

• 上市新药 •

直接抑制凝血因子 Xa 的口服抗凝药物 Edoxaban Tosilate Hydrate

王利华¹, 赵丽嘉², 李文利³, 潘明佳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

3. 天津药物研究院药业有限责任公司, 天津 300193

关键词: Edoxaban Tosilate Hydrate; 凝血因子 Xa 抑制剂; 抗凝血; 下肢整形外科手术; 静脉血栓栓塞 (VTE)

中图分类号: R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2011)06-0478-04

1 药物概况

商品名: LIXIANA[®]

通用名: Edoxaban Tosilate Hydrate

原研公司: 日本第一三共株式会社

类别: 口服 FXa 抑制剂

分子式: $C_{24}H_{30}ClN_7O_4S \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$

相对分子质量: 738.27

化学名: *N*-(5-chloropyridin-2-yl)-*N'*-[(1*S*, 2*R*, 4*S*)-4-(dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4, 5, 6, 7-tetrahydro[1, 3]thiazolo [5, 4-*c*]pyridine-2-carboxamido) cyclohexyl] oxamide mono (4-methylbenzenesulfonate) monohydrate

CAS 号: 480449-70-5 (Edoxaban); 480449-71-6 (Edoxaban Tosilate)

结构式: 见图 1

适应症: 接受全膝关节置换术 (TKA)、全髋关节置换术 (THA)、髋关节骨折手术 (HFS) 患者并发静脉血栓栓塞 (VTE)

用法与用量: 推荐剂量为成人每天 1 次口服 Edoxaban 30 mg

获批公司: 日本第一三共株式会社

批准日期: 2011 年 4 月 22 日

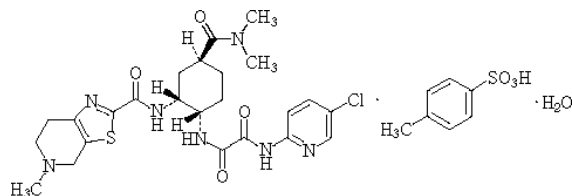


图 1 Edoxaban Tosilate Hydrate 的结构

Fig. 1 Structure of Edoxaban Tosilate Hydrate

上市日期: 2011 年 7 月 19 日

剂型规格: 薄膜包衣片剂, ①15 mg; ②30 mg

知识产权情况: 物质专利 WO03000657/WO03000680/WO03016302 [优先权日: 2001-06-20 (JP)]; 中国专利 1 CN1826333 [优先权日: 2001-06-20 (JP)]; 中国专利 2 CN1894238 [优先权日: 2001-08-09 (JP)]

2 相关背景

本品是日本第一三共株式会社研制的小分子口服抗凝药。凝血过程中, 活化的凝血因子 X (FXa) 将凝血酶原 (FII) 激活成为凝血酶 (FIIa), 促使纤维蛋白形成, 由此形成血栓, 因而 FXa 已成为开发新一代抗凝药物的主要靶点。本品通过选择性、可逆性且直接抑制 FXa 达到抑制血栓形成的口服抗凝药物, 其对 FXa 的选择性较对 FIIa 高 10^4 倍^[1]。日本国内外临床试验均证实本品可有效抑制接受下肢整形外科手术患者并发 VTE, 且安全可靠。

3 药物合成^[2]

首先, 使用 CH_3I , 将化合物 1 季铵化, 再使用 $NaBH_4$, 将此季铵化物还原, 得化合物 2; 低温下使用 $BuLi$ 将化合物 2 去质子化, 再加入 CO_2 , 制得中间体 3。化合物 4 和 5 在 EDC、HOBt 条件下反应, 得化合物 6; 在弱碱 Et_3N 作用下, 化合物 6 与 7 反应, 得到化合物 8; 再使用甲磺酸脱除 Boc 保护基, 制得中间体 9。最后, 加入 EDC 和 HOBt, 使中间体 3 和 9 反应得到目标产物。合成路线见图 2。

