

•上市新药•

用于治疗慢性特发性血小板减少性紫癜药物——Eltrombopag

肖桂芝, 贺 星, 田 红, 陈常青

天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

关键词 Eltrombopag; 慢性特发性血小板减少性紫癜; 血小板生成素受体激动剂

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2010)06-0476-03

Eltrombopag 是由葛兰素史克公司开发的一个小分子、非肽类血小板生成素(TPO)受体激动剂。商品名为 Revolade^{POM} 和 Promacta[®], 化学名为 33'-{2-[1-(3,4-dimethylphenyl)-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino}-2'-hydroxy biphenyl-3-carboxylic acid, 分子式为 C₂₅H₂₂N₄O₄, 相对分子质量 442.47, CAS 号 496775-61-2, 结构见图 1。

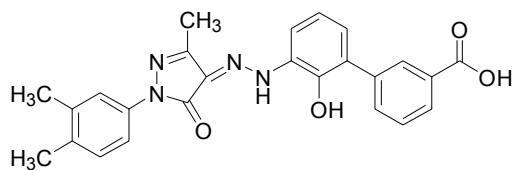


图 1 Eltrombopag 的结构

Fig.1 Structure of eltrombopag

本品为口服有效的小分子血小板生成素受体激动剂, 用于对糖皮质激素、免疫球蛋白或脾切除术无充分应答的成人免疫性血小板减少性紫癜, 其能够与人血小板生成素受体跨膜区域相结合而启动信号级联放大, 从而导致巨核细胞的增殖分化, 促进骨髓细胞生成血小板。本品自 2008 年 11 月 20 日在美国首次作为短期治疗慢性特发性血小板减少性紫癜(ITP)药物上市后, 又相继于 2010 年 5 月 27 日在英国上市, 目前在加拿大、俄罗斯、科威特、智利和委内瑞拉等国家也已批准为治疗慢性 ITP 药物。

1 相关背景

ITP 是一种自身免疫性疾病, 由致血小板减少的一种自身免疫反应引起, 其特征是血小板数降低, 患者面临出血高风险, 往往导致患者小血管出血, 症状为淤青、鼻出血和牙龈出血, 严重者可出现致

命性胃肠道和脑内出血。据统计, 在美国确诊为慢性 ITP 的患者达 20 万之多。目前治疗 ITP 的主要手段是使用免疫抑制类药物, 如皮质类固醇、静注免疫球蛋白、抗 D 免疫球蛋白和 Genentech 公司产品利妥昔单抗(Rituxan), 而对严重衰竭性病人最终则要行脾切除术, 不过, 由于脾脏是人类的免疫器官, 因此脾脏的摘除, 意味着患者终身暴露较高的感染风险中。其中大多数治疗药物未曾经历随机安慰剂对照临床研究的考察, 虽对不同患者群均有效, 但同时也会产生严重不良反应, 其作用机制是阻止血小板破坏, 而非促进血小板生成。

Eltrombopag 是由葛兰素史克公司开发的一个适用于对糖皮质激素类药物、免疫球蛋白药物或接受脾切除术后效果不理想的慢性免疫性血小板减少性紫癜患者。其获准上市是基于两项双盲随机安慰剂对照的临床研究(II和III)和一项延续性的临床研究的结果, 此对照结果说明 eltrombopag 能够明显地增加血小板数量, 减少出血事件, 改善生活质量, 提高生命力, 提高日常生活能力, 减少疲劳等。

2 合成工艺

文献^[1]报道的合成路线是以 2-溴苯酚(I)为原料, 在混有硝酸钠和硫酸的水溶液中经硝化得到 2-溴-6-硝基苯酚(II), 接着在回流的乙酸中和碘甲烷经甲基化保护酚羟基得到 2-溴-6-硝基苯甲醚(III), 然后III在碳酸钠、三苯基膦钾存在下与 3-羧基苯硼酸(IV)发生偶联反应得到 2'-甲氧基-3'-硝基联苯-3-羧酸(V), 中间体V在氢溴酸和乙酸中回流脱甲基得到 2'-羟基-3'-硝基联苯-3-甲酸(VI), 中间体VI再经氢气/钯炭还原得到 3-氨基-2'-羟基联苯基-3-甲酸(VII), 最后VII与中间体 1-(3,4-二甲苯基)-3-甲基-2,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(VIII)

反应得到化合物 eltrombopag, 合成路线见图 2。中间体 1-(3, 4-二甲苯基)-3-甲基-2, 5-二氢-1*H*-吡唑-5-酮(VIII)是由 3, 4-二甲基苯肼和乙酰乙酸乙酯在含有醋酸钠的醋酸溶液中经回流环化得到的。

