

【上市新药】

治疗免疫性血小板减少症的脾酪氨酸激酶抑制剂 fostamatinib

石志玲

湖北省中西医结合医院 药学部, 湖北 武汉 430000

摘要: Fostamatinib 是美国里格尔制药公司开发的一种口服的脾酪氨酸激酶抑制剂, 为成年慢性免疫性血小板减少症患者提供了一个全新的治疗方案。其有效性已经被临床试验充分证实, 于2018年5月由美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市。概述了 fostamatinib 的基本性质、合成路线、作用机制、药动学、药物相互作用和临床研究等内容, 以期为该类药物研发以及合理用药提供帮助。

关键词: 免疫性血小板减少症; 脾酪氨酸激酶抑制剂; fostamatinib

中图分类号: R954 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)11-2129-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.11.038

Spleen tyrosine kinase inhibitor fostamatinib in treatment of immune thrombocytopenia

SHI Zhiling

Pharmaceutical Department, Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan 430000, China

Abstract: Fostamatinib is an oral spleen tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic immune thrombocytopenia developed by Rigel pharmaceutical company. Based on positive results in the phase clinical trials, the drug was recently approved by the US FDA in May, 2018 as a treatment for thrombocytopenia in adult patients with chronic ITP who have had an insufficient response to a previous treatment. In this review, the properties, synthetic route, mechanism, pharmacokinetics, drug interactions, and clinical trials of fostamatinib were reviewed to provide reference for new drug discovery and clinical application.

Key words: immune thrombocytopenia; spleen tyrosine kinase inhibitor; fostamatinib

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是世界范围内常见的血液系统疾病, 目前每100 000成年人中有3例该病患者^[1], 60岁以上的老年人是高发群体。ITP患者的外周血血小板数少于 10^5 个/ μL , 常见症状为全身性皮肤、黏膜多部位出血, 严重颅内和肠道内出血事件的风险增加, 有可能导致死亡^[2-3]。目前治疗ITP的方法包括脾切除术和药物治疗, 国内临床常用的药物包括地塞米松、达那唑、利妥昔单抗、促血小板生成素和人免疫球蛋白等^[4]。然而, 很多患者并不能从现有疗法中获得持续缓解。因此, 仍有须要开发有效的新型药物。

脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, SYK)为

一种非受体酪氨酸激酶, 参与多种信号转导途径, 并在控制细胞分化、增殖和扩散中起到重要作用, 是治疗自身免疫性疾病与炎症的有效靶点^[5]。目前已经确认SYK可破坏ITP患者的血小板, 导致血小板数量下降^[6]。Fostamatinib是美国里格尔制药公司开发的一种口服SYK抑制剂, 通过阻止血小板破坏而发挥疗效, 为慢性ITP成人患者提供了一种重要的新颖治疗方案, 让广大患者受益。该药曾获得美国食品药品监督管理局(FDA)授予的孤儿药资格, 2018年5月由FDA批准上市, 为SYK抑制剂开发提供了成功的范例。本文概述 fostamatinib 的物理化学性质、合成路线、作用机制、药动学、药物相互作用和临床研究等研究情况, 以期为该类药物研

收稿日期: 2018-06-20

第一作者: 石志玲(1983—), 女, 武汉人, 主管药师, 研究方向为药剂学。E-mail: 165598704@qq.com

发以及合理用药提供帮助。

1 基本信息

Fostamatinib 又名 Tavalisse, 为白色或类白色固体, 含 6 个结晶水, 分子式 $C_{23}H_{24}FN_6Na_2O_9P \cdot 6H_2O$, 相对分子质量 732.52, 溶于甲醇, 微溶于水, 难溶于酸性水溶液, 结构见图 1。

本品上市剂型为片剂, 以不含结晶水的有效成分计算的规格为: 100 mg/片、150 mg/片。片剂中含有聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇 3350 和铁红等包衣材料。此外, 其他非活性成分包括甘露糖、碳酸氢钠、羟基乙酸淀粉钠、聚乙烯吡啶酮和硬脂酸镁。

