

脂溶性铂复合物抗癌药——Miriplatin Hydrate

王利华¹, 赵丽嘉², 陈常青²

1 天津医药集团 太平医药有限公司, 天津 300040;

2 天津药物研究院 信息中心, 天津 300193

关键词 Miriplatin Hydrate; 脂溶性铂复合物抗癌药; 肝细胞癌

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2010) 04-0323-04

Miriplatin Hydrate 是大日本住友制药株式会社开发的脂溶性铂复合物抗癌药, 商品名: Miripla[®], 化学名: (SP-4-2)-[(1R,2R)-1,2 环己二氨-N, N']二(十四酸-O)合铂, CAS 登记号: 141977-79-9, 结构式见图 1, 分子式: C₃₄H₆₈N₂O₄Pt · H₂O, 相对分子质量: 782.01。用于肝细胞癌, 将 70 mg 本品溶于 3.5 mL 本品专用混悬液中, 通过插入肝动脉内的导管注射进肝脏, 直至药液充满肿瘤血管内时结束。给药上限为每次 6 mL (本品 120 g), 且需重复给药时要设 4 周以上的观察期。

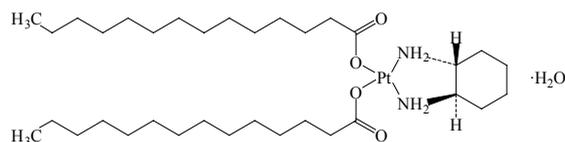


图 1 Miriplatin Hydrate[®]的结构
Fig.1 Structure of Miriplatin Hydrate[®]

1 相关背景

2009 年 10 月 16 日, 大日本住友制药株式会社 (简称“住友”) 开发的脂溶性铂复合物抗癌药 Miriplatin Hydrate (商品名 Miripla[®]) 获得日本厚生劳动省批准, 用于治疗肝细胞癌。本品专用混悬液已于同年 8 月 20 日获得批准。2010 年 1 月 20 日, Miriplatin Hydrate 及其专用混悬液同时上市销售。

肝细胞癌是世界上最常见的、复发率很高的恶性肿瘤之一, 位居全球恶性肿瘤发病率的第 5 位, 死因第 3 位, 且呈逐年增长趋势, 已超过 62.6 万人/年, 我国发病人数约占全球总发病人数的 55%, 日本 2005 年肝细胞癌患者约 6.6 万人^[1]。肝细胞癌的发病特点多为丙型肝炎病毒或乙型肝炎病毒持续感染导致慢性肝炎、肝硬化而最终发展为肝细胞癌。临

床上通常采用肝脏切除、移植等外科手术治疗; 射频消融术、经皮微波凝固疗法、经皮无水乙醇注射疗法等内科局部治疗; 经导管肝动脉化疗栓塞术 (TACE)、经导管的动脉灌注治疗; 全身化疗。其中, TACE 尽管只在无法实施外科手术或内科局部治疗的时候才使用, 但在首次治疗中的比例却为 29.6%, 在肝内复发治疗中占 53.3%^[2], 其重要地位可见一斑。TACE 是将抗癌药物与碘化罂粟子油的混合物从肝动脉内注入病灶, 同时注入明胶海绵等栓塞物质堵塞动脉, 切断动脉血流, 达到致肿瘤坏死的目的。用于 TACE 的抗癌药物有盐酸阿霉素、盐酸表柔比星、丝裂霉素、顺铂、净司他丁斯酯等。其中, 铂类抗癌药物顺铂因其高效抗癌活性与广谱抗癌效果而被广泛使用, 对肝细胞癌也表现出良好的临床效果, 但其水溶性的特点使得它利用碘化罂粟子油为载体的物理稳定性受到严重影响; 净司他丁斯酯是唯一作为以碘化罂粟子油脂肪酸乙酯 (ethyl ester of iodinated poppy-seed oil fatty acid) 为载体、由肝动脉注射给药的抗癌药物获得批准的, 自 1994 年上市后抗肿瘤效果获得首肯^[3], 但该药存在可能导致肝动脉血管损伤、对肝胆系统的影响不可逆转等问题, 对以后治疗及预后有影响, 用药安全存在隐患^[4-5]。因此, 寻找与碘化罂粟子油脂肪酸乙基酯亲和性高、抗癌效果不逊于净司他丁斯酯、预后安全、隐患小的药物成为药物研发的新目标。

