

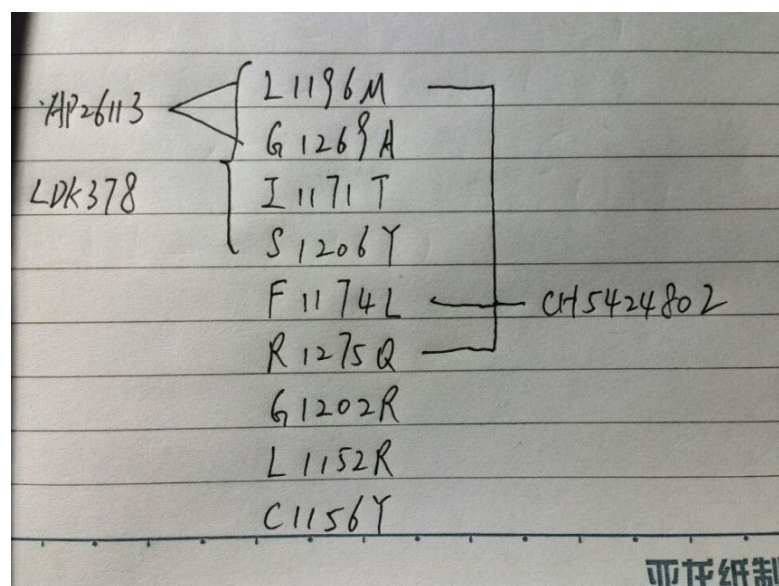
ALK 第3代抑制剂 PF06463922

PF06463922是辉瑞公司生产的克唑替尼2代产品，在总的 ALK 抑制剂中划分到第3代。现在 ALK 的用药方案为克唑替尼--AP26113，CH5424802，LDK378--PF06463922。3922的作用力为克唑替尼的40倍，是 AP26113的6倍。3922能抑制克唑替尼耐药之后的9种突变，AP 只能抑制剂2种，CH 能抑制3种，LDK378能抑制4种，但 AP 和 LDK378是姐妹药，结构、作用机理基本相同。3922采用全新的大环结构，作用机理和效果大幅增加。

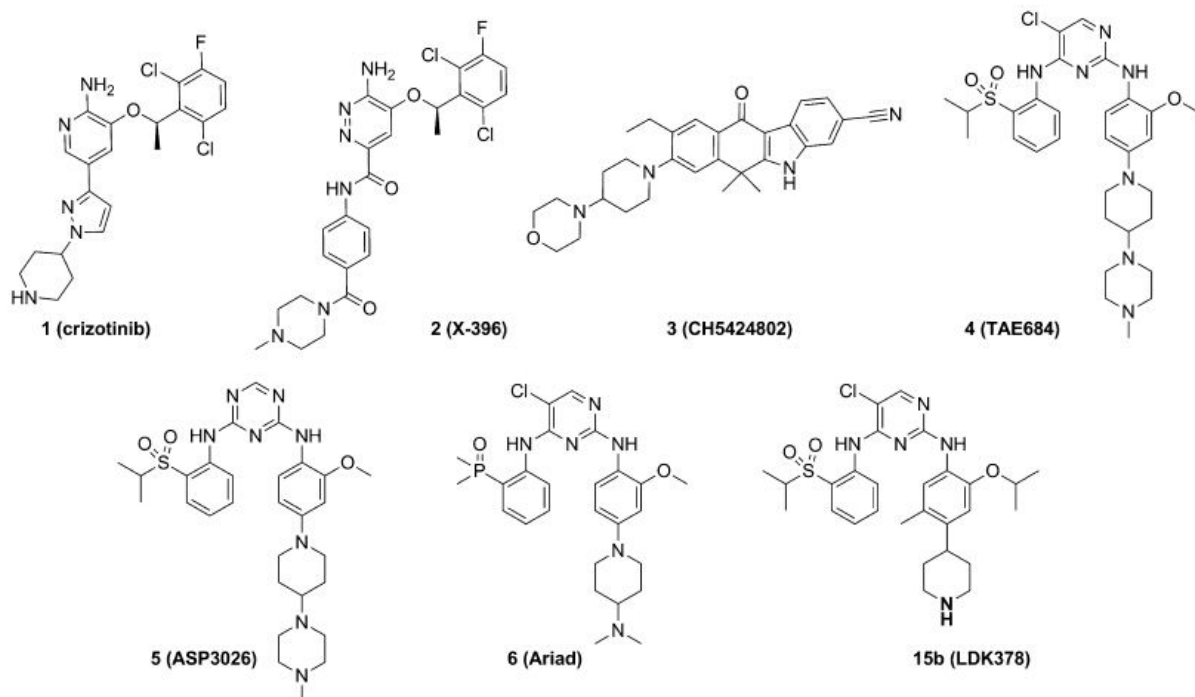
3922还可以抑制 ros1靶点，其作用力是 alk 的3倍，是目前 ros1的2代药。