本品适用于用于治疗那些以前治疗效果不佳的成年慢性免疫性血小板减少症患者。第 1 个月口服剂量为 100 mg, 2 次/d; 1 个月后, 如果血小板的数量没有达到 50×10^9 个/L, 可以把剂量提高到 150 mg, 2 次/d^[7]。

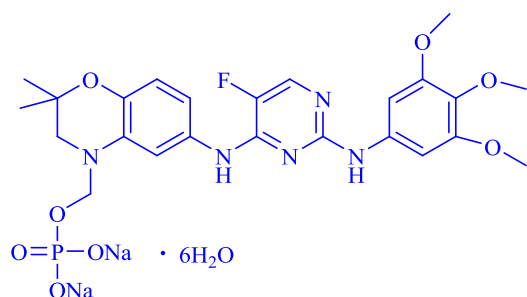


图 1 Fostamatinib 的结构

Fig. 1 Structural formula of fostamatinib

2 合成路线

Fostamatinib 的合成以三氯氧磷、5-氟尿嘧啶为原料, 主要通过 5 个步骤, 产生 4 个中间体。首先, 通过三氯氧磷将 5-氟尿嘧啶氯化, 产生 2,4-二氯-5-氟嘧啶(化合物 a), a 再与杂环化合物(I)中的伯胺基偶联, 合成仲胺衍生物(化合物 b)。3,4,5-三甲氧基苯胺与 b 进一步通过仲氨基偶联获得关键中间体(化合物 c)。在碳酸铯存在的条件下, c 中的酰胺 N 原子被磷酸酯化得到化合物(化合物 d)。以二氯甲烷为溶剂 d 磷酸酯基团中的丁基被三氟乙酸脱除, 生成磷酸衍生物(化合物 e), 最后经 NaOH 水溶液碱化, 得到目标产物 fostamatinib, 合成路线见图 2^[8]。

3 药效学

Fostamatinib 是前药, 在肠道内转化成活性代谢物 R406。R406 在体外能有效抑制脾酪氨酸激酶, 半数抑制浓度(IC_{50})为 41 nmol/L, 抑制活力是其他受试物的 90 多种激酶的 5~100 倍。R406 能抑制人

肥大细胞、巨噬细胞和中性粒细胞中免疫球蛋白 Fc γ 受体介导的脾酪氨酸激酶信号通路, 能阻断 B 细胞受体介导的 B 淋巴细胞的激活。在 ITP 小鼠模型试验中, 25~40 mg/kg 的 fostamatinib 能有效缓解血小板破坏和贫血。口服 300 mg 并不会影响心脏 QT 间期^[9]。

4 药动学^[7,10]

Fostamatinib 的活性代谢物 R406 在体内的峰浓度(C_{max})为 550 ng/mL, 曲线下面积(AUC)为 7.080 ($\mu g \cdot h$)/mL, 达峰时间(t_{max})=1.5 h。在剂量 0~200 mg(2 次/d)范围内, R406 的浓度与剂量成正比。同服高热量和高脂肪的食物能提高 R406 的生物利用度约 23%, 提高 C_{max} 约 15%。R406 与血浆蛋白的结合率为 98.3%, 在稳态的平均分布容积是 (256 ± 92) L。R406 的半衰期($t_{1/2}$)为 (15 ± 4.3) h, 主要通过肾脏清除。

Fostamatinib 在肠道中被碱性磷酸酯酶催化生成活性代谢物 R406。R406 主要通过细胞色素 P450 亚型 CYP3A4 氧化和葡萄糖醛酸转移酶(UDP)的糖醛酸化代谢。口服 fostamatinib 后, 约 80% 的代谢物 R406 从粪中排泄, 约 20% 从尿中排泄。尿中的主要成分为 R406 的糖醛酸化产物。粪便中的主要成分为 R406 及其去甲基化产物。

