

【 上市新药 】

尼拉帕尼：聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶抑制剂

魏娜, 巩颖, 顾媛媛, 郭秀娟, 华国栋*

北京中医药大学东方医院 药学部, 北京 100078

摘要: 尼拉帕尼(Niraparib, 商品名 Zejula™)是聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(PARP)的口服小分子抑制剂, PARP抑制是治疗由DNA修复基因(如BRCA1和BRCA2)特异性畸变引起的DNA修复机制缺陷的癌症的有效策略。尼拉帕尼于2017年3月在美国获批,维持治疗复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌的成年患者,这些患者对铂类化疗有完全或部分反应,推荐剂量为口服300 mg/d,直到疾病发生恶化或产生无法接受的不良反应。临床研究表明该药可以延长患者的无恶化生存期,为治疗卵巢癌提供了有效和可靠的治疗手段。

关键词: 尼拉帕尼;聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(PARP);聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶抑制剂;卵巢癌

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)06-1164-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.044

Niraparib: poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor

WEI Na, GONG Ying, GU Yuanyuan, GUO Xiujuan, HUA Guodong

Department of Pharmacy, Dongfang Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Abstract: Niraparib is an oral small molecule inhibitor of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP). PARP inhibition is an effective strategy for the treatment of cancers with deficiency in DNA repair mechanisms induced by specific aberrations of DNA repair genes (eg. *BRCA1* and *BRCA2*). Niraparib was approved in the United States in March 2017 for maintenance treatment of adult patients with recurrent epithelial ovarian cancer, fallopian tubes cancer, and primary peritoneal cancer. These patients have a complete or partial response to platinum-based chemotherapy. The recommended dose is 300 mg/d until the diseases worsen or produce unacceptable adverse reactions. The results of clinical studies show that Niraparib can prolong the patient's non-progressive survival and provide an effective and reliable treatment for ovarian cancer.

Key word: Niraparib; poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP); PARP inhibitor; ovarian cancer

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,也是全球发病率排第二位的恶性肿瘤,仅次于肺癌。原位乳腺癌并不致命;但由于乳腺癌细胞之间连接松散,容易脱落而转移至全身,从而威胁患者生命。据世界卫生组织国际癌症研究中心统计,全球新增乳腺癌病例达167万例,死亡52.5万例^[1]。从分子生物学角度来看,有多个分子指标可以做乳腺癌的诊断依据,如人表皮生长因子受体-2基因(human epidermal growth factor receptor, HER-2)、血管内皮细胞生长因子受体-1(vascular endothelial growth factor

receptor 1, VEGFR)、乳腺癌易感基因基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA1/BRCA2)等。部分女性患者由于携带BRCA基因突变,所以选择预防性地切除了乳腺。

聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(poly-ADP-ribose polymerase, PARP)家族不少于17种酶,主要参与检测单链DNA断裂并引发事件的级联,进而募集DNA修复因子,目前研究较多的有PARP-1和PARP-2两个亚型^[2-3]。PARP的抑制是治疗涉及由DNA修复基因(如BRCA1和BRCA2)特异性畸

收稿日期: 2017-12-11

第一作者: 魏娜(1982—),女,本科,主管药师,研究方向为医院药学。Tel: 13520161638 E-mail: 41622923@qq.com

*通信作者: 华国栋(1969—),男,硕士,主任药师,研究方向为中药学、临床药学和药事管理。Tel: (010)67638124 E-mail: zhaojhuagd@126.com

变引起的 DNA 修复机制缺陷的癌症的有效策略,相应畸变会导致易患个体发生遗传性乳腺癌和卵巢癌几率升高^[2-3]。尼拉帕尼(Niraparib, 商品名 ZejulaTM)是口服小分子的 PARP 抑制剂,由美国 Tesaro 公司开发,用于治疗各种实体瘤^[4]。临床前研究显示,在 BRCA1 或 BRCA2 (即 BRCA⁺/BRCA⁻癌细胞)缺陷的肿瘤细胞中进行 PARP 抑制会导致 DNA 损伤的积累,进而引起细胞死亡。表明细胞死亡需要两个过程,即抑制 PARP 介导的碱基切除修复抑制和由 BRCA1 和 BRCA2 丧失介导的 DNA 双链断裂修复缺陷^[2-3]。

