

• 未来药物 •

Tivantinib

田 红, 肖桂芝, 于 鹏, 陈常青

天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘 要: c-Met 在很多肿瘤中过度表达, 并在控制多信号转导途径 (包括肿瘤生长和转移) 中发挥重要作用。Tivantinib 是一个口服有效的小分子 c-Met 受体酪氨酸激酶抑制剂, 为新型的靶向抗肿瘤药, 由美国 ArQule 公司、日本 Daiichi 和 Kyowa Hakko Kirin 公司联合开发, 用于治疗多种癌症。目前, 本品正在进行的临床研究涉及的肿瘤种类主要有小眼转录因子 (microphthalmia transcription factor, MiT) 型肿瘤、非小细胞肺癌、结肠直肠癌、胃癌、肝细胞癌、胰腺癌、生殖细胞癌和实体瘤等。Tivantinib 显示出抗肿瘤谱广、疗效确切、不良反应较轻、患者耐受性好等特点。

关键词: Tivantinib; ARQ-197; c-Met 受体酪氨酸激酶抑制剂; 靶向药物; 抗肿瘤; 临床研究

中图分类号: R97 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2011)03-0240-04

Tivantinib

TIAN Hong, XIAO Gui-zhi, YU Peng, CHEN Chang-qing

Centre of Pharmaceutical Information, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: c-Met is overexpressed in many tumors, and plays key roles in controlling multiple signal transduction pathways involved in tumour growth and metastasis. Tivantinib is an orally available, small molecule inhibitor of the c-Met receptor tyrosine kinase under development by ArQule, in collaboration with Daiichi Sankyo and Kyowa Hakko Kirin for the treatment of many types of cancer. Clinical development is underway for the treatment of microphthalmia transcription factor (MiT) tumours, non-small cell lung cancer, colorectal cancer, gastric cancer, hepatocellular carcinoma, pancreatic cancer, germ cell cancer, and solid tumours as well. MiT tumours include clear cell sarcoma, alveolar soft part sarcoma, and translocation-associated renal cell carcinoma. In clinical trials to date. Tivantinib indicates the characteristics with broad-spectrum anti-tumor, curative effect, less adverse reactions well tolerated in patients, etc.

Key words: Tivantinib; ARQ-197; inhibitor of the c-Met receptor tyrosine kinase; target drugs; antitumor; clinic study

1 药物概况

通用名: Tivantinib

化学名: (3*R*,4*R*)-3-(5,6-二氢-4*H*-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-1-基)-4-(1*H*-吡啶-3-基)吡咯烷-2,5-二酮

别名: ARQ-197, 650 series, ArQule, ARQ-650RP, ARQ-707, CSP 抑制剂, ArQule

CAS 号: 1000873-98-2

分子式: C₂₃H₁₉N₃O₂

相对分子质量: 369.42

原研公司: 美国 ArQule 公司

药理分类: c-Met 受体酪氨酸激酶抑制剂

适应症: 非小细胞肺癌、胃肠癌 (III 期临床); 肾癌、胰腺癌、结肠直肠癌、睾丸癌、肉瘤及软组织肉瘤 (II 期临床); 前列腺癌、甲状腺癌、卵巢癌、

膀胱癌、小细胞肺癌、肝癌、黑素瘤、乳腺癌、头颈癌、鳞状上皮细胞癌、口腔癌及神经内分泌肿瘤 (I 期临床)

结构见图 1。

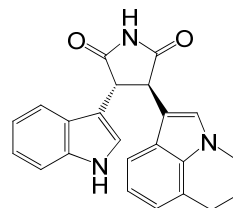


图 1 Tivantinib 的结构

Fig. 1 Chemical structure of Tivantinib

2 相关背景

相关研究资料显示, 全世界每年新发肿瘤患者约 1 100 万, 因肿瘤死亡者约 770 万, 现有肿瘤患

收稿日期: 2011-05-09

作者简介: 田 红 (1974—), 女, 助理研究员, 主要从事抗肿瘤药物的信息研究。Tel: (022)23006868 E-mail: tianh@tjipr.com