3922 应该是目前最广谱及活性最高的 ALK/ROS 抑制剂。它是微碱性，胃溶性稍高一些。它的肠吸收率高，即使肠溶也应不错。肠溶的副反应会小一些。胃溶肠溶都可以，空腹服用。

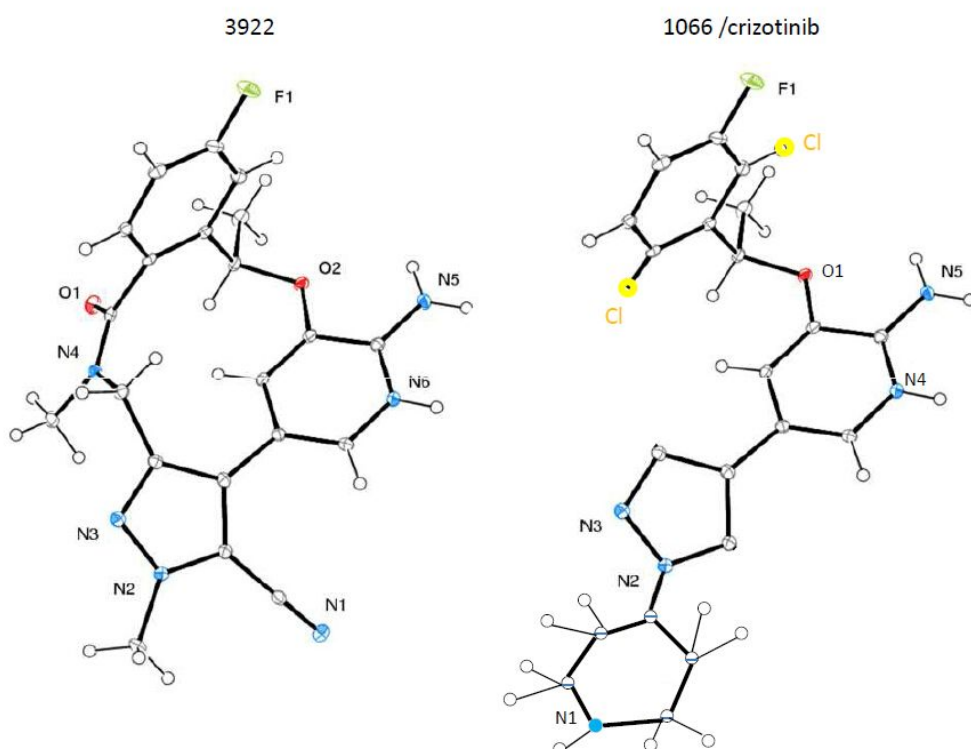
1. PF06463922的起始剂量有脑转的从25mg 吃起，没有脑转的从20mg 吃起，如果无效的话，每10mg 剂量递增。目前最多吃75mg。
2. PF06463922对脑转的控制能力很强，25mg 剂量足以入脑。
3. PF06463922有心脏毒性，试验组有2人因心脏毒性不能吃更高的剂量。辅酶 Q10 每天要服用，建议密切关注心电图 QTC 时间，超过450ms 要引起注意。
4. PF06463922会引起间质性肺炎，服用初期不要一下使用高剂量。
5. PF06463922可能和克唑替尼有同样的肝脏毒性，水飞蓟建议服用，密切检测肝功能。
6. 试验组第一号病人是克唑替尼耐药后吃 LDK378，LDK378耐药后服用3922，每天25mg，目前效果很好。