口服尼拉帕尼已于 2017 年 3 月在美国批准并于 4 月上市,用于维持治疗复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌的成年患者,这些患者对铂类化疗有完全或部分反应^[5]。尼拉帕尼用于铂敏感性复发上皮卵巢癌患者的维持治疗也在欧盟的监管审查中^[6-7]。同时,尼拉帕尼也在开发用于其他实体瘤的治疗,包括乳腺癌和前列腺癌。临床应用中,推荐治疗方案为口服尼拉帕尼 300 mg/d,直到疾病发生进展或产生无法接受的不良反应^[5]。暂停治疗、减少剂量、终止治疗可控制相应的不良反应^[5]。

由于我国人口基数大,乳腺癌患者数量也逐年增加。因此对相应治疗药物需求巨大,尤其是尼拉帕尼这种靶向治疗药物。综述该药的药理、药动学、临床和不良反应研究进展,以期为该类药物研发和利用提供依据。

1 药理作用

尼拉帕尼是一种有效的、高度选择性的 PARP-1 和 PARP-2 抑制剂,半数抑制浓度分别为 3.8、2.1 nmol/L,与其他 PARP 家族成员(PARP-3、v-PARP 和 TANK-1)相比,其选择性高 100 倍^[8]。在培养的 BRCA1 和 BRCA2 缺陷型癌细胞系中,尼拉帕尼可选择性抑制癌细胞增殖,但不能选择性抑制正常细胞系增殖。该过程的机理为:在 BRCA 缺陷型细胞中,尼拉帕尼诱导的细胞毒性使 G₂/M 期细胞周期停滞从而导致细胞凋亡和有丝分裂突变^[2]。

基于体外研究和鼠异种移植模型,临床前研究表明尼拉帕尼以 p53 非依赖方式增强放射治疗的效果^[9-11]。在体外,尼拉帕尼以 p53 非依赖方式对人乳腺、肺和(或)前列腺肿瘤细胞系放射致敏,但不对正常的组织来源的细胞系起作用,这种影响可能涉及将辐射诱导的亚致死单链断裂转化为致死性双链断裂^[9-11]。在肺癌和乳腺癌异种移植中,

包括在三阴性乳腺癌异种移植模型中,当使用临床相关的放射剂量分级方案时,尼拉帕尼以 p53 非依赖的方式增强了对放射治疗的反应^[11]。同样在转移性神经母细胞瘤的鼠异种移植模型中,与单独进行放射治疗相比,将尼拉帕尼治疗与放射治疗相结合延长了试验对象的存活期。其中涉及的机制包括增加 DNA 修复,凋亡细胞死亡,下调聚腺苷二磷酸-核糖水平^[10]。

在推荐剂量下,尼拉帕尼可能影响脉搏率和血压,该作用可能与多巴胺转运蛋白、去甲肾上腺素转运蛋白、血清素转运蛋白的药理学抑制有关^[5]。在成年铂类敏感性复发卵巢癌患者的名为 NOVA 的试验中,尼拉帕尼和安慰剂组脉搏基线的平均最大增幅分别为 24.1、15.8 次/min,收缩期血压的最大增加分别为 24.5、18.3 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),舒张压为 16.5、11.6 mmHg。在一项随机对照试验中,546 名患者服用尼拉帕尼 300 mg/d,平均校正 QT 间期(>20 ms)没有明显变化。

2 药动学研究

口服尼拉帕尼在剂量为 30~400 mg 时可显示出与剂量成比例的药动学特征^[5]。尼拉帕尼在 3 h 内迅速吸收并达到最大血浆浓度。尼非拉布的平均绝对生物利用度约为 73%,其中 83%的药物与人血浆蛋白结合。平均表观分布容积(V_d)为(1 220±1 114) L;基于人体药动学分析,尼拉帕尼在恶性肿瘤患者中的 V_d 为 1 074 L。伴随高脂肪膳食的联合给药与尼拉帕尼的药动学无相关性^[5]。

尼拉帕尼主要通过羧酸酯酶代谢形成主要的无活性代谢物 M1,随后经历葡萄糖苷酸化,在多次服用尼拉帕尼 300 mg/d 后,平均消除半衰期为 36 h^[5]。在单次服用放射性标记的尼拉帕尼 300 mg 后,分别在 21 d 内于尿液和粪便中回收给药剂量的 47.5%和 38.8%;其中原型药占给药剂量的 11%和 19%^[12]。

患者年龄(18~65 岁)、种族、轻度至中度肾损伤对尼拉帕尼的药动学没有临床相关的影响^[5]。严重肾功能衰竭或终末期肾脏衰竭血液透析对尼非拉布的药动学的影响是未知的,中度或重度肝损伤的效果也是未知的^[5]。