3 临床前研究

临床前研究表明, eltrombopag 以剂量依赖性方式通过刺激人类血小板受体而促进人类巨核细胞的增殖与分化^[2]。由于 TPO 受体只存在人体和猩猩体

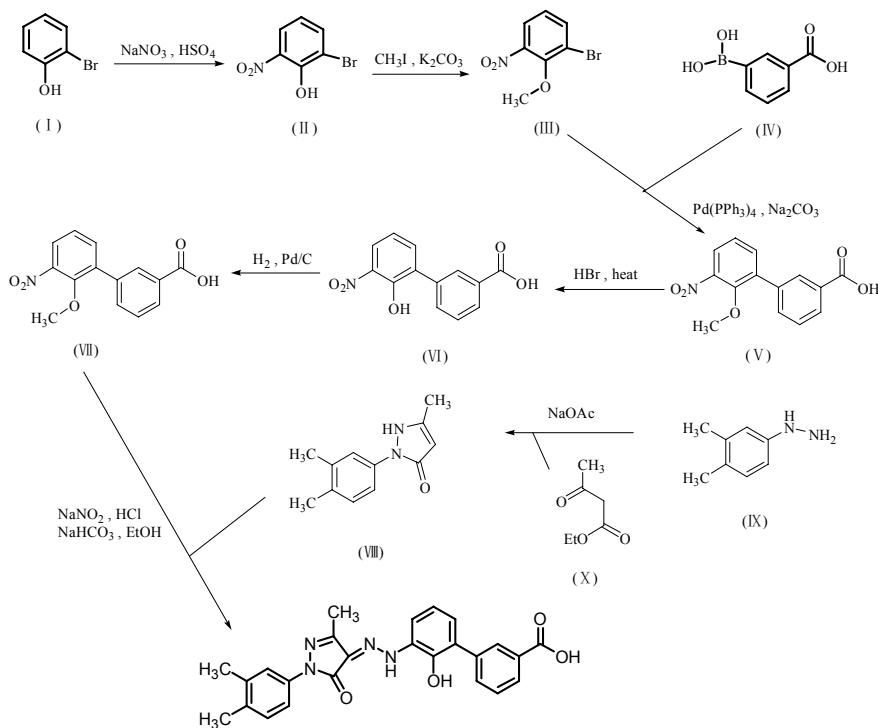


图 2 Eltrombopag 的合成工艺

Fig.2 Synthesis of eltrombopag

内, 导致 eltrombopag 不能在小鼠、大鼠和狗体内刺激血小板生成。因此这些动物模型的试验数据不能够充分说明本品在人体内的药理作用以及伴随的潜在的不良反应, 包括生殖和致癌性方面的研究^[3]。但是以猩猩为研究对象的试验发现连续口服本品 5 d 后 (10 mg/kg), 血小板数有所提高^[4]。

4 临床研究

4.1 I 期临床

在英国、美国和日本等国家进行的 13 项 I 期临床研究包含了对 eltrombopag 单一剂量和重复增加剂量的安全性评估。本品在 568 名受试者参加的 13 项 I 期临床研究中均表现良好的耐受性。受试者由 524 名健康成人、25 名肝损伤和 19 名肾损伤患者组成。在健康成人受试者中发现 5~10 d 的重复给药会出现剂量依赖性的血小板增加。初始给药大约 2 周后血小板数量达到最大值, 在停药后的 2 周内血小板数量恢复到正常范围。在正常受试者中, 峰值浓度出现在给药后的 2~6 h 内, 半衰期为 21~32 h^[5]。

4.2 II 期临床

II 期临床试验主要是评价 eltrombopag 针对一些适应症的安全性和有效性。其中包括对慢性 ITP、伴有丙型肝炎的血小板减少症、化学治疗诱导的血小板减少症的研究。一项涉及血小板数低于 $3 \times 10^4 \mu\text{L}^{-1}$ 的 117 名 ITP 患者、为期 6 周的安慰剂对照临床试验^[6]显示本品能够增加血小板计数。此项试验结果以平均血小板数为标准, 安慰剂组为 $1.6 \times 10^4 \mu\text{L}^{-1}$, 30 mg 组为 $2.6 \times 10^4 \mu\text{L}^{-1}$, 50 mg 组为 $12.8 \times 10^4 \mu\text{L}^{-1}$, 75 mg 组为 $18.3 \times 10^4 \mu\text{L}^{-1}$ 。本品 30、50 和 75 mg 剂量组中分别有 28%、70% 和 81% 的受试者达到主要终点指标, 即预期 6 周后血小板数等于或超过 $5.0 \times 10^4 \mu\text{L}^{-1}$, 而安慰剂组的此疗效仅为 11%。此项研究还对本品引起的出血事件 (包括痔疮、出血性腹泻、结膜出血、牙龈出血等) 进行评价, 结果发现安慰剂组出血率为 14%, 30、50 和 70 mg 组依次为 17%、7% 和 4%, 此研究还发现试验组和安慰剂组的其他副反应程度相似。

不过, 于 2006 年进行的本品用于化疗所致血小

板减少症的一项Ⅱ期临床试验结果未达到主要终点指标的预期。除了上述的3项研究外仍有一个附加的Ⅱ期临床试验—REPEAT。它是一个针对成年人慢性特发性血小板减少性紫癜的全球性的、开放标签的试验研究,此项研究用来继续评价本品的安全性和有效性。