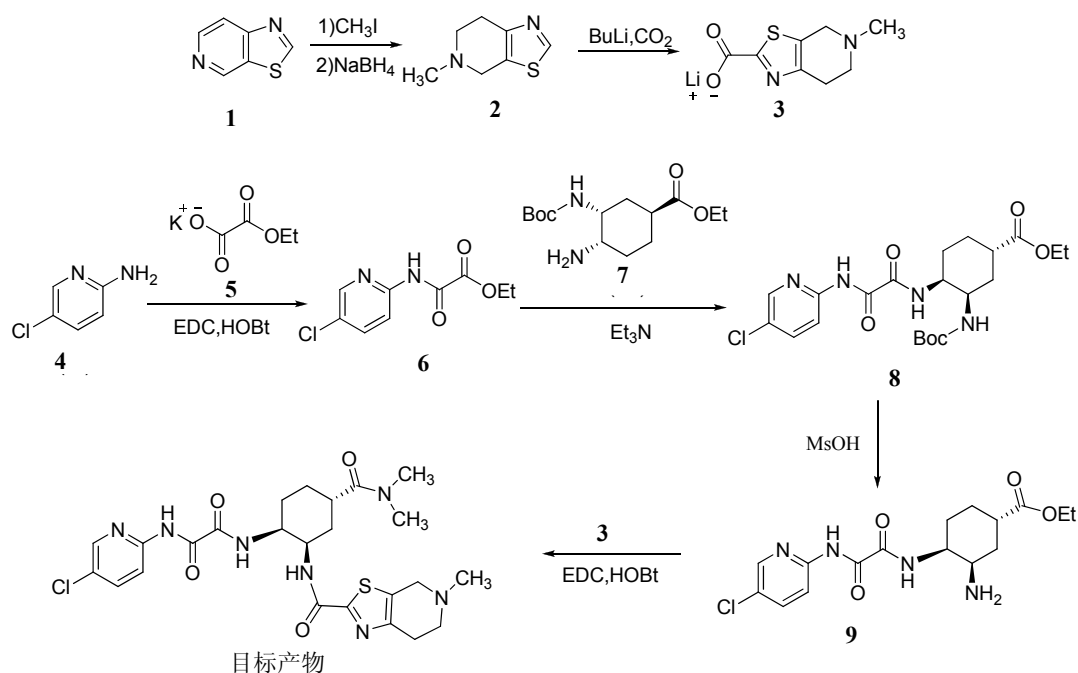


图2 Edoxaban的合成路线
Fig. 2 Synthetic route of Edoxaban

4 药效学^[3]

4.1 作用机制

凝血途径中的最终产物纤维蛋白和红细胞是构成静脉血栓的主体。FXa的作用是将凝血酶原激活成为凝血酶，凝血酶将纤维蛋白原转变成纤维蛋白。一分子FXa在1 min内即可致138分子凝血酶分子产生，除凝血酶原外，FXa还会激活凝血因子V、凝血因子VII和C蛋白。在体外，本品竞争性、选择性地抑制FXa，而对其他相关凝血因子的丝氨酸蛋白酶的抑制活性较弱。

4.2 药理作用

4.2.1 体外对FXa的抑制作用 本品竞争性抑制人FXa；且对家兔和食蟹猴FXa的抑制常数(K_i)与对人FXa的 K_i 差别不大，但对大鼠FXa的抑制常数比人的大10倍(表1)。

表1 Edoxaban对FXa的抑制作用
Table 1 Inhibition of Edoxaban to FXa

试验对象	剂量/(U·mL ⁻¹)	K_i /(nmol·L ⁻¹)
人	0.005	0.561
鼠	0.025	6.980
兔子	0.005	0.457
食蟹猴	0.025	0.715

Edoxaban在高浓度条件下可抑制凝血酶及凝血因子IX(activated coagulation factor IX, FIXa)，且对FXa以外的丝氨酸蛋白酶的 K_i 明显高于对FXa的 K_i (表2)。

表2 Edoxaban对丝氨酸蛋白酶的抑制作用
Table 2 Inhibition of Edoxaban to serine protease

丝氨酸蛋白酶	剂量/(U·mL ⁻¹)	K_i /(nmol·L ⁻¹)
凝血酶	0.03	6.00
FIXa	6.25	41.70
FXIa	0.25 nmol·L ⁻¹	>100
胰蛋白酶	0.30	>100
糜蛋白酶	0.005	>100
纤维蛋白溶酶	0.004	>100
活化C蛋白	2.50 nmol·L ⁻¹	>100

4.2.2 抗凝血作用 在体外，Edoxaban可延长凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血激酶时间(APTT)以及凝血酶时间(TT)，其延长凝血时间的作用强度排序为PT>APTT>TT。

4.3 作用起效时间、持续时间

健康成年男性接受单次口服Edoxaban 30 mg，其凝血时间(PT、APTT)在给药后迅速延长，给药1 h后达到最高峰，给药24 h后恢复至给药前的水平。

5 药动学

5.1 血药浓度

5.1.1 健康成人^[4] 34例健康成年男性空腹单次口服 Edoxaban 30 mg 时, 药动学参数 $C_{\max}$ 为 3.219 mg/mL, $T_{\max}$ 为 1.0 h, $t_{1/2}$ 为 4.9 h, $AUC_{0-24\text{ h}}$ 为 1.187 mg·h/mL, CL/F 为 24.2 L/h, V/F 为 171.7 L。而健康成年男性 9 例接受第 1 天单次给药 120 mg, 第 3~10 天每天 1 次连续给药时, 未见药物蓄积。

