

# 西地尼布抗肿瘤作用的临床研究进展

金燕芬<sup>1</sup>, 沈威<sup>2</sup>(1.杭州华东医药集团新药研究院有限公司, 杭州 310011; 2.杭州中美华东制药有限公司, 杭州 310011)

**摘要:** 目的 介绍西地尼布的多项抗肿瘤作用临床研究进展。方法 检索近年来国内外相关的文献报道, 对西地尼布用于卵巢癌、实体瘤、胆道癌、肾细胞癌、前列腺癌、宫颈癌和结肠癌这七大领域的临床试验进行综述。结果 西地尼布是一种强效的血管内皮生长因子受体抑制剂, 大量临床试验资料表明它有潜力用于各种肿瘤。药动学研究显示它口服给药, 每日1次, 用药方便, 且毒性反应与其他血管内皮生长因子受体抑制剂相似。结论 熟悉西地尼布的临床应用, 对更好的开发西地尼布具有深远意义。

**关键词:** 西地尼布; AZD2171; 血管内皮生长因子受体抑制剂; 卵巢癌

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2017)01-0143-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.01.033

## Clinical Advances of Anti-tumor Effects of Cediranib

JIN Yanfen<sup>1</sup>, SHEN Wei<sup>2</sup>(1.Hangzhou Huadong Medicine Group Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Hangzhou 310011, China; 2.Hangzhou Zhongmeihuadong Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310011, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To introduce kinds of cediranib's antitumor effects in clinic. **METHODS** According to the correlative reports in recent years, clinical trial of the seven areas of ovarian cancer, solid tumors, biliary tract cancer, renal cell carcinoma, prostate cancer, cervical cancer and colon cancer were reviewed. **RESULTS** Cediranib was a potent inhibitor of VEGFR, datas from clinical studies of cediranib suggested its potential anti-tumor effect. Pharmacokinetic studies showed that it was oral administration, once daily, conveniently, and it's toxicity was similar to other VEGFR inhibitors. **CONCLUSION** Familiar with the clinical application of cediranib, has profound significance for the development of better cediranib.

**KEY WORDS:** cediranib; AZD2171; VEGFR inhibitors; ovarian cancer

西地尼布(AZD2171)是一种口服抗肿瘤药物, 由美国阿斯利康公司研发, 化学名为 4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]喹唑啉, 是一种强效的血管内皮生长因子(VEGF)受体酪氨酸激酶抑制剂, 主要抑制 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3, 对这 3 种受体的 IC<sub>50</sub> 值分别为 <1 nmol·L<sup>-1</sup>、<5 nmol·L<sup>-1</sup> 和 ≤3 nmol·L<sup>-1</sup>[1]。大量临床前和临床试验表明本品具有广泛的抗肿瘤作用, 可作为一种抗肿瘤化疗药物, 它的耐受性较好、不良反应可预测且可控制[2]。

已开发西地尼布用于几种靶点肿瘤的临床试验, 如非小细胞肺癌(NSCLC)、肾癌、结肠癌、中枢神经系统癌症等, 目前共有 81 项列在临床试验清单内[2]。其中卵巢癌处于 III 期临床研究阶段、胆道癌处于 II/III 期临床研究阶段, 肾细胞癌处于 II 期临床研究阶段, 前列腺癌、宫颈癌处于启动研究阶段, 此外, 小细胞肺癌、NSCLC、结肠癌和脑癌已经停止开发[3]。2015 年 7 月, 已向欧盟递交新药申请。

本文就西地尼布在国外已进行的卵巢癌、实体瘤、胆道癌、肾细胞癌、前列腺癌、宫颈癌和结肠癌这七大领域的临床试验的有关文献进行综述和讨论, 重点关注临床药动学和药效学的相关数据, 为国内制药企业同行提供制剂工艺开发、一致性评价研究的体内支撑数据, 以便后期更好地寻找体内体外相关性, 更大程度地降低企业的风险。