5 临床研究

在名为 FIT 的多中心、安慰剂对照的随机双盲临床 3 期试验中, 150 名慢性 ITP 患者以 2:1 的比例随机分为 fostamatinib 治疗组和对照组^[11]。这些患者 ITP 平均患病时间超过 8 年, 而且平均已经接受过 3 种不同其它疗法的治疗。在接受治疗之前, 患者的平均基线血小板水平为 1.6×10^4 个/ μL 。他们分别服用 fostamatinib 或安慰剂 100 mg, 2 次/d, 试验共进行 24 周。结果表明, 18% 接受 fostamatinib 治疗患者的血小板水平在治疗 14 周以后能够稳定在 55×10^4 个以上, 对照组达到这一标准的患者只有 2%, 两组比较差异显著 ($P=0.0003$)。43% 接受 fostamatinib 治疗的患者在接受治疗后 12 周内血小板水平一度达到 5×10^4 个/ μL 以上, 而对照组只有 14% 的患者达到这一标准, 两组比较差异显著 ($P=0.0006$)。因此认为 fostamatinib 能够显著提高 ITP 患者体内的血小板水平。同时观察到 fostamatinib 疗法最常见的副作用为腹泻、高血压、恶心、头晕和谷丙转氨酶指标上升, 大多数副作用为轻度或中度反应。这些副作用可能自动消失或者在接受药物治疗后可以得到控制。