者约 1 500 万。我国每年新发肿瘤患者约 220 万,因肿瘤死亡患者为 160 万,现有肿瘤患者为 310 万。近 20 年来,我国肿瘤死亡率上升了 29.42%,因肿瘤死亡人数占城乡居民总死亡人数的 24%,即我国每 4 个死亡者中就约有 1 个死于肿瘤^[1]。

在发达及发展中国家,肺癌是癌症患者死亡的主要原因。肺癌患者中 80%~85%系非小细胞肺癌,且多数患者在初次诊断时已处于晚期(IIIb/IV期),失去手术机会,因此内科治疗便成为其重要的治疗手段。对于大多数晚期非小细胞肺癌患者,一线标准化疗为 4~6 个周期的铂类与第三代细胞毒性药物联合给药,有效率仅为 20%~30%,从而使分子靶向药物脱颖而出,成为非小细胞肺癌内科治疗的新热点。分子靶向药物因具有较好的安全性和耐受性,作为晚期非小细胞肺癌维持治疗用药令人期待^[2]。目前全球批准上市的用于非小细胞肺癌的靶向药物包括吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)和贝伐单抗(bevacizumab)^[3]。

胃癌和肠癌是我国恶性肿瘤中的常见病、多发病,大多数患者在就诊时就已处于中晚期。近 30 年来我国结肠、直肠癌的发病率和死亡率呈明显升高趋势,已居恶性肿瘤的发病率和死亡率的第 5 位。近年来靶向治疗胃肠癌取得了很好的疗效。目前在全球批准上市的用于胃肠癌的靶向药物分为单克隆抗体和小分子化合物两类,共有 5 个品种,分别为贝伐单抗、西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)和舒尼替尼(sunitinib)^[4-5]。

蛋白激酶属于蛋白酶中的一个庞大家庭,在细胞内和细胞间信号转导过程中起重要作用,这些信号转导过程是通过催化蛋白质磷酸化实现的。蛋白激酶主要包括丝氨酸/苏氨酸激酶和酪氨酸激酶,其中酪氨酸激酶主要与信号通路的传导有关,是细胞信号转导机制的核心。蛋白激酶由于突变或重排,可引起信号转导过程障碍或异常,导致细胞生长、分化、代谢和生物学行为异常,进而引发肿瘤。研究表明,近 80%的致癌基因都含有酪氨酸激酶编码。c-Met 属于受体酪氨酸激酶,是细胞表面的一种肝细胞生长因子(HGF)受体,也是一种多效性细胞因子,起转递预迁移(pro-migratory)、抗细胞凋亡和促有丝分裂信号的作用。在多种人类癌症中,c-Met 经受体过量表达、放大、突变、配体依赖自分泌/旁分泌循环(autocrine/paracrine loop)等方式

而被活化,这些生物化学指标和基因的异常与癌症的预后和癌细胞抵抗化疗药物有直接关系。临床前研究提示,靶向作用于异常 c-Met 信号通路,有助于癌症的治疗,因此 c-Met 可作为新的抗癌药物作用靶点。目前已有多种 c-Met 抑制剂类抗癌药候选药物进入 III 期或 III 期临床研究后,其中包括辉瑞公司的克里唑蒂尼(crizotinib),Exelixis 公司的 cabozantinib,ArQule 公司的 Tivantinib,但至今尚无此类药物被批准上市^[6-7]。

Tivantinib 为口服有效的小分子靶向抗肿瘤药,通过抑制靶点酪氨酸激酶、蛋白激酶、c-Met 受体酪氨酸激酶等,以及抑制血管生成,从而达到抗肿瘤的目的。该药物适用于多种肿瘤,目前其适应症非小细胞肺癌和胃肠癌均已进行至 III 期临床,临床疗效确切,是一个值得患者期盼的未来新药。

3 药效学与药动学研究

3.1 药效学研究^[8]