没有对尼拉帕尼进行正式的药物相互作用研究^[5]。在体外,尼拉帕尼和代谢物 M1 不能抑制肝药酶 CYP2A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 酶或诱导 CYP3A4;

尼拉帕尼可弱诱导 CYP1A2。在体内, 尼拉帕尼是羧酸酯酶和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶的底物。尼拉帕尼是 BCRP (breast cancer resistant protein, 乳腺癌耐药蛋白) 的弱抑制剂。尼拉帕尼和 M1 均不抑制 *P*-糖蛋白 (*P*-gp), 胆汁盐输出泵 (BSEP), 也不是 OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、OAT3 或 OCT2 等蛋白的底物^[5]。

3 临床试验

为确定尼拉帕尼在铂类药物敏感、复发、组织学确诊的卵巢癌成年患者中的疗效, 开展了随机的、双盲、多国 (美国、加拿大、匈牙利), III 期临床试验 (实验名为 NCT01847274)^[13]。招募的患者为 18 岁以上成年患者, 经病理诊断为卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌, 其中以浆液性组织增生为主, 所有患者对铂类药物敏感, 至少接受了两种化疗方案。该试验独立招募了胚系 BRCA 基因突变 (gBRCA 患者, $n=203$, 治疗组和安慰剂组分别 138、65 例) 的乳腺癌患者和非胚系 BRCA 基因突变 (non-gBRCA 患者, $n=350$, 治疗组和安慰剂组分别 234、116 例) 的乳腺癌患者。所有患者在 28 d 的周期内以 2:1 的比例给予尼拉帕尼 300 mg/d 或安慰剂, 直至出现疾病进一步恶化、不可接受的毒性、死亡、撤回同意、无法随访其中任一种情况发生。治疗可以由于血液毒性中断至多 28 d, 当发生血小板减少症时可以适当减少剂量。所有患者的中位年龄为 57~63 岁, 约 2/3 患者的美国东部肿瘤协作组评分 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG, 主要用于评估患者的健康状态, 值越大患者健康状态越差) 评分为 0, 1/3 患者的 ECOG 评分为 1。约 30 位 gBRCA 患者和约 1/3 的 non-gBRCA 患者已接受 3 线以上的化疗。

试验的主要终点是 3 个预定义的主要功效群体的无恶化生存期 (progression-free survival, PFS) 的持续时间。3 个主要功效群体分别是 gBRCA 患者 (138 例患者服用尼拉帕尼, 65 例患者服用安慰剂), non-gBRCA 且肿瘤基因检测具有同源重组缺陷 (homologous recombination deficiency, HRD) 的患者 (即 non-gBRCA/HRD⁺患者) (106 人服用尼拉帕尼, 56 人服用安慰剂), non-gBRCA 患者 (234 人服用尼拉帕尼, 116 人服用安慰剂)。如果主要终点在 non-gBRCA/HRD⁺患者中显著, 则测试整体 non-gBRCA 患者^[13]。

在中位随访期为 16.9 个月时, 服用尼拉帕尼患

者的中位 PFS 在 3 个预定义的主要功效群体中与安慰剂组相比均延长 ($P<0.001$)^[13]。服用尼拉帕尼后疾病恶化风险在 gBRCA 患者中降低了 73% [尼拉帕尼组 PFS 中位数为 21.0 个月, 对照组的为 5.5 个月; 风险比 (HR) 为 0.27; 95%CI (0.17~0.41); $P<0.001$], 在 non-gBRCA/HRD⁺患者中为 62% (尼拉帕尼组 PFS 中位数为 12.9, 对照组的为 3.8 个月; HR 为 0.38; 95%CI 为 0.24~0.59; $P<0.001$), 在 non-gBRCA 患者 (尼拉帕尼组中位数 PFS 为 9.3 个月, 安慰剂组的为 3.9 个月; HR 为 0.45; 95%CI 为 0.34~0.61; $P<0.001$) 中为 55%。对于所有受试者来说, 尼拉帕尼组较安慰剂组可有效延长平均 PFS, 且与人种、年龄、地理区域、疾病恶化时间、铂治疗的反应、前期的化疗方案的累积数量等因素无关^[13]。

