

• 上市新药 •

Nintedanib: 抗癌、抗肺纤维化的三联血管激酶抑制剂

邵文, 崔艳丽, 肖桂芝

天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘要: 血管生成被认为是癌症治疗的潜在靶向机制, 血管内皮生长因子 (VEGF)、血小板源生长因子 (PDGF)、纤维母细胞生长因子 (FGF) 均为与血管生成相关的多能生长因子。勃林格殷格翰公司开发的新药 nintedanib, 2014 年 10 月被 FDA 批准上市。其作为一种作用于 VEGFR、PDGFR、FGFR 的小分子三联血管激酶抑制剂, 用于治疗特发性肺纤维化 (IPF), 肝衰竭和癌症, 包括转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)、卵巢癌、前列腺癌和结肠癌、肾细胞癌等, 在临床前研究中表现出独特药理作用, 在一系列临床研究中显示出良好的治疗前景, 且安全性及耐受性均较好。

关键词: nintedanib; 血管内皮生长因子; 血小板源生长因子; 纤维母细胞生长因子; 肺纤维化; 抗癌

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2015) 01-0105-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.01.020

Nintedanib: A triple angiokinase inhibitor for antitumor and anti-idiopathic pulmonary fibrosis

TAI Wen, CUI Yan-li, XIAO Gui-zhi

Center of Drug Informatics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Angiogenesis is considered to be a potential targeting mechanism for cancer treatment, and vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF), and fibroblast growth factor (FGF) are pluripotent growth factors associated with angiogenesis. Boehringer Ingelheim Corp developed a new drug nintedanib as a triple angiokinase inhibitor targeting at VEGF, PDGF, and FGF, which was approved by FDA in October 2014 and could be used to treat idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), hepatic failure, and cancers including non-small-cell lung carcinoma (NSCLC), colon cancer, ovarian cancer, prostate cancer, renal cell carcinoma, etc. Nintedanib shows the unique pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics in preclinical models. And it shows a good prospect in a series of clinical studies with good safety and tolerability.

Key words: nintedanib; vascular endothelial growth factor; platelet-derived growth factor; fibroblast growth factor; idiopathic pulmonary fibrosis; antitumor

Nintedanib (BIBF-1120、BIBF-1120 ES、Vargatef) 是一种三联血管激酶抑制剂, 可以阻止前血管生成受体酪氨酸激酶, 在临床前研究中表现出独特的药理作用和药动特性^[1]。2014 年 10 月, 美国 FDA 批准了该药用于治疗特发性肺纤维化 (IPF), 并于 10 月底在美国上市。该药在一系列临床研究中显示出良好的治疗前景, 且安全性及耐受性均较好。就 nintedanib 的基础药学及临床评价做一简述, 包括药理学研究、临床研究、安全性等。

1 药物概况

通用名: nintedanib

商品名: OFEV®

化学名: methyl(3Z)-3-{{[4-{methyl[(4-methyl-piperazin-1-yl)acetyl]amino}phenyl]amino}(phenyl)methylidene}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-6-carboxylate

分子式: C₃₁H₃₃N₅O₄, 结构式: 见图 1

CAS: 656247-17-5 (nintedanib)、656247-18-6 (nintedanib 乙烷磺酸盐)