3.1.1 体外研究 一项采用 c-Met 过度表达的耐药非小细胞肺癌细胞株 PC9/MET 的实验表明,本品对 PC9/MET 细胞具有细胞毒活性,并能减少 c-Met 的磷酸化,下调 c-Met 蛋白,而在 mRNA 水平对 c-Met 无影响。其他体外研究表明,本品可浓度相关地减少 c-Met 磷酸化,用药 24 h 后抑制作用达峰值。本品抑制 HGF 诱导的乳突肺腺癌细胞 NCI-H441 中 c-Met 受体激酶的磷酸化;对 c-Met 过度表达的非小细胞肺癌细胞系 A549、恶性胶质瘤和 NCI-H441 细胞株增殖的 IC₅₀ 分别为 0.37、0.45、0.29 μmol/L;对 c-Met 表达的人癌细胞系的增殖,如乳腺癌细胞 MCF-7、结肠癌细胞 Colo205 和 HCT116、非小细胞肺癌细胞 NCI-H1993、黑素瘤细胞 SK-MEL-28、小细胞肺癌 NCI-H446 的 IC₅₀ 分别为 0.3、0.8、0.4、0.1、>30、7.0 μmol/L;对非 c-Met 表达的非小细胞肺癌细胞 NCI-H661 的 IC₅₀ 为 5.4 μmol/L。这些数据表明,本品能特异性地靶向肿瘤的 c-Met,而 c-Met/HGF 是促进肿瘤进展的关键靶点。

3.1.2 体内研究 本品经口给药 200 mg/kg,每周给药 5 d,共给药 4 周,能抑制乳腺癌 MDA-MB-231 移植肿瘤的生长,最大抑制率可达 79%。本品剂量为 200、300 mg/kg 时,对前列腺癌 PC3 模型肿瘤生长抑制率分别为 71.5%、76.5%;对结肠癌 HT29 模型的肿瘤生长抑制率分别为 39%、55%;对胰腺癌 PaCa2 模型的肿瘤生长抑制率可达 60%。对 HT29

细胞鼠模型、PaCa2 和人胃癌 MKN45 细胞 NCr nu/nu 雌性小鼠模型的进一步研究表明, 本品诱导肿瘤细胞死亡的机制是经自身半胱天冬酶依赖性的细胞凋亡途径实现的。

本品还具有抗肿瘤转移作用。将结肠癌细胞植入小鼠体内, 进行肝转移。在未经处理的对照组中, 肝转移发生率为 80%; 而在治疗组, 本品显著减少或阻止肝转移, 肝转移率 < 10%。本品还显著减少小鼠静脉注射 HT29 人结肠癌细胞后发生肺转移。在对人骨癌小鼠转移的模型研究中, 每周灌胃 5 次本品, 每次 30 mg/kg, 连给 14 周, 并与静脉注射紫杉醇 (10 mg/kg, 每周 2 次) 和赋形剂疗效进行比较。结果表明, 赋形剂组和紫杉醇组中 50% 的小鼠发生了癌转移, 而本品治疗组仅 20% 的小鼠发生了癌转移。

3.2 药动学研究

一项由 74 例肾细胞癌、甲状腺癌、肉瘤、非小细胞肺癌、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌等患者参加的 I 期临床试验, 用以评价本品的安全性、最大耐受剂量 (MTD)、推荐剂量和药动学与有效性。在 61 例可评价的患者中, 3 例发生部分应答, 38 例病情稳定, 20 例病情恶化。剂量增至每次 360 mg, 每日 2 次, 仍具有很好的安全性, $C_{\max}$ 为 1 516 ng/mL, AUC 为 8 506 ng·h·mL⁻¹[9]。药动学研究结果显示, CYP2C19 ($t_{1/2}$ =2.8 min)、CYP3A4 ($t_{1/2}$ =16.3 min) 是其主要代谢酶, 本品口服生物利用度大于 20%。一项 I 期临床研究显示, 晚期实体瘤患者服用本品 300 mg (每日 2 次) 时, 平均 $t_{1/2}$ 和清除率分别为 3.9 h、10.5 L/h^[7]。

