究终点为无进展生存期,其他研究终点包括总生存数(OS),总体缓解率 and 安全性。结果显示,治疗组和对照组中位无进展生存期分别为18.1周和17.1周($P=0.013$),中位总生存期分别为50.7周和39.1周($P=0.045$);完全缓解率均为1%,部分缓解率分别为8%和4%,6个月疾病稳定率分别为43%和44%,疾病进展率分别为31%和38%,总缓解率分别为9%和5%。

4.2 Ⅲ期临床研究 一项多中心、随机、双盲的安慰剂对照Ⅲ期临床试验证实了帕唑帕尼治疗进行性肾细胞癌的疗效和安全性^[12]。该试验自2006年4

月-2007年4月从欧洲、亚洲、南美、北非、澳大利亚和新西兰的80个中心选出435例局部进展和(或)转移性肾细胞癌患者参加,其中233例(54%)既往未接受过治疗,其余202例(46%)曾接受过一种细胞因子的治疗。所有患者的肿瘤组织学类型为透明细胞癌(90%),或主要是透明细胞癌(10%),且帕唑帕尼和安慰剂两组中已经肾切除术的患者比例相似(分别为89%和88%)。患者经随机分组(2:1)后分别口服本品(800 mg, qd, 饭前1h或饭后2h服用)或安慰剂;研究的主要终点为疾病无进展存活期,第二终点包括总存活数、客观缓解率(全部缓解和部分缓解)、缓解时间及安全性。结果显示,整体研究对象中,与安慰剂组相比,治疗组无进展生存期显著延长,其中治疗组与安慰剂组中位无进展生存期分别为9.2个月和4.2个月($P<0.0001$),以前未经治疗患者的中位无进展生存期分别为11.1个月和2.8个月($P<0.0001$),以前接受过治疗患者的中位无进展生存期分别为7.4个月和4.2个月($P<0.001$)。与安慰剂组相比,无论患者斯隆-凯特林(MSKCC)风险分组情况、性别、年龄、ECOG状态评分等,治疗组无进展生存期均有显著延长($P<0.001$)。另外,治疗组与安慰剂组客观缓解率也有显著差异,分别为30%和3%($P<0.001$);既往未接受过治疗的患者,治疗组与安慰剂组客观缓解率分别为32%和4%($P<0.001$);既往接受过治疗的患者,治疗组与安慰剂组客观缓解率分别为29%和3%($P<0.001$)。治疗组中位缓解期为58.7周。

5 药物相互作用

本品主要经CYP3A4代谢^[13]。CYP3A4的强抑制剂(如酮康唑、克拉霉素、利托那韦)可使本品血药浓度升高,应避免合用,并且服药期间应尽量避免饮用西柚汁。强CYP3A4诱导剂(如利福平)可降低本品的血药浓度,因而也应避免合用。

体外研究表明,帕唑帕尼抑制UGT1A1和OAT1B1,因此由这些酶介导代谢的药物与本品合用时血药浓度可能会升高。凡通过CYP3A4, CYP2D6或CYP2C8代谢的、治疗窗窄的药物,不推荐与本品同时使用,因为同时服用可能会抑制这些药物的代谢,并可能造成严重不良事件。

一项Ⅰ期临床试验研究了帕唑帕尼对紫杉醇或紫杉醇与卡铂合用的安全性与药动学特征的影响,结果表明,紫杉醇的平均AUC增加了45%, C_{max} 升高了40%。

De Jonge 等^[14]进行了多个剂量的帕唑帕尼与拉帕替尼合用的相互作用研究,发现拉帕替尼(750~1500 mg)可使本品的血药浓度升高,但拉帕替尼的血药浓度不受帕唑帕尼的影响。

6 安全性

Hurwitz 等^[7]进行了 63 例患者参与的多中心 I 期临床研究,结果显示,本品发生率最高的药物相关性不良事件为高血压、腹泻、脱发和恶心,通常为 1~2 级,而高血压多为 3 级。对 58 例患者采集了 22 d 血压数据,其中 17 例(29%)出现 3 级药物相关的高血压,36 例(62%)血压较基线值上升 15 mmHg。所有患者出现的高血压均通过口服给药得到控制,未出现高血压危象。其他 3 级药物相关性不良事件还包括蛋白尿($n=2$)、腹泻($n=3$)、恶心($n=1$)、疲倦($n=1$)、AST 升高($n=1$)、锥体外系失调($n=1$)、静脉血栓($n=1$)和肿瘤出血($n=1$)。这些不良事件均通过适当的治疗和降低给药量而缓解。20 例(32%)出现脱发,并偶伴皮肤色素缺失。未见 4 级血液学不良事件,3 级淋巴细胞减少(21%)和中性粒细胞减少(3%)发生率较低。