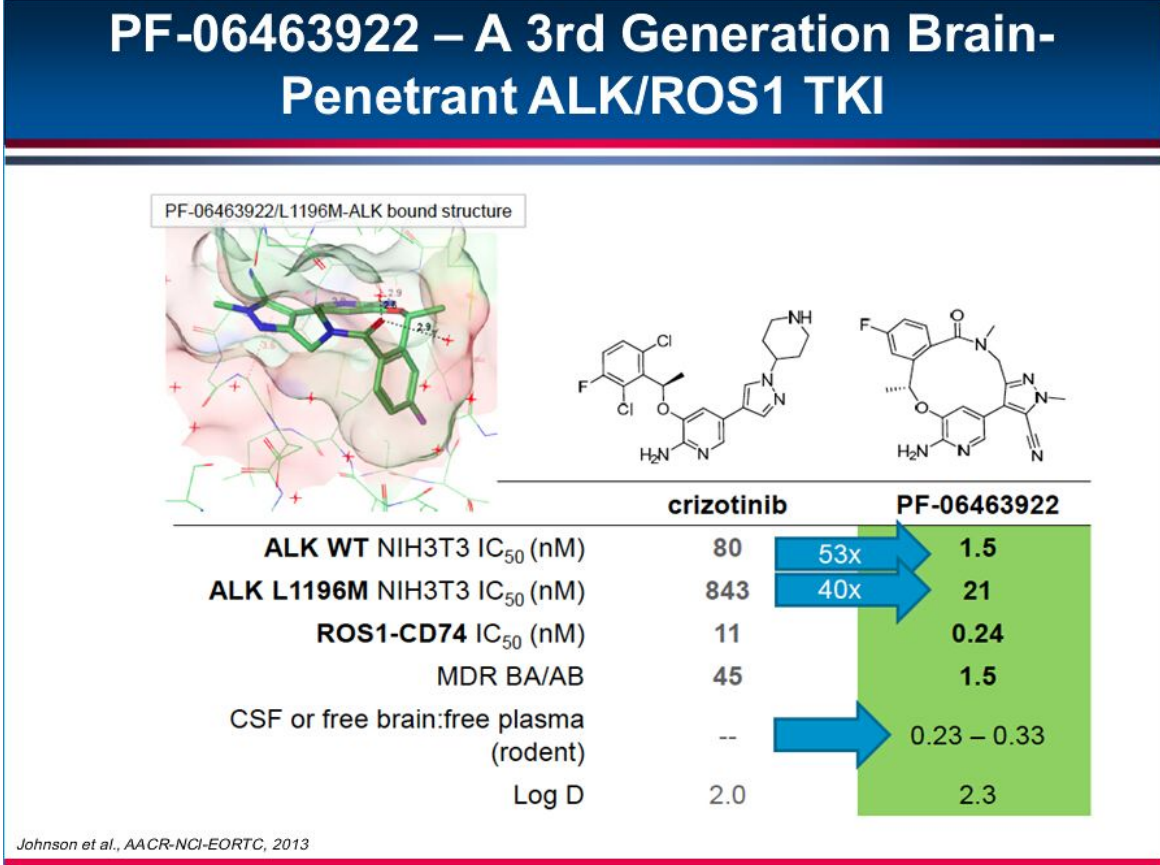
ALK 一代药和二代药的分子式结构。



克唑替尼和 3922 的分子式结构对比



3922 的作用力比克唑替尼强 40-53 倍



图中 1 代表克唑替尼，8K 是 3922，可以看到克唑替尼对克唑替尼耐药后的 9 种突变几乎没有作用（废话），而 3922 所有的 IC50 值都小于 100（越小越好），说明它极有可能全部抑制克唑替尼耐药后 9 种突变。

Table 5. pALK inhibition (IC₅₀) values for compounds 1 and 8k against ALK and clinical mutants of ALK

Compound #	pALK IC ₅₀ (nM) in 3T3-EML4-ALK Engineered cell lines								
	ALK	F1174L	C1156Y	G1269A	S1206Y	L1196M	L1152R	G1202R	1151Tins
1	80	165	478	605	626	843	1026	1148	3039
8k	1.3	0.2	1.6	15	4.2	21	9.0	77	38

3922 对 ROS1 的作用力比对 ALK 的还要强大 3 倍

Enzyme	IC ₅₀ ^a or Ki ^b , nM	fold shift vs. ALK-L1196M
ROS1	<0.02 ^b	<0.03
ALK	<0.07 ^b	<0.10

这是 3922 做的老鼠的药代动力学研究，在老鼠体内的半衰期是 2.7 小时。（这个数据基本没什么用）

Route ^{a,b}	C _{max} (ng/mL)	Free ^c C _{max} (nM)	T _{max} (hr)	AUC _{inf} /AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng*hr/mL)	Free C _{ave} (nM)	CL _p (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	T _{1/2} (h)	F (%)
i.v.	--	--	--	1,150	-	15.5	2.7	2.7	--
p.o.	1,727	1,530	1.3	14,933	551	--	--	--	100

^aFormulation for the i.v. and p.o. routes was ethanol:PEG200:water (10:40:50) in solution. ^bDose: po 10 mg/kg QD; iv 1 mg/kg QD. ^cRat plasma protein binding fraction unbound of 0.36 (determined at 2.4 μM).

这是最终的结论图