相对分子质量: 539.62

适应症: 特发性肺纤维化 (IPF)、非小细胞肺癌、肝细胞癌 (HCC)、胰腺癌等

给药途径: 口服

收稿日期: 2014-12-12

作者简介: 邵文, 药理学硕士, 主要从事医药信息研究工作。Tel: (022)23006901 E-mail: taiw@tjpr.com

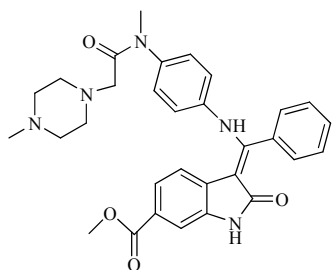


Fig. 1 Structure of nintedanib

Nintedanib 是一种三联血管激酶抑制剂，可以

最初的临床前测试主要集中于 nintedanib 对 VEGFR、PDGFR 和 FGFR 的三联激酶选择性。在啮齿类动物激酶活性测试中, nintedanib 能抑制人体特定的激酶, 包括 VEGFR 的三种亚型, 半数抑制量 (IC_{50}) 为 13~34 nmol/L, PDGFR 的 α 和 β 亚型 IC_{50} 分别为 59、65 nmol/L, FGFR-1, -2, -3 亚型的 IC_{50} 分别为 69、37、108 nmol/L。Nintedanib 也能抑制 Flt3, IC_{50} 为 26 nmol/L, 其突变能够导致急性髓系白血病的发展。Src 家族成员 (Src、Lyn、Lck) 也被抑制, 而受体酪氨酸激酶 EGF, HER2, Ins, IGF-1 或细胞周期激酶 CDK1、2、4 在低于 1 000 nmol/L 浓度下不被抑制^[11]。