### 1 临床应用

#### 1.1 西地尼布用于卵巢癌

一项开放性 I 期剂量爬坡试验[4]考察了西地尼布与奥拉帕尼联合给药时的毒性及 II 期临床的推荐剂量。试验的起始剂量为西地尼布片 20 mg, 每日 1 次, 奥拉帕尼胶囊 100 mg, 每日 2 次, 共纳入 28 例患者(20 例卵巢癌, 8 例乳腺癌)。剂量限制性毒性(DLT)出现在最高剂量组(西地尼布 30 mg, qd, 奥拉帕尼 400 mg, bid)。II 期临床的推荐剂量为西地尼布 30 mg, qd, 奥拉帕尼 200 mg, bid, 其中 75% 患者出现 3 级或以上不良反应, 包

作者简介: 金燕芬, 女, 硕士, 工程师 Tel: (0571)89918256

E-mail: jinyanfen\_2013@163.com

括 3 级高血压(25%)和 3 级疲乏(18%)。18 例评价的卵巢癌患者的总反应率(ORR)为 44%，临床受益率[>24 周，ORR+疾病稳定率(SD)]为 61%。

一项随机开放性 II 期临床试验<sup>[5]</sup>对奥拉帕尼单独给药进行比较，以确定西地尼布和奥拉帕尼联合给药是否可改善铂敏感性复发性卵巢癌患者的 PFS。试验共纳入 90 例患者，按照 1:1 随机给予奥拉帕尼 400 mg, bid 或西地尼布 30 mg+奥拉帕尼 200 mg, bid。试验结果显示，单独给药组 PFS 为 9.0 个月，联合给药组 PFS 为 17.7 个月，但联合给药组中 3 级和 4 级不良反应较单独给药组更常见。

一项开放性 II 期临床试验<sup>[2]</sup>评价了西地尼布单独给药的治疗活性和毒性。试验共纳入 46 例患者，主要为卵巢癌患者。西地尼布的口服起始剂量为 45 mg，由于前 11 位受试者出现的毒性反应，将给药剂量降至 30 mg。3 级反应包括高血压(46%)、疲劳(24%)和腹泻(13%)。结果显示 8 例患者出现部分反应率(PR)(17%)，6 例患者疾病稳定(13%)，临床受益率为 30%。中位 PFS 为 5.2 个月。

一项开放性多中心 II 期临床试验<sup>[6]</sup>评价了西地尼布对复发性卵巢癌的治疗活性。西地尼布的口服起始剂量为 45 mg，由于毒性反应，将给药剂量降至 30 mg。试验共纳入 74 例患者，其中 39 例为铂敏感性(PL-S)，35 例为铂抵抗性(PL-R)。PL-S 组中，PR 为 26%，SD 为 51%；PL-R 组中，SD 和无确切的 PR 为 66%。30 mg 剂量起主要的 3/4 级不良反应包括高血压(27%)、疲劳(20%)和腹泻(14%)。所有患者、PL-S 患者和 PL-R 患者的中位 PFS 分别为 4.9，7.2 和 3.7 个月，中位 OS 分别为 18.9，27.7 和 11.9 个月。从以上结果可以看出，西地尼布对复发性 PL-S 卵巢癌患者有显著疗效，毒性在 30 mg 剂量时是可以预测和可控的。

ICON6 是一项 3 臂 3 阶段的双盲安慰剂对照的 III 期临床试验<sup>[2,7-8]</sup>，旨在评价西地尼布对复发性铂敏感性卵巢癌的有效性。试验共纳入 470 例患者，按照 2:3:3 随机分组，给予 6 个治疗周期卡铂+紫杉醇+安慰剂(对照组)、20 mg 西地尼布+化疗，再给予安慰剂维持治疗、20 mg 西地尼布+化疗，再继续给予西地尼布维持治疗。试验结果显示，西地尼布+化疗+西地尼布维持治疗组 PFS 从 9.4 个月提高到 12.6 个月，OS 从 17.6 个月提高到 20.3 个月。