次要终点包括患者报告的临床结果、无化疗期间、到首次后续治疗时间、到第二后续治疗的时间、总生存期等。次要终点时, 在 gBRCA 和 non-gBRCA 患者中尼拉帕尼组治疗效果也优于安慰剂组^[13]。尼拉帕尼和安慰剂组在 gBRCA 患者中的中位化疗无间隔时间分别为 22.8 9.4 个月 (HR 为 0.26, 95%CI 为 0.17~0.41, $P<0.001$), 而在 non-gBRCA 患者中的中位化疗无间隔时间分别为 12.7、8.6 个月 (HR 为 0.50, 95%CI 为 0.37~0.67, $P<0.001$)。到首次后续治疗时间在 gBRCA 患者中明显推迟 (尼拉帕尼组 21.0 个月, 安慰剂组 8.4 个月; HR 为 0.31, 95%CI 为 0.21~0.48, $P<0.001$), 在所有 non-gBRCA 患者中也可以观察到 (尼拉帕尼组 11.8 个月, 安慰剂组 7.2 个月; HR 为 0.55, 95%CI 为 0.41~0.72, $P<0.001$)。

对 non-gBRCA/HRD⁺患者的特异性探索分析显示尼拉帕尼显著延长野生型 BRCA 患者和体系突变的 BRCA 患者的中位 PFS, 与安慰剂组比较差异显著 ($P\leq 0.02$); 尼拉帕尼治疗也延长 non-gBRCA/HRD⁻患者的 PFS 周期 ($P=0.02$)^[13]。尼拉帕尼治疗对健康相关的生活质量没有不利影响^[13]。

4 不良反应

在 NOVA 试验中, 每日服用的尼拉帕尼对于铂敏感的复发性卵巢癌成年患者具有可控的安全性^[13]。尽管至少有 95% 的患者经历了至少 1 次治疗突发不良事件 (treatment-emergent adverse event, TEAE)。尼拉帕尼组 ($n=367$) 的 TEAE 发生率为 100%,

安慰剂组 ($n=179$) 的为 95.5%。虽然 TEAE 发生率较高,但是仅有少量患者停止治疗(尼拉帕尼组 14.7%,安慰剂组 2.2%)。尼拉帕尼组中,TEAE 导致治疗中断的比例为 68.9% (安慰剂组 5.0%),剂量减少的比例为 66.5% (安慰剂组 14.5%)。在尼拉帕尼组和安慰剂组中至少 3 级 TEAEs 发生率分别为 74.1%和 22.9%,其中大部分为血液学异常。治疗期间没有患者死亡,随访期间发生 3 例来自骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 或急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukaemia, AML) 的死亡病例;其中两名被调查人员认为与治疗有关 (每组 1 例) [13]。

尼拉帕尼组中发生率大于 15%的 TEAE 分别为:恶心 (尼拉帕尼组 73.6%、安慰剂组 35.2%),血小板减少症 (尼拉帕尼组 61.3%、安慰剂组 5.6%),疲劳 (尼拉帕尼组 59.4%、安慰剂组 41.3%),贫血 (尼拉帕尼组 50.1%、安慰剂组 6.7%),便秘 (尼拉帕尼组 39.8%、安慰剂组 20.1%),呕吐 (尼拉帕尼组 34.3%、安慰剂组 16.2%),嗜中性粒细胞减少症 (尼拉帕尼组 30.2%、安慰剂组 6.1%),头痛 (尼拉帕尼组 25.9%、安慰剂组 9.5%),食欲下降 (尼拉帕尼组 25.3%、安慰剂组 14.5%),失眠 (尼拉帕尼组 24.3%、安慰剂组 7.3%),腹痛 (尼拉帕尼组 22.6%、安慰剂组 29.6%),呼吸困难 (尼拉帕尼组 19.3%、安慰剂组 8.4%),高血压 (尼拉帕尼组 19.3%、安慰剂组 4.5%),腹泻 (尼拉帕尼组 19.1%、安慰剂组 20.7%),头晕 (尼拉帕尼组 16.6%、安慰剂组 7.3%) 和咳嗽 (尼拉帕尼组 15.0%、安慰剂组 4.5%) [13]。