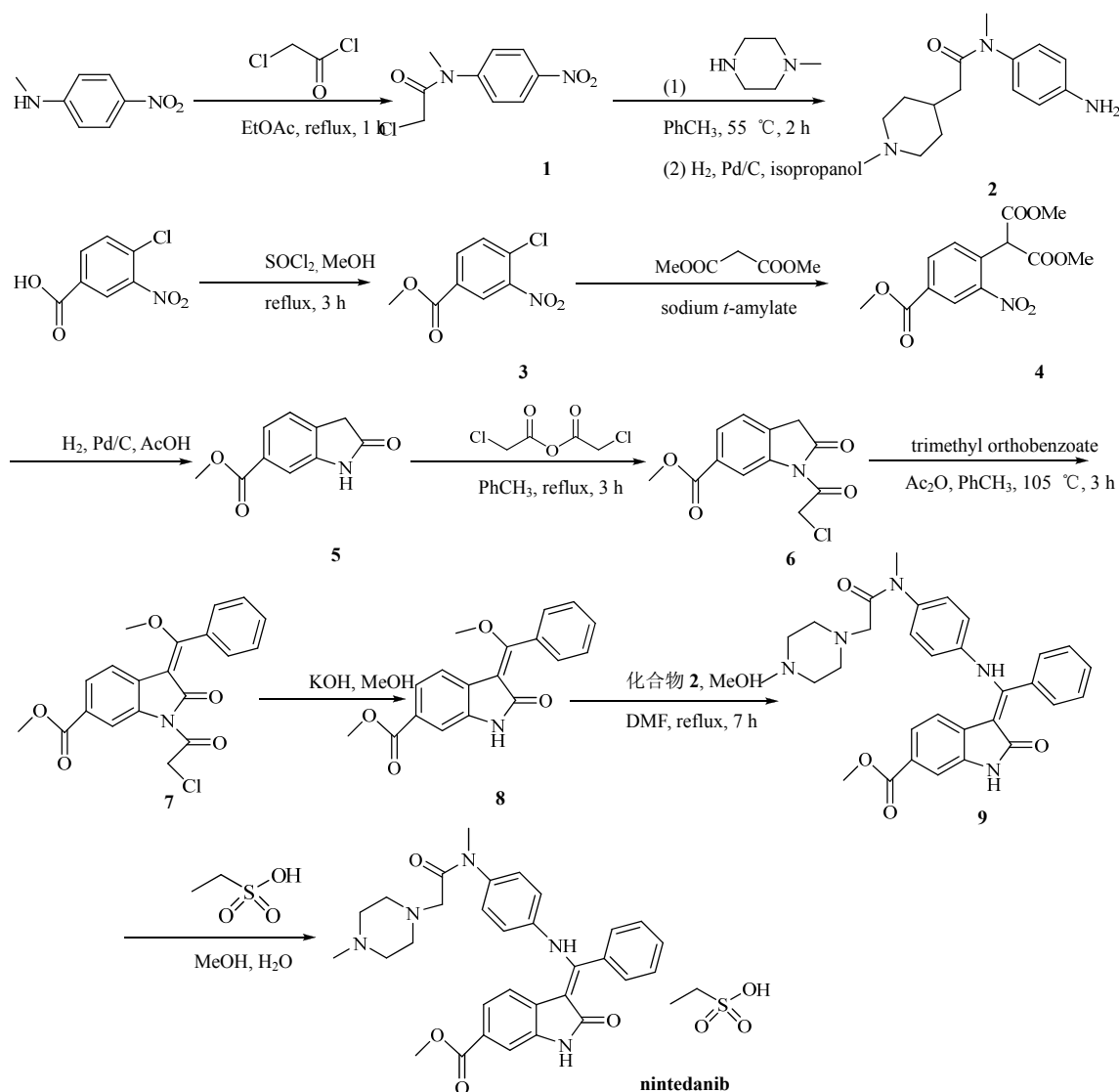


图 2 Nintedanib 的合成路线
Fig. 2 Synthetic route of nintedanib

Nintedanib 在与 VEGF 一同培养时,对 HUVECs 和人微血管内皮细胞的增殖和凋亡均表现出显著的抑制作用。对 VEGFR 的抑制作用能持续至少 32 h, 且首先抑制 MAPK 和 Akt 细胞信号通路的磷酸化。nintedanib 也能将 HUVECs 的凋亡率从 2%(对照组) 提高到 28%。另外 nintedanib 抑制牛视网膜周细胞的增殖,半数有效浓度 (EC_{50}) 为 79 nmol/L, 牛视网膜周细胞对血管成熟和稳定表达 PDGFRs, 以及 PDGF 刺激的人脐动脉平滑肌细胞 (HUASMCs) 增殖具有重要作用 (EC_{50} =69 nmol/L)。另外,裂解的 caspase 3 水平也在 FGF 刺激的给予 nintedanib 的 HUASMCs 中被上调,在 FGF 和 PDGF 诱导的 HUASMC 增殖中,MAPK 活性在 nintedanib 浓度为 100~300 nmol/L 时被抑制。当用不表达 VEGFR、

FGFR 或 PDGFR 的人上皮癌细胞系 (如 FaDu、Calu6、HeLa) 作为对照时,浓度为 3~500 nmol/L 的 nintedanib 不表现出抑制作用^[10]。

Nintedanib 与紫杉醇联用在 VEGF 刺激的 HUVEC 中对肿瘤增殖和诱导细胞凋亡具有叠加作用 (抑制率与单独治疗相比提高 3~5 倍,细胞凋亡率与单独治疗相比提高 2 倍)。这种次优剂量下的联用治疗也在 HUVEC 和人大细胞肺癌细胞 (NCI-H460) 中表现出对细胞增殖的协同作用^[11]。在将 nintedanib (25 mg/kg, ig, 2 次/d) 与多烯紫杉醇 (7.5 mg/kg, iv, 每周 1 次) 和培美曲塞 (100 或 150 mg/kg, ip 给药 5 d) 联用应用于小鼠 NCI-H460 和人肺移行性癌细胞 (Calu6) 异种移植模型的研究中,也观察到联用治疗较单独治疗对降

低肿瘤血管密度和促进细胞凋亡有叠加效应^[12-13]。

Nintedanib 在肝细胞癌中的体外抗肿瘤作用在集中肝癌细胞系 (HLE、HLF、HepG2、Huh7) 中被检测, 体内抗肿瘤作用使用小鼠模型。Nintedanib 显示出较差的体外生长抑制活性, IC_{50} 值为 2~10 mmol/L, 但在 ig 50 mg/(kg·d), 用药 2 周对 HepG2 肿瘤体内生长表现出显著抑制作用。