4 临床研究

4.1 非小细胞肺癌

一项由 167 例晚期、难治性非小细胞肺癌患者参加的双盲、随机 II 期临床结果显示, 本品联合厄洛替尼给药后, 中位无进展生存期 (PFS) 为 16.1 周, 改善了 66%; 厄洛替尼+安慰剂组的 PFS 为 9.7 周。尽管在时序检测 (logrank test) 中 2 组 PFS 无显著的统计学差别, 而当对关键预后因子分布不均进行校正、且对次级效应采用 Cox 回归分析法进行分析时, 2 组间 PFS 显示显著差异。在预先定义的非鳞状细胞癌 ($n=117$) 亚组中, 非鳞状组织学分析显示中位 PFS 改善显著。本品+厄洛替尼组和厄洛替尼+安慰剂组患者中位 PFS 分别为 18.9、9.7 周, 改善了 94%。Cox 回归分析显示, 2 组间差异

显著 ($P<0.05$) [10-11]。

已完成的另一项由 360 例非小细胞肺癌患者参加 I/II 期临床研究, 用于评价本品与厄洛替尼联合给药的安全性、耐受性、药动学、抗肿瘤活性 (第一部分), 并确定一个推荐剂量 (第二部分)。其随机的、安慰剂对照的第二部分试验在 154 例患者中进行, 评价了 PFS、总应答率和总生存期。结果表明, 本品+厄洛替尼的 PFS 为 26.3 周, 单用厄洛替尼为 9.7 周。在意向治疗 (intent to treat) 的人群中, 本品+厄洛替尼的平均 PFS 为 16.1 周, 单用厄洛替尼为 9.7 周^[12]。

4.2 胃肠癌

在一项由具有野生型 KRAS 基因的转移性结肠直肠癌患者参加的、正在进行的 I/II 临床研究 (分两部分) 中, 患者接受 Tivantinib 120 mg+西妥昔单抗 500 mg/m²+伊立替康 180 mg/m² 的治疗。第一部分试验用于评价药物安全性; 第二部分为一项随机、双盲试验, 比较 Tivantinib+西妥昔单抗+伊立替康 (治疗组) 与安慰剂+西妥昔单抗+伊立替康 (安慰剂组) 的疗效。第一终点为 PFS, 第二终点包括 OS、目标应答率 and 安全性。该试验有望于 2013 年 2 月完成。初步结果显示, 治疗组联合给药具有很好的耐受性, 并表现出令人鼓舞的抗肿瘤疗效。一项由 9 例转移性结肠直肠癌患者参加的 I 期临床研究结果表明, 使用本品+伊立替康+西妥昔单抗后, 1 例患者发生完全应答, 2 例发生部分应答, 5 例患者病情稳定^[13]。

4.3 MiT 型肿瘤

一项由 MiT 型肿瘤患者参加的 II 期临床研究的初步结果表明, 28 例可评价的患者中有 1 例发生了部分应答, 总的疾病控制率为 81%^[14]。

4.4 实体瘤

一项由 46 例晚期实体瘤患者参加的 I 期临床研究结果表明, 2 例患者肿瘤缩小达 12.4%, 24 例可评价的患者中有 15 例病情稳定 (持续至 23 周)。另一项由 32 例实体瘤患者参加的 I 期临床研究结果表明, 使用本品+厄洛替尼 (150 mg/d) 治疗, 17 例患者发生可评价的实体瘤应答评价标准 (RECIST) 应答, 1 例发生未经证实的部分应答 (头颈癌), 14 例患者病情稳定 5.9~45.4 周, 8 例 (17.6%) 患者疾病出现进展^[14]。

5 不良反应

一项由 167 例非小细胞肺癌患者参加的 II 期临

床研究,用于评价本品+厄洛替尼的疗效与安全性。结果显示,不良反应包括皮疹、腹泻、疲劳等,且大多数不良反应轻微。在一项I期临床研究中,18例晚期癌症患者参试者服用本品400 mg,每日2次,两名患者出现发热性嗜中性白细胞减少(3级剂量限制性毒性),其中1例3级毒性反应持续2周的患者出现足部红肿疼痛和黏膜炎为可逆的。其他不良反应事件还包括1~2级的疲劳、恶心、呕吐和腹泻^[8]。