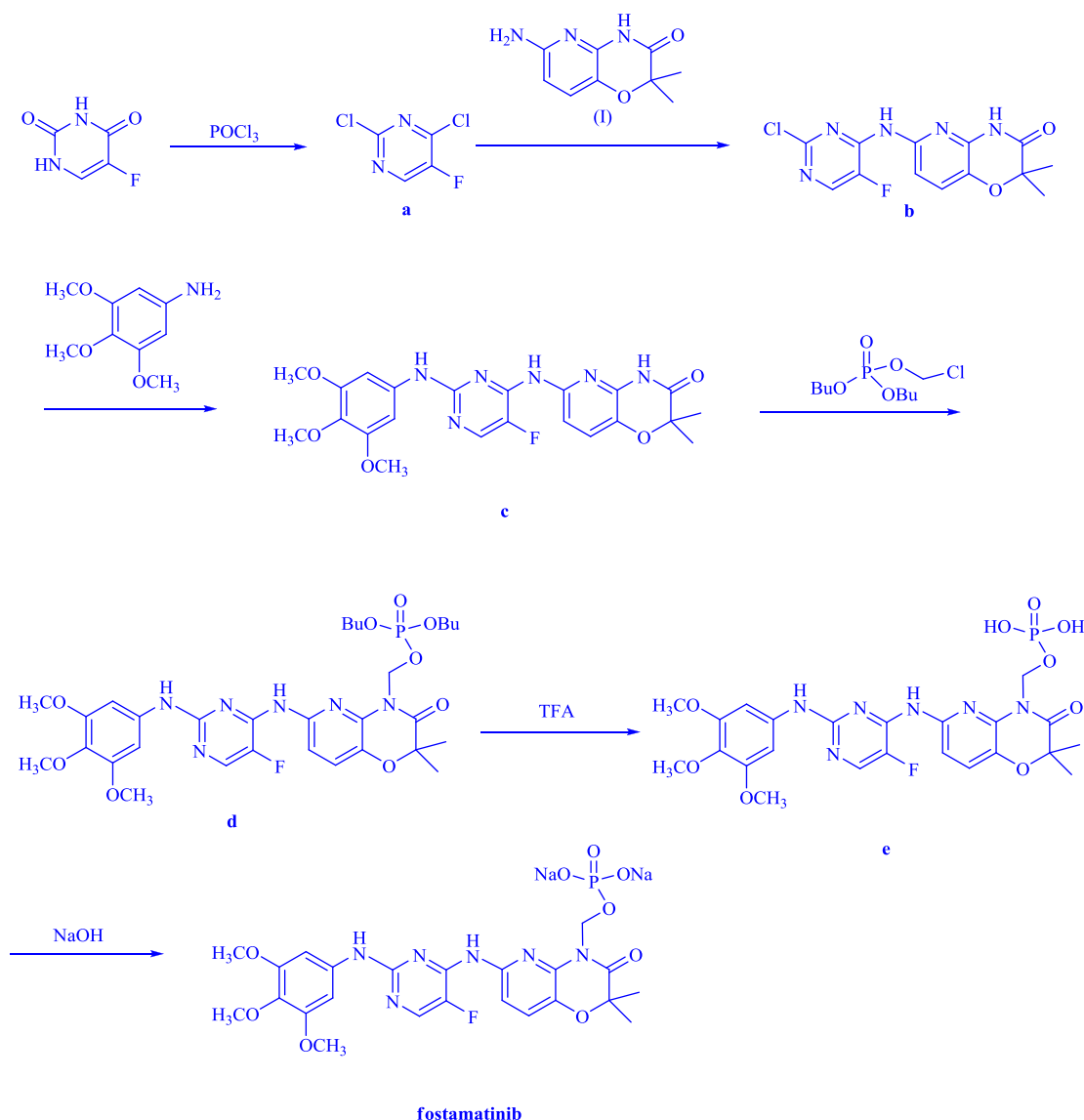


图2 Fostamatinib的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of fostamatinib

6 药物相互作用

fostamatinib(1次/d, 80 mg)与酮康唑(2次/d, 每次200 mg)同服, 持续3 d; 或 fostamatinib(1次/d, 150 mg)与维拉帕米(3次/d, 每次80 mg)同服, 持续4 d, 都可以提高R406的生物利用度, 分别为单独使用 fostamatinib时的2.02倍和1.39倍^[12]。

Fostamatinib(150 mg, 1次/d)与CYP3A4诱导剂利福霉素(600 mg, 1次/d)同服, 持续3 d, 能降低R406的75%的生物利用度。Fostamatinib(2次/d, 每次100 mg)与CYP3A4底物(辛伐他汀, 40 mg)同服会提高辛伐他汀的 $C_{\max}$ 和AUC, 分别是单独使用辛伐他汀的2.12倍和1.64倍^[13]。Fostamatinib(100 mg)与乳腺癌耐药蛋白底物瑞舒伐他汀20 mg同服会提高瑞舒伐他汀的 $C_{\max}$ 和AUC, 分别是单独使用瑞舒伐他汀的1.88倍和1.95倍^[12]。若把

fostamatinib(2次/d, 每次100 mg)与P-糖蛋白底物地高辛(1次/d, 0.25 mg)同服, 地高辛的 $C_{\max}$ 和AUC将升高, 分别是单独使用地高辛时的1.7倍和1.3倍。Fostamatinib与氨甲蝶呤、咪达唑仑、左炔诺孕酮^[12]、华法林^[12]、吡格列酮^[14]或雷尼替丁^[15]同服, 没有观察到药物之间的相互作用。

7 安全性评价^[6]

发生率大于1%的严重不良反应包括粒细胞减少性发热、腹泻、肺炎。发生率大于5%的不良反应包括腹泻、高血压、恶心、头晕、呼吸道感染、皮疹、腹痛、疲倦、中性粒细胞减少症、谷丙转氨酶和谷草转氨酶升高。

在动物生殖研究中, 在器官形成期至分娩前, 给予25~50 mg/(kg·d)的 fostamatinib 导致大鼠或兔流产率和早产死亡率增加, 它可能会对发育中的

胎儿或新生婴儿造成伤害。因此,怀孕或哺乳期女性不应服用 fostamatinib。目前尚未确定该药在儿童患者中的安全性和有效性,不建议未成年人服用该药。建议有生殖潜能的患者,用 fostamatinib 治疗期间和末次剂量后至少1个月应采取有效避孕。

在临床研究中无需对 fostamatinib 根据年龄调整剂量,未观察到患者年龄65岁或以上和较年轻患者间在有效性或安全性方面的总体差别。

8 结语

Fostamatinib 是第一个针对 ITP 的脾酪氨酸激酶抑制剂,临床试验也已经证实它对 ITP 的有效性,它的上市可以让患者受益,但应关注治疗过程中出现的不良反应并预备相应的处理措施。Fostamatinib 毕竟是新药,它的安全性还须要充分的循证医学证据。目前临床上常用的治疗 ITP 的药物有相对长期的使用史,它们的疗效和安全性也比较确切,充分认识它们及新药 fostamatinib 的优缺点,对患者实施个体化用药,提高药物的疗效,降低药物的毒副作用,减少医疗费用。