尼拉帕尼和安慰剂组发生的最常见 (发生率 > 10%) 的血液学不良事件为血小板减少症 (尼拉帕尼组 61.3%、安慰剂组 5.6%),贫血 (尼拉帕尼组 50.1%、安慰剂组 6.7%) 和嗜中性粒细胞减少症 (尼拉帕尼组 30.2%、安慰剂组 6.1%) [13]。这些事件绝大多数发生在前 3 个治疗周期内,极少数患者由于这些事件而停止治疗 (尼拉帕尼组 $\leq 3.3\%$ 、安慰剂组 $\leq 0.06\%$)。大多数血液学不良事件可通过剂量修改和 (或) 间断进行控制。在尼拉帕尼组中,常见 3 级或 4 级血液学不良事件为血小板减少症 (33.8%)、贫血 (25.3%) 和中性粒细胞减少症 (19.6%) [13]。临床研究中,751 例使用尼拉帕尼治疗超过 2 年的患者中,骨髓增生异常综合征或急性骨髓性白血病发生率为 0.9% [5]。在 NOVA 试验中,

3 级或 4 级高血压发生在尼拉必利组中发生率为 9%,安慰剂组中发生率为 2%,少数患者 (<1%) 由于不良反应停止治疗 [5]。

5 结语

临床试验数据表明,尼拉帕尼可以显著延长卵巢癌患者的无恶化生存期,与现有的化疗药比较,不良反应轻微。希望能早日引进国内,让卵巢癌患者以及携带 BRCA 突变的乳腺癌患者有更多的治疗选择。同时需要格外注意的是,该药对 BRCA 突变的患者疗效明显,使用之前应做基因型检测,尽量减少无谓的用药,减少患者的治疗负担。

全球新增乳腺癌病例达 167 万例,我国乳腺癌患者数量也逐年增加,因此对治疗药物需求巨大。尼拉帕尼的上市,反映出国际市场对该类药物的需求,也侧面体现了国内该类药物的缺乏。希望国内药物研发工作者们能努力开发出类似的新药,让患者们早日用上价格低廉效果优良的国产药。

参考文献

- [1] 李 静, 范金虎, 庞 轶, 等. 以医院为基础的全国多中心女性原发性乳腺癌临床流行病学调查 [J]. 中国肿瘤, 2013, 22(4): 254-259.
- [2] Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, et al. Niraparib: a poly (ADPribose) polymerase (PARP) inhibitor for the treatment of tumors with defective homologous recombination [J]. J Med Chem, 2015, 58(8): 3302-3314.
- [3] O'Sullivan Coyne G, Chen AP, Meehan R, et al. PARP inhibitors in reproductive system cancers: current use and developments [J]. Drugs, 2017, 77(2): 113-130.
- [4] Tesaro. Niraparib is an orally active and potent PARP inhibitor being developed for the treatment of ovarian and breast cancer [EB/OL]. (2017-03-27)[2017-05-31]. <http://www.tesarobio.com/en/pipeline/niraparib>.
- [5] Tesaro. Zejula™ (Niraparib): US prescribing information. [EB/OL]. (2017-03-27)[2017-05-31]. https://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2084471bl.pdf.
- [6] European Medicines Agency. Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use [EB/OL]. (2017-05-08)[2017-05-31]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/05/WC500227100.pdf.
- [7] Tesaro. Tesaro announces acceptance for review of niraparib marketing authorization by EMA [EB/OL]. (2016-10-27)[2017-05-31]. <http://www.4-traders.com/TESARO-INC-10899049/news/TESARO-Announces-Ac>

- ceptance-for-Review-of-Niraparib-Marketing-Authorization-Application-by-EMA-23290839/.
- [8] Jones P, Altamura S, Boueres J, et al. Discovery of 2-{4-[(3*S*)-piperidin-3-yl]phenyl}-2*H*-indazole-7-carboxamide (MK-4827): a novel oral poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor efficacious in BRCA-1 and -2 mutant tumors [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(22): 7170-785.
- [9] Bridges K A, Toniatti C, Buser C A, et al. Niraparib (MK-4827), a novel poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor, radiosensitizes human lung and breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(13): 5076-5086.
- [10] Mueller S, Bhargava S, Molinaro A M, et al. Poly (ADP-Ribose) polymerase inhibitor MK-4827 together with radiation as a novel therapy for metastatic neuroblastoma [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(3): 755-762.
- [11] Wang L, Mason K A, Ang K K, et al. MK-4827, a PARP-1/-2 inhibitor, strongly enhances response of human lung and breast cancer xenografts to radiation [J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(6): 2113-2120.
- [12] Van A L, Zhang Z, Lu S, et al. Human mass balance study and metabolite profiling of (14)*C*-niraparib, a novel poly(ADP-Ribose) polymerase (PARP)-1 and PARP-2 inhibitor, in patients with advanced cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2017, 35(1): 1-15.
- [13] Mirza M R, Monk B J, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(22): 2154-2164.