4.3 Ⅲ期临床

在一项为期6个月的安慰剂对照Ⅲ期临床试验中,评价了eltrombopag长期治疗成人慢性ITP的安全性和疗效,该研究纳入了197例先前曾至少接受过一种疗法治疗的血小板计数 $<3 \times 10^4 \mu\text{L}^{-1}$ 的患者^[7]。血小板数低于 $3 \times 10^4 \mu\text{L}^{-1}$ 的ITP患者分别接受eltrombopag 50~75 mg/d和安慰剂治疗,且依据WHO划分的出血等级,即按出血严重程度从0级(无出血)到4级(衰竭性失血),对受试者每周进行评价。结果显示,本品组和安慰剂组中分别有59%和16%的受试者达到主要终点指标的预期,即6个月后血小板数等于或超过 $5 \times 10^4 \mu\text{L}^{-1}$;本品组的出血事件发生率明显低于安慰剂组,两组常见不良反应为头痛、恶心、鼻咽炎和腹泻,其中头痛发生率相似。

4.4 药物相互作用^[8]

4.4.1 细胞色素 P450

体外研究表明 eltrombopag 的氧化代谢与 CYP1A2 和 CYP2C8 有关,因此当本品合用 CYP1A2 和 CYP2C8 的抑制剂或者诱导剂时,应及时根据患者出现的体征和症状调整剂量。

4.4.2 有机阴离子转运多肽 1B1

体外研究表明 eltrombopag 是有机阴离子转运多肽 OATP1B1 抑制剂, OATP1B1 的底物(如青霉素、阿伐他汀、甲氨蝶呤、那格列奈、利福平等)能够增加 eltrombopag 的 AUC 和 $C_{\max}$ 。当合用 OATP1B1 的底物时同样需要观察患者出现的体征和症状,及时调整 eltrombopag 和 OATP1B1 底物的剂量。

4.4.3 尿苷二磷酸-葡萄糖苷酸转移酶

体外研究表明 eltrombopag 是 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, 和 UGT2B15 的抑制剂,这些酶在多种药物(如扑热息痛、麻醉药、非甾体抗炎药)代谢过程中发挥重要作用。当 eltrombopag 和此类酶底物联合用药时应密切观察患者的体征和症状,调整给药剂量或者配伍。

4.4.4 多价阳离子螯合剂

Eltrombopag 能够和食物、矿物营养品中的多价阳离子(如铁、钙、铝、镁、硒、锌等)螯合。在

食用含多价阳离子的食物、水、饮料等时4 h内避免服用本品,以避免因螯合而引起本品吸收的减少。

5 小结

Eltrombopag 是一个口服有效的第二代治疗慢性ITP药物。它的优势在于不是保护血小板不受破坏,而是增加血小板的数量;经过“一线”治疗ITP失败的或者难治性ITP患者可以采取本品治疗,大部分都能有效的增加血小板计数,减少出血风险;本品给药途径为口服,简单方便;无论短期或者长期治疗ITP,均能明显增加血小板计数,减少出血症状。但是使用本品时常有以下不良反应头痛、上呼吸道感染、腹泻、鼻咽炎及关节疼痛,还可能会导致肝毒性,患者服用该药期间应定期做肝功能检查。过量使用本品可能会增加血小板计数水平,产生血栓以及栓塞并发症,停药后有出血现象和有可能导致骨髓纤维化等。需要注意它不能用于使血小板计数正常化。

对于脾切除或者对一线治疗药物无应答反应的ITP患者来说,使用本品具有一定的优势;对于未实施脾切除术的ITP患者来说,使用本品之前则要综合考虑利益—风险比。在谨慎适量使用本品短期或者长期治疗ITP时,仍然有一定的前景,同时eltrombopag也为后续开发针对难治性ITP治疗药物提供基础。

参考文献

- [1] Revill P, Serradell N, Bolós J. Eltrombopag [J]. *Drugs Future*, 2006, 31 (9): 767-770.
- [2] Erickson-Miller C L, DeLorme E, Tian S S, et al. Discovery and characterization of a selective, nonpeptidyl thrombopoietin receptor agonist [J]. *Exp Hematol*, 2005, 33: 85-93.
- [3] EMEA. Chmp Assessment Report for Revolade [EB/OL].[2010.09.06].http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001110/WC500089967.pdf
- [4] Erickson-miller C L, Delorme E, Tian S S. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist [J]. *Stem cells*, 2009, 27: 424-430.
- [5] FDA, oncologic drug advisory committee briefing document[EB/OL].[2010-09-06]. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4366b1-02-GSK.pdf>
- [6] Bussel J B, Cheng G, Saleh M, et al. Eltrombopag for treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2237-47.
- [7] 朱翊, 傅得兴. 艾曲波帕的药理与临床评价[J]. *中国新药杂志*, 2009, 18 (24): 2291-2293.
- [8] GlaxoSmithKline.Promacta?[Tablet][OL].[2010.09.01].<http://www.mims.com.tw/Page.aspx?menuid=mng&name=Promacta+Tablet&h=hepatitis,immunoglobulin&CTRY=US>