5.1.2 接受下肢整形外科手术患者 首次接受全膝关节成形术患者 (20 岁以上、85 岁以下) 351 例分为 Edoxaban 5、15、30、60 mg 给药组以及对照组, 采取每天 1 次、连续 11~14 d 口服给药时, Edoxaban 各组第 7 天的血药谷浓度与给药 1~3 h 后及给药终止日的血药谷浓度均随给药量而增加。

5.1.3 高龄者 健康高龄男性 (平均年龄 70 岁) 9 例第 1 天单次 *po* 给予 Edoxaban 90 mg、第 3~10 天每天 1 次连续给药时, 其 AUC_{tau} 高于健康成年男性。

5.1.4 肾功能不全患者^[5] 肾功能不全患者 24 例单次 *po* 给予 Edoxaban 15 mg 时, 确认出现肌肝清除率 (CL) 降低, $t_{1/2}$ 延迟及 $AUC_{0-\infty}$ 升高。

5.1.5 肝功能损伤患者 轻度及中度肝功能损伤患者 16 例单次 *po* 给予 Edoxaban 15 mg 时, 与健康成人相比其药物动态未见大的变化。

5.2 血浆蛋白结合率

健康成年男性 18 例 *po* 给予 Edoxaban 90、120 mg 时, 给药 2、6 及 12 h 后的体外血浆蛋白结合率为 40.0%~58.9%。

5.3 排泄

健康成年男性 45 例 *po* 给予 Edoxaban 30~120 mg 时, 至给药后 48 h Edoxaban 的累积尿中排泄率为给药量的 32.9%~35.0%。

日本健康成人男性 8 例接受本品单次 *po* 给药 40 mg, 144 h 后累计尿中活性代谢物 Laninamivir 排泄率为给药量的 23.1%。

5.4 药物相互作用

Edoxaban (60 mg) 与地高辛 (0.25 mg) 联用时, 药动学影响甚微。酮康唑、奎尼丁、维拉帕米、erythromycin 联用时, Edoxaban 的 $C_{\max}$ 及 AUC 升高约 1.5~2 倍。与阿司匹林 (100 或 325 mg/d) 联用时, 与单独用药相比出血时间延长 1.3~1.6 倍。

6 非临床安全性评价

安全性实验结果表明, 本品对中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统、肾功能的影响很小。

6.1 单次给药毒性实验

单次口服给药毒性实验中的近似致死量, 雌雄大鼠均大于 2 000 mg/kg, 雌性食蟹猴大于 400 mg/kg。

6.2 连续给药毒性试验

连续口服给药时, 大鼠血液中 Edoxaban 浓度随给药量增加而增高, 但其增高率比给药量增加率低; 且雌性 $C_{\max}$ 及 $AUC_{0-24\text{ h}}$ 普遍高于雄性, 因连续给药而呈现增加趋势。食蟹猴血液中 Edoxaban 浓度也随给药量增加而增高, 但其增高率比给药量增加率低。

6.3 繁殖发育毒性试验

201 只雌性大鼠 *po* 给予 Edoxaban 300 mg/(kg·d), 观察到竖毛、全身苍白、阴道感染 1 例; 死胎率略有增加, 但无畸胎。

雌兔 *po* 给予 Edoxaban 200 mg/(kg·d), 观察到死亡、早产、排便量减少、体质量减轻; 着床后胎儿死亡率增加、存活胎儿的数量和体质量减少。600 mg/(kg·d) 以上条件下骨骼变异率增加, 但未能确认致畸。雌性动物血液中 Edoxaban 浓度随给药量增加而增高。

7 临床试验

7.1 以接受人工全膝置换术患者为对象进行的临床试验^[7-8]

在日本进行的 II 期临床试验, 以接受人工全膝置换术患者为对象 (有效性评价 445 例、安全性评价 520 例), Edoxaban 5、15、30、60 mg 组以及安慰剂组, 每天 1 次, *po* 给药 11~14 d。结果显示, Edoxaban 对 VTE 发生的抑制作用与给药量呈剂量依赖关系, Edoxaban 各组抑制 VTE 发生的作用均显著优于安慰剂组。且大出血或临床上严重出血的发生率, 各给药组间无明显差异。Edoxaban 60 mg 组确认 1 例大出血, 血色素下降超过 20 g/L。

在日本和台湾地区进行的 III 期临床试验, 以 VTE 患者为对象 (有效性评价 594 例、安全性评价 703 例), Edoxaban 30 mg 组每天 1 次, *po* 给药 11~14 d; 对照品依诺肝素钠 2 000 IU 组每天 2 次, *sc* 给药 11~14 d。结果验证了 Edoxaban 组在抑制 VTE 发生方面与依诺肝素钠组相当。大出血或临床上严重出血的发生率, 各给药组间无明显差异。Edoxaban 组出现 4 例大出血, 血色素下降超过 20 g/L。