Nintedanib 的抗血管生成和抗增殖作用在动物移植瘤模型中被评价, 在荷人头颈鳞状细胞癌 (FaDu) 小鼠体内, ig 给药 nintedanib 50 或 100 mg/kg, 1 次/d, 给药超过 20 d, 与对照组相比能显著抑制肿瘤生长。类似的抑制作用还表现在其他的人移植瘤体内模型, 如肾细胞癌 Caki1、结肠直肠癌 HT29、卵巢 SKOV3、非小细胞肺癌 Calu6 和前列腺癌 PAC120^[11, 14]。

4.2 药动学

Nintedanib 的药动学性质在健康受试志愿者、IPF 患者以及癌症患者中类似, 呈线性。剂量比例由 nintedanib 的暴露剂量升高来显示 (剂量范围为 50~450 mg 1 次/d 和 150~300 mg 2 次/d)。多次给药在 IPF 患者中的药物积累浓度为药时曲线下面积 (AUC) 的 1.76 倍。给药 1 周之内得到稳态血药浓度。1 年以上的 nintedanib 谷浓度仍稳定。Nintedanib 的药动学个体差异为中到高级 (标准药动学参数的变动系数为 30%~70%), 或低到中级 (标准药动学参数的变动系数低于 40%)。

5 临床评价

5.1 I 期临床

I 期临床试验表明, 在 61 名晚期实体肿瘤患者中, 25 名接受 nintedanib 给药 1 次/d, 36 名接受 2 次/d, 28 d 为 1 疗程结束后, 停止给药 1 周。在疾病无进展情况下可进行后续疗程。Nintedanib 引起 1 例肾细胞癌患者完全应答, 1 例肾细胞癌和 1 例结肠癌患者部分应答。对 42 名患者进行 DCE-MRI 检查, 其中 55% 的目标病变肿瘤血流量减少。在 30 名晚期结肠癌患者的亚组分析中, 50% 的患者经过 2 个疗程治疗, 1 次/d 和 2 次/d 给药的平均进展时间分别为 65、107 d。DCE-MRI 分析表明在 21 名患者中有 15 名的目标病变肿瘤的血流和渗透性下降了 40%。

I 期临床试验表明, 在 22 名晚期妇科恶性肿瘤患者中, 口服给予 nintedanib (100、150、200 或 250 mg, 2 次/d) 联合口服多烯紫杉醇 (100、150、200 或 250 mg, 2 次/d) 和 iv 卡铂 (AUC 5 min·mg/mL, 每 3 周给药 1 次) 治疗, 7 名患者发生响应, 其中 1 名卵巢癌患者完全响应, 4 名卵巢癌患者 (2 名 150 mg, 2 名 200 mg) 部分响应。对生物标志物癌抗原 CA125 的检测表明 10 名被评价卵巢癌患者具有响

应, 其中 9 名持续到试验结束。在 5 名疾病进展患者中, 无进展时间为 177~182 d^[15-16]。

5.2 II 期临床

在随机双盲多中心 II 期临床试验中, nintedanib 治疗 74 名接受过一或二线化疗的晚期或转移性 NSCLC 患者。主要测试指标为无进展生存率和实体瘤的疗效评价标准 (RECIST), 每 6 周检测 1 次。次要测试指标包括整体生存率。在 73 名患者的数据中, 中位无进展生存率为 1.6 个月, 各治疗组之间无显著差别, 总生存率为 5.5 个月, 无目标肿瘤响应的稳定疾病率为 48%。在 57 例 ECOG 表现为 0 (活动能力完全正常, 与起病前活动能力无任何差异) 或 1 (能自由走动及从事轻体力活动, 包括一般家务或办公室工作, 但不能从事较重的体力活动) 的患者中, 无进展生存率为 2.9 个月, 总生存率为 9.5 个月, 稳定疾病率为 59%^[17]。