## 1.2 西地尼布用于实体瘤

一项单中心开放性 I 期临床试验<sup>[9]</sup>评价了西地尼布的安全性和耐受性。A 组共纳入 36 例实体瘤患者，每日口服给予西地尼布 0.5~60 mg；B 组 36 例患者或除去 11 例肝转移患者，每日口服给予西地尼布 20，30 或 45 mg。最常见的 DLT 是高血压( $n=7$ )，出现在 20 mg 及以上剂量组。单次给药后，最大血浆药物浓度( $C_{max}$ )一般出现在给药后 1~8 h，中位时间为 3 h，平均终末半衰期( $t_{1/2}$ )为 22 h，表观清除率为 2.52~61.0 L·h<sup>-1</sup>。在多次给药后， $C_{max}$ 一般出现在给药后 1~6.4 h，中位时间为 2.1 h，在每天给药一次重复给药 7 d 后达到稳态血药浓度。

一项多中心开放性 I 期临床试验<sup>[10]</sup>评价了西地尼布对晚期实体瘤日本患者的安全性和耐受性。A 组共纳入 16 例实体瘤患者，每日口服给予西地尼布 10~45 mg；B 组 24 例按照 A 组确定的最大耐受剂量每日多次给药。因为 50%患者在给予 45 mg 剂量时出现 DLT，故确定西地尼布的最大耐受剂量为 30 mg·d<sup>-1</sup>。药动学分析进一步确证西地尼布适合口服，每日单次给药。

一项单中心的 I 期临床试验<sup>[11]</sup>[给予西地尼布每日 1 次(20，30 或 45 mg)，并与 5 种抗癌方案联用]评价了西地尼布在不同的抗癌治疗方案中的安全性和药动学(PK)。5 种抗肿瘤方案分别为标准的 mFOLFOX6、多西他赛、伊立替康、伊立替康+西妥昔单抗、培美曲赛。试验结果显示西地尼布与不同抗肿瘤方案合用的耐受性较好，相互间 PK 没有影响。

一项 I 期临床试验<sup>[12]</sup>评价了西地尼布对儿童和青少年的 PK 影响。共纳入 16 例患者，平均年龄 15 岁。西地尼布的最大耐受剂量为 12 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>(相当于成人剂量 20 mg)。12 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>时，AUC 为 900 ng·h·mL<sup>-1</sup>，与成人 20 mg 剂量时相似， $t_{max}$  为 2~8 h， $t_{1/2}$  为 13.2 h。

一项随机双盲多中心的 II 期临床试验<sup>[13]</sup>评价了西地尼布剂量最大时将高血压的干扰降至最低。试验共纳入 126 例实体瘤患者，所有患者给予 30 或 45 mg·d<sup>-1</sup> 西地尼布，同时给予或不给予抗高血压药物预防，结果显示与非预防组相比，预防治疗组中仅有 1 例患者出现重度高血压。

## 1.3 西地尼布用于胆道癌

一项多中心安慰剂对照的随机的 II 期临床试

验<sup>[14]</sup>，旨在评价西地尼布对晚期胆道癌的 PFS 的影响。患者先给予顺铂+吉西他滨治疗 8 个周期，再给予 20 mg 西地尼布或安慰剂直至疾病进展。试验共纳入 124 例患者，西地尼布组中位 PFS 为 8.0 个月，安慰剂组为 7.4 个月( $P=0.72$ )，但西地尼布组出现 3~4 级毒性反应更多。

#### 1.4 西地尼布用于肾细胞癌

一项单臂 II 期临床试验<sup>[15]</sup>评价了西地尼布对复发性或转移性肾细胞癌患者的疗效与耐受性。试验共纳入 44 例受试者，患者持续给予 45 mg 西地尼布，其中 PR 为 38%(15 例)，疾病稳定率 46%(18 例)，临床受益率 85%，中位 PFS 为 8.9 个月，中位 OS 为 28.6 个月，最常见的 3 级以上不良反应包括高血压、疲乏、手足综合征和腹泻。

一项随机双盲平行对照 II 期临床试验<sup>[16]</sup>评价了复发性或转移性肾细胞癌患者在给予西地尼布治疗 12 周后肿瘤的大小。试验共纳入 71 例受试者，其中 53 例给予 45 mg·d<sup>-1</sup> 西地尼布，18 例给予安慰剂。治疗 12 周后，西地尼布组肿瘤大小较安慰剂组显著缩小(-20%)，显著延长中位 PFS(西地尼布组为 12.1 个月，安慰剂组为 2.8 个月)，最常见的不良反应为腹泻(74%)、高血压(64%)、疲乏(58%)和发音障碍(58%)。