总之,本品的常见不良反应为疲劳、恶心和呕吐,罕见不良反应为转氨酶升高、肝酶升高。不良反应较轻,患者耐受性良好。

6 结语

本品为一个口服有效的小分子c-Met受体酪氨酸激酶抑制剂,为新型的靶向抗肿瘤药,用于治疗多种癌症,目前处于I~III期临床研究中。本品抗肿瘤的范围广,疗效确切,不良反应较轻,患者耐受性好,临床进展顺利。2009年10月欧盟将其确定为用于治疗软组织肉瘤的罕见病用药。虽然目前有多种靶向抗非小细胞肺癌和胃肠癌的小分子药物已应用于临床,但作用于c-Met受体酪氨酸激酶的品种至今还未见有批准上市。如果本品能获得批准,其将以作用于新的靶点为突破口,对现有靶向抗癌药物是一个有益的补充。

参考文献

- [1] 黄 啸. 肿瘤手册 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社. 2007.
- [2] 张 涛, 单 利, 张东明. 分子靶向药物应用于非小细胞肺癌维持治疗的研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(11): 1070-1073.
- [3] 陈小东. 非小细胞肺癌靶向治疗药物的研究进展及其临床应用 [J]. 世界临床药物, 2010, 31(11): 691-697.
- [4] 上海医药工业研究院信息中心编. 2009 年全球畅销药 500 强 [G]. 上海: 上海医药工业研究院信息中心 上海数图健康医药科技有限公司, 2010.
- [5] 田 源, 蔡 欣, 刘基巍. 结肠直肠癌的分子靶向治疗进展 [J]. 癌症进展, 2010, 8(2): 151-155.
- [6] 田 红, 贺 星, 徐 颂, 等. 化学合成类靶向抗肿瘤药物的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(1): 8-14.
- [7] 陈清奇. 抗癌药物分子库 [M]. 北京: 科学出版社, 2010.
- [8] Bagai R, Fan W W, Ma P C. ARQ-197, an oral small-molecule inhibitor of c-Met for the treatment of solid tumors [J]. *IDrugs*, 2010, 13(6): 404-414.
- [9] ArQule Inc. Final Results: A Dose Escalation Phase 1 Study of ARQ 197. [2011-05-02]. <http://files.shareholder.com/downloads/ARQL/1245679930x0x318763/23c1b609-8bd4-447b-9d6d-7cc89d0e3389/Final-Results-A-Dose-Escalation-Phase-1-Study-of-ARQ-197.pdf>.
- [10] ArQule Inc. ArQule Announces Results of Phase 2 Trial with ARQ 197 in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. [2011-05-02]. http://files.shareholder.com/downloads/ARQL/1252914048x0x362473/7bed8244-d945-45ec-9cf6-34f31815ba60/ARQL_News_2010_3_31_General_Relases.pdf.
- [11] ArQule Inc. ArQule Announces Results of Phase 2 Trial with ARQ 197 in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. [2011-05-02]. <http://www.arqule.com>.
- [12] ArQule Inc. ArQule and Daiichi-Sankyo Move Forward With Phase 3 Clinical Trial Plan For ARQ 197 In Non-Small Cell Lung. [2011-05-02]. http://www.daiichisankyo.com/news/20100803_e_ARQ197%20Ph3%20joint%20release.pdf.
- [13] ArQule Inc. Phase 1 Results of ARQ 197 c-MET Inhibitor in Colorectal Cancer Presented at ASCO 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium. [2011-05-02]. URL: <http://www.arqule.com>.
- [14] ArQule. ASCO Presentations Highlight Findings from Clinical Trials with ArQule's c-MET Inhibitor, ARQ 197. [2011-05-02]. http://files.shareholder.com/downloads/ARQL/1252914048x0x314821/b7c95ed2-27c0-441d-b90e-c2c863f12f35/ARQL_News_2009_6_1_General_Releases.pdf.