一项 II 期随机双盲安慰剂对照平行临床试验用来评价口服 nintedanib 250 mg、2 次/d 治疗 84 例复发卵巢癌化疗后病人连续 9 个月的效果。合格的患者必须对化疗有部分或完整响应 (根据 RECIST 标准), 或表现出 CA125 确认下降至少 50%。Nintedanib 和安慰剂的 9 个月的无进展生存率分别为 15.6% 和 2.9%。给予 nintedanib 患者的进展中位时间为 4.8 个月, 安慰剂组患者进展中位时间为 2.8 个月^[18]。

5.3 III 期临床

两项 III 期随机双盲安慰剂对照平行临床试验 (预期 $n=1\ 300$) 用来评价 nintedanib 与标准化疗联用对晚期 NSCLC 患者 (IIIB/IV 期、ECOG 为 0 或 1) 的疗效。第一项 (NCT00805194) 研究比较了 nintedanib 与多烯紫杉醇联用和安慰剂与多烯紫杉醇联用的疗效。第二项 (NCT00806819) 研究比较了 nintedanib 与培美曲塞联用和等剂量安慰剂与培美曲塞联用的疗效。两项试验的主要测试指标均为超过 6 个月的无进展生存率, 次要测试指标为 12 个月以上的总生存率、肿瘤响应、生存质量、安全性以及药动学。

另外一项随机双盲安慰剂对照平行 III 期临床试验 (NCT01015118) 用来评价 nintedanib 与多烯紫杉醇和卡铂联用治疗卵巢癌的疗效, 预期招募到 1 300 名患者。主要测试超过 41 个月的无进展生存率, 以及总生存率、肿瘤标志物进展时间、目标响应等, 预计于 2016 年 6 月完成。

6 安全性

在一项对 30 名结肠癌患者的临床试验中, 14 名患者 1 次/d, 16 名患者 2 次/d 给予 nintedanib, 最常见的药物相关不良反应是恶心、呕吐和腹泻, 大部分药物相关不良反应 (包括全部的胃肠道反应) 在强度上为 CTC 1 级 (轻度) 或 2 级 (中度), 大

多数不良反应发生在第一个治疗阶段。大于 CTC 3 级（重度）的不良反应在 3 例患者中出现，均为接受 2 次/d 给药。2 名患者表现为 CTC1 级的高血压反应，没有相关死亡报道。

在 14 名 1 次/d 给药患者中，有 4 名丙氨酸氨基转移酶（ALT）和/或天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高，≥CTC 3 级，而在 16 名 2 次/d 给药患者中没有 >CTC 2 级的 ALT/AST 升高。在 2 次/d 给药患者中，肝酶的升高主要表现在第一个给药阶段。两组给药组均未观察到胆红素和碱性磷酸酶的升高^[19]。

7 结语

包括抗 VEGF 单克隆抗体在内的抗血管生成治疗方法目前已被 FDA 批准用于治疗肺癌、结肠癌、肾癌、甲状腺癌、脑癌以及其他实体瘤等。然而在许多情况下这类药物的临床使用由于各种原因受到限制，如药物毒性较大、缺乏预测生物标志物、临床收益有限等。这些因素可能与内在或逃避抗性相关。逃避抗性可能由缺氧造成的上皮细胞-间充质转化（EMT）驱使表型变化引起，成为有效的抗血管治疗的结果之一。一种三联血管生成抑制剂 nintedanib 可抑制 VEGFR、PDGFR、FGFR，减缓原发性肿瘤生长和转移，降低微血管密度和成纤维细胞活化，诱导缺氧。这些效果可能与其多靶点性质有关。同时现有数据表明，nintedanib 能够被良好耐受，安全性较好，针对疾病包括癌症以及其他难以治疗的慢性病，目前仍在进行中的广泛的临床试验预期取得较好的治疗效果。目前该药已被 FDA、EMA 批准在美国及欧洲上市，用于治疗特发性肺纤维化、非小细胞肺癌等疾病，具有广泛的市场前景。