有报道显示 fostamatinib 也对类风湿性关节炎也有良好的疗效^[16],有必要进一步做临床验证,为扩大 fostamatinib 的临床应用范围提供证据。此外,目前导致 ITP 发生的主要机制尚未完全阐明,了解 ITP 的发生机制可为寻找新药奠定基础。最近发现,SYK 是潜在的治疗急性骨髓白血病的靶点,开发治疗白血病的 SYK 抑制剂也有重要的临床意义^[17]。随着 fostamatinib 上市并用于临床,以及对脾酪氨酸激酶相关分子生物学研究的深入,有理由相信将有更多的脾酪氨酸激酶抑制剂应用于疾病治疗。

参考文献

- [1] Lambert M P, Gernsheimer T B. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2017, 129(21): 2829-2835.
- [2] Zufferey A, Kapur R, Semple J. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP) [J]. J Clin Med, 2017, 6(2): 1-21.
- [3] Kistangari G, McCrae K R. Immune thrombocytopenia [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2013, 27(3): 497-520.
- [4] 杨晓阳, 万梦婕, 陈方平. 免疫性血小板减少症指南的解读 [J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(2): 621-625.
- [5] Mocsai A, Ruland J, Tybulewicz V L. The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions [J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(6): 387-402.
- [6] Crowley M T, Costello P S, Fitzner-Attas C J, et al. A critical role for Syk in signal transduction and

- phagocytosis mediated by Fcγ receptors on macrophages [J]. J Exp Med, 1997, 186(7): 1027-1039.
- [7] FDA. Labels for fostamatinib [EB / OL]. (2018-05-15) [2018-06-02]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/209299orig1s000toc.cfm.
- [8] Tam F W K, McAdoo S P. Fostamatinib disodium [J]. Drugs Future, 2011, 36(4): 273-280.
- [9] Braselmann S, Taylor V, Zhao H, et al. R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 319(3): 998-1008.
- [10] Martin P, Oliver S, Gillen M, et al. Pharmacokinetic properties of fostamatinib in patients with renal or hepatic impairment: results from 2 phase I clinical studies [J]. Clin Ther, 2015, 37(12): 2823-2836.
- [11] Bussell J, Arnold D M, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials [J]. Am J Hematol, 2018, 93(7): 921-930.
- [12] Martin P, Gillen M, Millson D, et al. Effects of CYP3A4 inhibitors ketoconazole and verapamil and the CYP3A4 inducer rifampicin on the pharmacokinetic parameters of fostamatinib: results from in vitro and phase I clinical studies [J]. Drugs R D, 2016, 16(1): 81-92.
- [13] Martin P, Gillen M, Millson D, et al. Effects of fostamatinib on the pharmacokinetics of the CYP2C8 substrate pioglitazone: results from in vitro and phase I clinical studies [J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2016, 5(3): 170-179.
- [14] Martin P, Gillen M, Millson D, et al. Effects of fostamatinib on the pharmacokinetics of digoxin (a P-glycoprotein substrate): results from in vitro and phase I clinical studies [J]. Clin Ther, 2015, 37(12): 2811-2822.
- [15] Flanagan T, Martin P, Gillen M, et al. Effects of ranitidine (antacid), food, and formulation on the pharmacokinetics of fostamatinib: results from five phase I clinical studies [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(2): 185-195.
- [16] Kunwar S, Devkota A R, Ghimire D K. Fostamatinib, an oral spleen tyrosine kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Rheumatol Int, 2016, 36(8): 1077-1087.
- [17] Bartaula-Brevik S, Tvedt T H A, Reikvam H, et al. Splenic tyrosine kinase (SYK) inhibitors and their possible use in acute myeloid leukemia [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2018, 27(4): 377-387.