#### 1.5 西地尼布用于前列腺癌

一项 I 期临床试验<sup>[17]</sup>评价了西地尼布对去势难治性前列腺癌的药动学和耐受性。试验共纳入 26 例受试者，患者每日给予西地尼布剂量为 1, 2.5, 5, 10, 30 mg。DLTs 剂量为 30 mg。药动学研究显示半衰期为 27 h，在给药后 2~8 h 达到最大血药浓度，中位值为 2 h。20 mg 被确定为最大耐受剂量。

一项单中心单臂开放性的 II 期临床试验<sup>[18]</sup>评价了西地尼布对去势难治性前列腺癌的疗效和毒性。试验共纳入 59 例受试者，第 1 组，患者给予 20 mg 西地尼布，第 2 组患者给予 10 mg 西地尼布。6 个月后，第 1 组 43.9% 的患者无疾病进展，中位 PFS 和 OS 分别为 3.6 个月和 10.9 个月；第 2 组患者中，中位 PFS 和 OS 分别为 3.7 个月和 9.6 个月。

前列腺癌主动靶向药物传递系统的研究一直备受关[19]，西地尼布用于前列腺癌的具体作用机制尚不明确，它是一种强效的 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂。

#### 1.6 西地尼布用于宫颈癌

一项随机双盲安慰剂对照的 II 期临床试验<sup>[20]</sup>评价了西地尼布(20 mg)对转移性或复发性宫颈癌的疗效。试验共纳入 69 例受试者，其中 34 例患者给予西地尼布，35 例患者给予安慰剂，试验结果显示西地尼布治疗组 PFS 较长(分别为 8.1 个月和 6.7 个月)，西地尼布治疗组不良反应发生率较高。

#### 1.7 西地尼布用于结肠癌

一项 I/II 期临床试验<sup>[21]</sup>考察了西地尼布与 mFOLFOX6 联合给药时的安全性、耐受性和药动学。受试者为未接受过治疗的转移性结肠癌(CRC)日本患者。结果显示，6 例受试者给予 20 mg 西地尼布+mFOLFOX6，7 例受试者给予 30 mg 西地尼布+mFOLFOX6，在 20 mg 剂量组中，有 1 例受试者出现 DLT(胆红素升高)；30 mg 剂量组中未出现 DLT。报道的最常见的不良反应为腹泻、食欲降低、外周神经病变、高血压和疲乏。20 mg 剂量组中 2 例受试者和 30 mg 剂量组中 3 例受试者在治疗过程中出现严重不良反应。在这类受试者中，西地尼布的耐受性通常较好，西地尼布与氟尿嘧啶或奥沙利铂之间无显著的药动学相互影响。早期试验结果显示 5/9 可评价的患者达到了最好的 PR。

## 2 结语

西地尼布是一种强效的 VEGFR 抑制剂，在不同的肿瘤模型中显示了较好的生物活性，阿斯利康公司正在积极进行西地尼布与奥拉帕尼联合用药的更大规模的临床试验，相信在不久的将来，本品将会批准上市。

从已公开的临床资料可知，西地尼布是一种口服片剂，规格为 20 mg 或 30 mg(卵巢癌 III 期临床试验采用 20 mg 剂量)，口服给药后最大血药浓度的达峰时间为 1~8 h，中位时间为 3 h，平均终末半衰期( $t_{1/2}$ )为 22~27 h，这说明西地尼布在体内起效较快，可以做成速释制剂。希望通过本次研究，能为制药同行提供本品正在国外开展的临床进展及相关药动学、药效学参数，为后期的国内仿制提供有利的信息。

## REFERENCES

- [1] KENDREW J, ODEDRA R, LOGIÉ A, et al. Anti-tumour and anti-vascular effects of cediranib (AZD2171) alone and in combination with other anti-tumour therapies [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(4): 1021-1032.
- [2] SAHADE M, CAPARELLI F, HOFF P M. Cediranib: a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor [J]. *Future Oncology*, 2012,