Miriplatin Hydrate 是日本国立癌症中心研究所前田等人研发的脂溶性铂复合物, 与碘化罂粟子油脂肪酸乙酯的亲和性高, 能稳定溶于碘化罂粟子油脂肪酸乙酯构成缓释药物, 经肝动脉给药后选择性地、长时间滞留在癌症部位, 缓慢地释放药物, 抗癌效果出色^[6]。住友以前田等人的研究为基础, 从

20 世纪 90 年代开始有关本品的合成、物理性质、制剂化的探讨以及非临床试验，并以获得的非临床试验结果为依据，从 1994 年开始在日本对肝细胞癌患者进行临床试验。1994 年 10 月开始 I 期临床试验，1998 年 7 月开始 II 期 A 阶段临床试验，2002 年 4 月开始 II 期 B 阶段临床试验。临床试验表明，不仅对首次接受治疗患者，而且对一些曾接受过肝切除术等其他方法治疗又再次复发的肝细胞癌患者，本品都显示出良好的抗肿瘤效果。而且本品的不良反应都是本疗法已知的一般性不良反应，患者只要在精通本疗法的医疗机构接受本品治疗，这些不良反应可耐受。基于这 3 次临床试验的成绩以及 II 期 B 阶段临床试验的后续给药试验成绩，本品最终获得了日本厚生劳动省的批准。

2 药物合成

用已知方法由 (R, R)-1,2-环己二胺 (I) 制备二氨 (1,2-环己二胺) 铂 (II)，用硝酸银溶液处理化合物 II 得到二水络合物 (III)，最后肉豆蔻酸钠 (IV) 用水置换得到目标化合物^[6]。合成路线见图 2。

3 药效与药理

利用肝脏内移植鼠肝癌细胞株 AH109A 或人肝癌细胞株 Li-7 的鼠移植肝癌模型，评价本品混悬液在体内对癌细胞增殖的抑制作用。结果显示，本品混悬液以剂量相关方式抑制癌细胞增殖，且当混悬液中的本品为 20 mg / mL 时肿瘤细胞增殖率明显降低^[7]。本品混悬液单剂量给药，对同一肝癌模型也呈剂量相关地抗肿瘤作用^[7-9]。

4 临床试验

4.1 I 期临床试验

以 11 例肝细胞癌患者 (20 岁以上、未满 75 岁) 为对象，采用无对照组、开放试验，以及按 Fibonacci 等渐增药物质量浓度的方法，评估本品的最大耐受量、有效性及药物动态。

初次给药质量浓度为 6 mg / mL，按 Fibonacci 法增量。给药量视肿瘤大小且以 6 mL 为限适当调整；本品专用混悬液的质量浓度以 20 mg / mL 为上限，即使未达到最大耐受量也不再增量。肝动脉内给药，原则上给药 1 次。结果表明，本品最大耐受量为 20 mg / mL 以上 (给药量最多 6 mL)；给药后血中总铂浓度极低，可长时间维持；不良反应程度较轻，可控且在耐受范围。本品 1 年生存率为 63.6%，2 年生存率为 38.2%^[10]。结果见表 1。

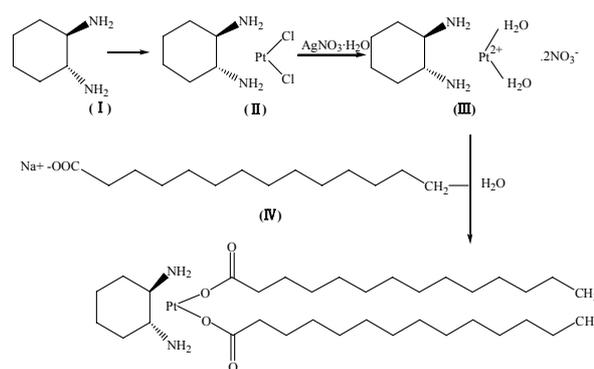


图 2 Miriplatin Hydrate 的合成

Fig.2 Synthesis of Miriplatin Hydrate

表 1 Miriplatin Hydrate 对肝细胞癌的 I 期临床试验结果

Table 1 Phase I clinical trial results of Miriplatin Hydrate on hepatocellular carcinoma