7.2 以接受人工全髋关节置换术患者为对象进行的临床试验^[8]

在日本和台湾地区进行的 II 期临床试验, 以接受人工全髋关节置换术患者为对象 (有效性评价

224例、安全性评价261例), Edoxaban 15和30 mg组采用双盲试验法, 每天1次, *po* 给药11~14 d; 依诺肝素钠2 000 IU组采用开放试验法, 每天2次, *sc* 给药11~14 d。结果显示, Edoxaban 15和30 mg组VTE的发生率无明显差异。大出血或临床意义上严重出血的发生率, 各给药组间也无明显差异。Edoxaban 30 mg组确认1例大出血, 血色素下降超过20 g/L。

在日本进行的III期临床双盲试验, 以接受人工全髋关节置换术患者为对象(有效性评价503例、安全性评价604例), Edoxaban 30 mg组每天1次、*po* 给药11~14 d; 对照品依诺肝素钠2 000 IU组每天2次, *sc* 给药11~14 d。结果验证了Edoxaban组在抑制VTE发生方面与依诺肝素钠组相当。大出血或临床意义上严重出血的发生率, 各给药组间无明显差异。Edoxaban组出现2例大出血, 血色素下降均超过20 g/L。

7.3 以接受人工髋关节骨折手术患者为对象进行的临床试验^[8]

在日本进行的III期临床双盲试验, 以接受人工髋关节骨折手术患者为对象(有效性评价73例、安全性评价88例), 采用开放试验法, Edoxaban 30 mg组每天1次, *po* 给药11~14 d; 对照品依诺肝素钠2 000 IU组每天2次, *sc* 给药11~14 d。结果显示, VTE的发生率、大出血或临床意义上严重出血的发生率, 各给药组间无明显差异。Edoxaban组出现1例大出血, 血色素下降均超过20 g/L。

8 不良反应

截至批准时, 在日本和台湾地区进行的III期临床试验中, 716例受试对象(日本685例、台湾地区31例)中有278例(38.8%)确认发生不良反应(含临床检查值异常), 主要不良反应为出血120例(尿潜血阳性35例、皮下出血35例、伤口出血20例等)(16.8%)、 γ -GTP升高71例(9.9%)、ALT升高46例(6.4%), 其他不良反应有头痛、腹泻、出疹子、瘙痒、浮肿、发热等^[12]。

9 小结

本品是日本第一三共株式会社创制的小分子口服

抗凝药, 也是日本首个口服给药的抗凝药物, 在全球也是首次问世。本品通过选择性、可逆性且直接抑制FXa达到抑制血栓形成的目的, 临床开发验证了其良好的耐受性、口服吸收性及抗凝血活性, 在日本、台湾地区进行的临床试验均证实本品抑制接受下肢整形外科手术患者并发VTE的有效性及安全性。随着人口老龄化、心血管疾病发病率的增加, 抗凝药物市场结构将发生变化, 同时其全球市场容量将从2008年的约60亿美元增长到2014年的超过90亿美元。本品为直接FXa抑制剂, 而FXa正是当今开发新一代抗凝药物的主要靶点; 口服给药为临床用药提供方便; 临床试验验证了本品安全有效。因此, 本品将在抗凝药物领域占有更多的优势因而获得更多的商业机会。

参考文献

- [1] 口服抗凝剂 Edoxaban [J]. 药学进展, 2011, 35(4): 182-183.
- [2] Edoxaban Tosilate [J]. *Drugs Future*, 2009, 34(11): 861-872.
- [3] 第一三共株式会社. エドキサパンのXa酵素阻害作用 [EB/OL]. (2011-11-10). http://www.pmda.go.jp/go/interview/1/430574_3339002F1020_1_lix_1F.
- [4] 第一三共株式会社. 健康成人男性を対象とした単回投与試験 [EB/OL]. (2011-11-10). http://www.pmda.go.jp/go/interview/1/430574_3339002F1020_1_lix_1F.
- [5] 第一三共株式会社. 腎機能障害患者における薬物動態(外国データ) [EB/OL]. (2011-11-10). http://www.pmda.go.jp/go/interview/1/430574_3339002F1020_1_lix_1F.
- [6] 第一三共株式会社. 非臨床概要(3) 毒性 [EB/OL]. (2011-11-10). http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201100072/430574000_22300AMX00547_J100_1.pdf.
- [7] Fuji T, Fujita S, Tachibana S, *et al.* A dose-ranging study evaluating the oral factor Xa inhibitor edoxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee arthroplasty [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8: 2458-2468.
- [8] 第一三共株式会社. 臨床概要 [EB/OL]. (2011-11-10). http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201100072/430574000_22300AMX00547_K103_1.pdf.