一项 586 例患者参与的临床试验结果显示,本品最常见的不良反应($\geq 20\%$)包括腹泻、高血压、头发颜色改变、恶心、疲劳、食欲减退和呕吐^[13]。潜在的严重的不良反应包括:肝细胞毒性、QT 间期延长和尖端扭转型室性心动过速、有出血性事件发生、动脉血栓形成、胃肠穿孔、瘘管。

一项 225 例患者参加 II 期临床试验显示^[9,15]: 本品最常见的不良反应($> 30\%$)有腹泻、高血压、恶心和疲劳,10% 的患者发生手足综合征。血液学毒性包括 3~4 级中性粒细胞减少症(3%)和淋巴细胞减少症(3%),15% 患者因药物不良反应终止试验。

另一项在 299 例肾细胞癌患者中进行的随机、双盲、对照的临床试验结果显示,本品常见不良反应包括腹泻(52%)、高血压(40%)、头发颜色改变(38%)、恶心(26%)、食欲减退(22%)、呕吐(21%)、疲劳(19%)、乏力(14%)、腹痛(11%)、头痛(10%)。试验期间,因不良事件而中断治疗和减量的患者分别为 42% 和 36%。

综上所述,帕唑帕尼为一种多酪氨酸激酶抑制剂,具有较强的抗肿瘤活性,在临床上用于肾细胞癌的治疗。本品在其他癌症领域的应用,如 EGFR-2 进行性乳癌、复发或顽固性软组织肉瘤和 I~II 期

的非小细胞肺癌等,目前正在进行研究。另外,本品上市后的临床试验也正在持续进行中,其上市为肾细胞癌的治疗提供了一种新的选择。

[参考文献]

- [1] DIAZ JJ, MORA LB, HAKAM A. The Mainz Classification of renal cell tumors [J]. *Cancer Control*, 1999, 6(6): 571-579.
- [2] NELSON EC, EVANS CP, LARA PN JR. Renal cell carcinoma: current status and emerging therapies [J]. *Cancer Treat Rev*, 2007, 33(3): 299-313.
- [3] FERRARA N, HENZEL WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparinbinding growth factor specific for vascular endothelial cells [J]. *Biophys Res Commun*, 1989, 161(2): 851-858.
- [4] HORNIG C, ESCOBEDO JA. Soluble VEGF receptors [J]. *Angiogenesis*, 1999, 3(1): 33-39.
- [5] HAMBERG P. (Pre-) clinical pharmacology and activity of pazopanib, a novel multikinase angiogenesis inhibitor [J]. *Oncologist*, 2010, 15(6): 539-547.
- [6] Pazopanib [EB/OL]. [2011-03-08]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/0224651bl.pdf.
- [7] HURWITZ HI, DOWLATI A, SAINI S, et al. Phase I trial of pazopanib (GW786034), an oral multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with advanced cancer: results of safety, pharmacokinetics, and clinical activity [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(12): 4220-4227.
- [8] BUKOWSKI RM. Pazopanib: a multikinase inhibitor with activity in advanced renal cell carcinoma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010, 10(5): 635-645.
- [9] HUTSON TE, DAVIS ID, MACHIELS JP, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3): 475-480.
- [10] 祖强,洪宝发,符伟军,等. 分子靶向药物 Pazopanib 治疗转移性肾癌的效果观察 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2008, 13(4): 258-260.
- [11] MONK BJ, MAS LOPEZ L, ZZRBA JJ, et al. Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(22): 3562-3569.
- [12] STERNBERG CN, DAVIS ID, MARDIAK J. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 1061-1068.
- [13] LAPLANT KD. Pazopanib: an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor for use in renal cell carcinoma [J]. *Ann Pharmacother*, 2010, 44(6): 1054-1060.
- [14] DE JONGE M, SAVAGE S, VERWEIJ J, et al. A phase I open-label study of the safety and pharmacokinetics of pazopanib and lapatinib administered concurrently [abstract 3088] [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2006, 24(18s): 142.
- [15] SONPAVDE G, HUTSON TE, STERNBERG CN. Pazopanib, a potent orally administered small molecule multitargeted tyrosine kinase inhibitor for renal cell carcinoma [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2008, 17(2): 253-261.

编辑:王宇梅/接受日期:2011-04-11