- 8(7): 775-781.
- [3] BIOMEDTRACKER. Drug Report: Recentin [EB/OL]. (2016-03-12) [2016-07-25] <http://www.biomedtracker.com/DrugReport.cfm?DrugID=2438>.
- [4] LIU J F, TOLANEY S M, BIRRER M, et al. A Phase 1 trial of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib(AZD2281) in combination with the anti-angiogenic cediranib(AZD2171) in recurrent epithelial ovarian or triple-negative breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(14): 2972-2978.
- [5] LIU J F, BARRY W T, BIRRER M, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1207-1214.
- [6] HIRTE H, LHEUREUX S, FLEMING G, et al. A phase 2 study of cediranib in recurrent or persistent ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer: A trial of the princess margaret, Chicago and California phase II consortia [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138(1): 55-61.
- [7] RAJA F A, GRIFFIN C L, QIAN W, et al. Initial toxicity assessment of ICON6: a randomised trial of cediranib plus chemotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer [J]. *British Journal of Cancer*, 2011, 105(7): 884-889.
- [8] 田红, 于鹏, 吴小茗, 等. 卵巢癌的治疗药物研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(1): 103-107.
- [9] DREVS J, SIEGERT P, MEDINGER M, et al. Phase I clinical study of AZD2171, an oral vascular endothelial growth factor signaling inhibitor, in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(21): 3045-3054.
- [10] YAMAMOTO N, TAMURA T, YAMAMOTO N, et al. Phase I, dose escalation and pharmacokinetic study of cediranib (RECENTIN), a highly potent and selective VEGFR signaling inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(6): 1165-1172.
- [11] LORUSSO P, SHIELDS A F, GADGEEL S, et al. Cediranib in combination with various anticancer regimens: results of a phase I multi-cohort study [J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(6): 1395-1405.
- [12] FOX E, APLENC R, BAGATELL R, et al. A phase 1 trial and pharmacokinetic study of cediranib, an orally bioavailable pan-vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in children and adolescents with refractory solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(35): 5174-5184.
- [13] LANGENBERG M H, VAN HERPEN C M, DE BONO J, et al. Effective strategies for management of hypertension after vascular endothelial growth factor signaling inhibition therapy: results from a phase II randomized, factorial, double-blind study of cediranib in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36): 6152-6159.
- [14] VALLE J W, WASAN H, LOPES A, et al. Cediranib or placebo in combination with cisplatin and gemcitabine chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (ABC-03): a randomised phase 2 trial [J]. *Lancet Oncology*, 2015, 16(8): 967-978.
- [15] SRIDHAR S S, MACKENZIE M J, HOTTE S J, et al. A phase II study of cediranib (AZD 2171) in treatment naive patients with progressive unresectable recurrent or metastatic renal cell carcinoma. A trial of the PMH phase 2 consortium [J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(4): 1008-1015.
- [16] MULDER P, HAWKINS R, NATHAN P, et al. Cediranib monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma: Results of a randomised phase II study [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 527-537.
- [17] RYAN C J, STADLER W M, ROTH B, et al. Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of AZD2171, an inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase, in patients with hormone refractory prostate cancer(HRPC) [J]. *Invest New Drugs*, 2007, 25(5): 445-451.
- [18] DAHUT W L, MADAN R A, KARAKUNNEL J J, et al. Phase II clinical trial of cediranib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *BJU Int*, 2013, 111(8): 1269-1280.
- [19] XU J, YU J M, LIU Y H, et al. Advances in active targeting drug delivery system for prostate cancer [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2014, 31(9): 1143-1147.
- [20] SYMONDS RP, GOURLEY C, DAVIDSON S, et al. Cediranib combined with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic or recurrent cervical cancer(CIRCCa): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(15): 1515-1524.
- [21] TSATOH T, YAMAGUCHI K, BOKU N, et al. Phase I results from a two-part Phase I / II study of cediranib in combination with mFOLFOX6 in Japanese patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(4): 1511-1518.

收稿日期: 2016-07-27