给药浓度 / (mg · mL ⁻¹)	患者 / 例	CR ^a	PR ^b	MR ^c	NC ^d	PD ^e	CR 率	CR+PR 率
6	3	0	0	0	0	3	0	0
12	3	1	0	0	1	1	33.3%	33.3%
20	5	0	1	0	3	1	0	20.0%
合计	11	1	1	0	4	5	9.1%	18.2%

a: 完全应答; b: 部分应答; c: 较小应答; d: 无变化; e: 继续发展

4.2 II 期 A 阶段临床试验

以 17 例肝细胞癌患者 (20 岁以上、未满 75 岁) 为对象，采用无对照组、开放试验的方法，评估本品的有效性、安全性及药物动态。

试药质量浓度为 20 mg / mL，给药量视肿瘤大小以 6 mL 为限适当调整。肝动脉内给药。给药 2 次，2

次给药间隔 4 周或 12 周。结果表明，本品给药后血中总铂浓度 (ng) 等级极低，属微量且维持时间长，给药后约 1 年 C_{max} 大约降至 17%。未见等级 4 的严重不良反应，所见不良反应几乎都在给药后 4~6 周消失，可控且在耐受范围。本品对肝细胞癌的疗效 (TE) 良好 (表 2)，CR 率达 60%。15 例的生

存期中间值为 693 日 (261 日~1 021 日), 1 年生存率为 93.3%, 2 年生存率为 48.8%。TE 分 5 级: V, 肿瘤坏死或缩小率 100%; IV, 肿瘤坏死或 100% >

缩小率 > 50%; III, 肿瘤坏死或 50% > 缩小率 > 25%; II, 肿瘤坏死或缩小率不满 25%; I, 不仅无效还增大 20% 以上^[11]。

表 2 Miriplatin Hydrate 对肝细胞癌的 II 期 A 阶段临床试验结果

Table 2 Phrase II A clinical trial results of Miriplatin Hydrate on hepatocellular carcinoma

受试者 编号	临床 分期	肿瘤等级	肿瘤数	最大肿瘤 直径/mm	首次给药		2 次给药		给药 12 周	
					给药剂 量/mg	给药 4~6 周后 TE	给药剂 量/mg	给药 4~6 周后 TE	TE	综合评价
1	I	III	2	40	120	IV	40	V	V	CR
2	I	II	1	50	40	IV	20	V	V	CR
3	II	II	1	28	80	III	120	II	II	NC
4	I	IV-A	6	14	120	V	100	V ^a	V	CR
5	I	II	3	20	120	V	—	—	V	CR
6	II	II	1	25	40	IV	60	III	II	NC
7	II	I	1	20	40	II	60	IV	I	PD
8	I	III	2	33	60	IV	—	—	V	CR
9	II	I	1	18	50	I	110	IV ^b	I	PD
10	I	III	2	20	120	V	—	—	V	CR
11	II	I	1	20	120	II	120	IV	II	NC
12	II	I	1	20	120	III	120	V	V	CR
13	II	II	2	15	120	V	—	—	V	CR
15	I	III	2	25	80	I	80	I	I ^c	PD
17	II	I	1	20	90	IV	50	V ^c	V	CR

“—”：未进行第 2 次给药；a：第 2 次给药 26 日后的数据；b：第 2 次给药 27 日后的数据；c：第 2 次给药 72 日后的数据

4.3 II 期 B 阶段临床试验

以 126 例肝细胞癌患者 (20 岁以上、未满 75 岁) 为对象, 采用概率动态比例、开放试验、实药对照、群组间比较的方法, 通过本品与对照品的比较试验, 评估本品的有效性、安全性及药物动态。

本品质量浓度为 20 mg / mL, 对照药净司他丁斯酯质量浓度为 1 mg (效价) / mL, 2 药给药量以 6 mL 为限, 视肿瘤大小调整药量, 肝动脉内给药。首次给药后 5 周 (±10 日) 经影像诊断因药液滞

留不充分且有肿瘤显染时, 尽早在首次给药 4 周以后、12 周之内追加给药 (第 2 次给药)。结果表明, 本品与净司他丁斯酯疗效相当 (表 3), 且更安全。血中总铂质量浓度 (平均值): 首次及第 2 次给药后分别为 9.6、12.9 ng / mL, 甲醇分离出的铂质量浓度 (平均值) 分别为 1.17、1.19 ng / mL。本品 1、2、3 年的生存率分别为 90.1%、75.9%、58.4%; 对照药组 1、2、3 年的生存率分别为 97.4%、70.3%、48.7%。