参考文献

- [1] Cenik B K, Ostapoff K T, Gerber D E, *et al.* BIBF 1120 (Nintedanib), a triple angiokinase inhibitor, induces hypoxia but not EMT and blocks progression of preclinical models of lung and pancreatic cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(6): 992-1001.
- [2] Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8: 592-603.
- [3] Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, *et al.* Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111: 1287-1295.
- [4] Erber R, Thurnher A, Katsen A D, *et al.* Combined inhibition of VEGF and PDGF signaling enforces tumor vessel regression by interfering with pericyte-mediated endothelial cell survival mechanisms[J]. *FASEB J*, 2004, 18: 338-340.
- [5] Casanovas O, Hicklin D J, Bergers G, *et al.* Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors [J]. *Cancer Cell*, 2005, 8: 299-309.
- [6] Joseph M, Pilewski M J, Liu L X, *et al.* Insulin-like growth factor binding proteins 3 and 5 are overexpressed in idiopathic pulmonary fibrosis and contribute to extracellular matrix deposition [J]. *Am J Pathol*, 2005, 166(2): 399-407.
- [7] Hilberg F, Roth G J, Krssak M, *et al.* BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy [J]. *Cancer Res*, 2008, 68: 4774-4782.
- [8] Roth G J, Heckel A, Colbatzky F, *et al.* Design, synthesis, and evaluation of indolinones as triple angiokinase inhibitors and the discovery of a highly specific 6-methoxycarbonylsubstituted indolinone (BIBF 1120) [J]. *J Med Chem*, 2009, 52: 4466-4480.
- [9] Richeldi L, Costabel U, Selman M, *et al.* Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1079-1087.
- [10] Merten J, Linz G, Schnaubelt J, *et al.* Process for the preparation of (Z)-3-[1-[4-[N-[(4-methylpiperazin-1-yl)methylcarbonyl]-N-methylamino]anilino]-1-phenylmethylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone [P]. WO: 2009071523, 2008-12-02.
- [11] Hilberg F, Roth G J, Krssak M, *et al.* BIBF 1120: Triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(12): 4774-4782.
- [12] Hilberg F, Brandstetter I. Efficacy of bibf 1120, a potent triple angiokinase inhibitor, in models of human non-small cell lung cancer is augmented by chemotherapy [J]. *J Thoracic Oncol*, 2007, 2(8): S380.
- [13] Hilberg F, Brandstetter I, Roth G J. *In vitro* and *in vivo* efficacy of BIBF 1120, a small molecule triple angiokinase inhibitor [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(23 suppl): A 19.
- [14] Roth G J, Heckel A, Colbatzky F, *et al.* Design, synthesis, and evaluation of indolinones as triple angiokinase inhibitors and the discovery of a highly specific 6-Methoxycarbonyl-Substituted Indolinone (BIBF 1120) [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(14): 4466-4480.
- [15] Harter P, Huober J, Pfisterer J, *et al.* A phase I dose escalation and pharmacokinetic study of BIBF 1120 in combination with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gynecological malignancies [J]. *Am Soc Clin Oncol*, 2007, 43(3): 3561.
- [16] Du Bois A, Huober J, Stopfer P, *et al.* A phase I open-label dose-escalation study of oral BIBF 1120 combined with standard paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gynecological malignancies [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(2): 370-375.
- [17] Von Pawel J, Kaiser R, Eschbach C, *et al.* A double blind phase II study of BIBF 1,120 in patients suffering from relapsed advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Am Soc Clin Oncol*, 2007, 43(3): 7635.
- [18] Ledermann J A, Rustin G J, Hackshaw A, *et al.* A randomized phase II placebocontrolled trial using maintenance therapy to evaluate the vascular targeting agent BIBF 1120 following treatment of relapsed ovarian cancer (OC) [C]. Orlando: American Society Clinical Oncology Annual Meeting, 2009-06-01: 5501.
- [19] Mross K, Büchert M, Frost A, *et al.* Vascular effects, efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced, refractory colorectal cancer: a prospective phase I subanalysis [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 510-519.