表 3 Miriplatin Hydrate 对肝细胞癌的 II 期 B 阶段临床试验结果

Table 3 Phrase II B clinical trial results of Miriplatin Hydrate on hepatocellular carcinoma

组 别	肿瘤等级	患者/例	TE						V 所占 TE 比例/%
			V	IV	III	II	I	NE	
Miriplatin Hydrate	II	45	18	10	4	3	7	3	40.0
	III	38	4	11	8	4	10	1	10.5
净司他丁斯酯	II	19	3	6	2	5	1	2	15.8
	III	20	4	8	2	5	0	1	20.0

NE: 无法判断

5 药物不良反应与禁忌症

在临床试验中总共出现 113 例药物不良反应事件, 主要有发热 107 例 (94.72%)、CRP 升高 103 例 (91.2%)、嗜酸性粒细胞增多 91 例 (80.5%)、NAG 升高 86 例 (76.1%) 等。

对本品、其他含铂药物或碘类药物有重度过敏症既往病史者、重度甲状腺疾病患者 (本品专用混悬液为碘化合物可能会因为碘摄入量增加而加重病情)、妊娠或可能妊娠妇女禁用。

6 结语

本品是溶于专用碘化罂粟子油脂肪酸乙酯、肝动脉内给药的抗癌药物, 其与碘化罂粟子油脂肪酸乙酯的亲水性高, 且肝动脉内给药后滞留于肿瘤部位, 混悬液中的铂成分可长时间缓慢释放进入血液或组织中, 铂二价化合物与 DNA 结合, 通过阻止 DNA 合成抑制癌细胞增殖, 提高了抗癌效果。临床试验显示, 不论是首次接受此项治疗肝细胞癌患者, 还是一些接受过肝切除等其他治疗方法的复发患者, 本品都表现出良好的抗癌效果。而且产生副作用均为这类治疗中常见的副作用, 在精通这类疗法的医疗机构接受本品治疗, 这些副作用都控制在耐受范围。

参考文献

- [1] 2007 年版 患者数の動向と疫学. 第 1 卷[M]. 株式会社シード・プランニング, 2007.
- [2] 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫, 等. 第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002~2003)[G]: 日本肝癌研究会追跡調査委員会, 2007.
- [3] Okusaka T, Okada S, Ishii H, *et al.* Transarterial chemotherapy with Zinostatin Stimalamer for hepatocellular carcinoma [J]. *Oncology*, 1998, 55 (4): 276-283.
- [4] Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, *et al.* Hepatic vascular side effects of styrene maleic acid neocarzinostatin in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol*, 2000, 35 (5): 353-360.
- [5] Sakaguchi T, Yoshimatsu S, Sagara K, *et al.* Intra-arterial infusion of SMANCS for treatment of patients with hepatocellular carcinoma-adverse reactions and complications [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1998, 25 (Suppl I): 64-69.
- [6] Maeda M, Uchida N A, Sasaki T. Liposoluble-platinum (II) complexes with antitumor activity [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1986, 77 (6): 523-525.
- [7] Kishimoto S, Noguchi T, Yamaoka T, *et al.* Antitumor effects of a novel lipophilic platinum complex (SM-11355) against a slowly-growing rat hepatic tumor after intra-hepatic arterial administration [J]. *Biol Pharm Bull*, 2000, 23 (3): 344-348.
- [8] Hanada, M, Baba A, Tsutsumishita Y, *et al.* Intra-hepatic arterial administration with miriplatin suspended in an oily lymphographic agent inhibits the growth of human hepatoma cells orthotopically implanted in nude rats [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100 (1): 189-194.
- [9] Hanada M, Baba A, Tsutsumishita Y, *et al.* Intra-hepatic arterial administration with miriplatin suspended in an oily lymphographic agent inhibits the growth of tumors implanted in rat livers by inducing platinum-DNA adducts to form and massive apoptosis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64 (3): 473-483.
- [10] Fujiyama S, Shibata J, Maeda S, *et al.* Phase I clinical study of a novel lipophilic platinum complex (SM-11355) in patients with hepatocellular carcinoma refractory to cisplatin / lipiodol [J]. *Br J Cancer*, 2003, 89 (9): 1614-1619.
- [11] Okusaka T, Okada S, Nakanishi T, *et al.* Phase II trial of intra-arterial chemotherapy using a novel lipophilic platinum derivative (SM-11355) in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Invest New Drugs*, 2004, 22 (2): 169-176.