

· 药物与临床 ·

治疗遗传性卵巢癌的新药——奥拉帕尼

唐跃年, 金 樑, 孙朝荣 (上海交通大学医学院新华医院药剂科, 上海 200092)

[摘要] 奥拉帕尼(olaparib)是英国阿斯利康公司研发的一种多聚腺苷二磷酸酯核糖聚合酶强抑制剂,通过抑制基因同源重组缺陷,合成杀灭突变的癌细胞,可用于治疗有特异性 DNA 修复缺陷的癌症,是治疗 2 种易感基因 BRCA1 和 BRCA2 缺陷的晚期卵巢癌药物。奥拉帕尼可以选择性杀死癌细胞而又不损害正常细胞,较之传统的化疗手段,其不良反应小得多。

[关键词] 奥拉帕尼;遗传性;卵巢癌

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)04-0373-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.04.022

Olaparib: a new drug for hereditary ovarian cancer treatment

TANG Yuenian, JIN Liang, SUN Chaorong (Department of Pharmacy, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao-tong University, Shanghai 200092)

[Abstract] Olaparib is an inhibitor of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) enzymes, and was developed by AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Olaparib has therapeutic potential for treating cancers associated with impaired DNA repair capabilities, particularly those with deficiencies in the homologous recombination repair (HRR) pathway. Olaparib is an available therapy option for ovarian cancer patients with deficiencies in the BRCA1 and BRCA2 genes. Olaparib can selectively kill cancer cells without compromising normal cells. Compared to traditional chemotherapy means, adverse reactions are much smaller.

[Key words] olaparib; hereditary; ovarian cancer

奥拉帕尼(olaparib,商品名 LYNPARZA[®])由英国阿斯利康公司研发,是一种创新的口服多聚腺苷二磷酸酯核糖聚合酶[poly-(adenosine diphosphate-ribose) polymerase, PARP]强抑制剂,可导致某些肿瘤细胞 DNA 修复途径的缺陷,优先杀死癌细胞;作为用于遗传性卵巢癌的靶向治疗药物,美国食品药品监督管理局(FDA)于 2014 年 12 月 19 日批准奥拉帕尼用于遗传性晚期卵巢癌的治疗^[1]。

奥拉帕尼的化学名称:1-(环丙基羰基)-4-[5-[(3,4-二氢-4-氧代-1-吡嗪)甲基]-2-氟苯甲酰]哌嗪)。分子式:C₂₄H₂₃FN₄O₃,分子量:434.46;结构式见图 1。

1 作用机制

卵巢癌和乳腺癌的发病与 2 种易感基因 BRCA1 和 BRCA2 发生突变有关^[2],这 2 个等位基因的突变会导致个体发生卵巢癌和乳腺癌的终身风险高达 80%^[3]。随着对 BRCA1 和 BRCA2 的深入研究发现,这 2 个基因突变在修复 DNA 过程中发

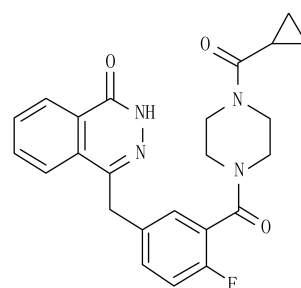


图 1 奥拉帕尼的结构式

挥着重要作用^[4,5]。一个全新的抗肿瘤化合物奥拉帕尼,它是 PARP 酶的强抑制剂^[6],包括 PARP1、PARP2 和 PARP3。PARP 酶参与正常细胞稳态,如 DNA 转录、细胞周期调控和 DNA 修复。体外研究表明,奥拉帕尼单药治疗能够通过已知合成致死程序使肿瘤出现退化,DNA 断裂双链无法积聚,基因组不稳定性增加;同时奥拉帕尼也可以增加电离辐射和修复化疗后 DNA 损伤。奥拉帕尼显示选择性抑制肿瘤细胞系体外生长,增加对肿瘤细胞的毒性和抗肿瘤活性。其诱导细胞毒性可能涉及抑制 PARP 酶活性和增加形成 PARP-DNA 复合物,从而导致细胞稳态和细胞死亡的中断。

[作者简介] 唐跃年,副主任药师,研究方向:中药分析.E-mail: tyn2018@163.com

2 药动学^[7]

2.1 吸收 口服给药奥拉帕尼胶囊制剂,吸收迅速,通常在给药后1~3 h达到血浆峰浓度;多次给药没有明显蓄积,给药3~4 d可达到稳态血药浓度。有限数据表明,奥拉帕尼剂量超过400 mg后AUC的增幅降低。奥拉帕尼合用高脂肪膳食可减缓其吸收速度(t_{max} 延迟2 h),吸收程度增加(平均AUC增加约20%)。

2.2 分布 单剂量口服奥拉帕尼400 mg,其稳态表观分布体积为(167±196)L;口服奥拉帕尼400 mg, bid,蛋白血浆浓度结合率约为82%。

2.3 代谢 奥拉帕尼的代谢主要由CYP3A4酶负责。女性患者口服给药¹⁴C-奥拉帕尼,原形药物占循环放射性血浆的70%;15%原形药物被代谢,6%放射性出现在尿和粪便中。大多数代谢物是氧化反应并经过葡萄糖苷酸或硫酸酯偶联组分反应,最终排出体外。

2.4 排泄 单剂量口服奥拉帕尼400 mg后,终末端血浆 $t_{1/2}$ 为(11.9±4.8)h,表观血浆清除率为(8.6±7.1)L/h。单剂量口服¹⁴C-奥拉帕尼,7 d内回收放射性活度总剂量86%,尿排出44%,粪便排出42%。对肾功能损害患者测其肌酐清除率(CL_{cr}):对轻度肾功能受损患者($CL_{cr}=50\sim 80$ ml/min, $n=14$)相比于肾功能正常者($CL_{cr}>80$ ml/min, $n=8$),奥拉帕尼的AUC均值增加1.5倍, C_{max} 均值增加1.2倍。对透析患者和 $CL_{cr}<50$ ml/min患者没有实验数据。对肾功能损害患者($CL_{cr}<50$ ml/min)和肝功能受损患者(血清胆红素>1.5倍正常上限)不建议用奥拉帕尼治疗。

2.5 药物相互作用^[8] 体外研究表明,奥拉帕尼是CYP3A4抑制剂,在高浓度时,奥拉帕尼是CYP2B6诱导剂。

在一组遗传性乳腺癌患者试验中($n=57$),奥拉帕尼与伊曲康唑(CYP3A的强抑制剂)合用,奥拉帕尼的AUC和 C_{max} 分别增加了2.7倍和1.4倍。模拟生理学药动学(PBPK)模型表明,合用适量的氟康唑(CYP3A酶抑制剂)可以分别提高奥拉帕尼AUC 2倍和 C_{max} 1.1倍。另一组药物试验中($n=22$),奥拉帕尼与利福平(CYP3A的强诱导剂)合用,奥拉帕尼的AUC和 C_{max} 分别降低了87%和71%。使用模拟PBPK模型表明,依法韦仑(CYP3A的中度诱导剂)可能会降低奥拉帕尼的AUC 50%~60%,降低 C_{max} 20%~30%。

体外研究还表明,奥拉帕尼是P-糖蛋白(P-gp)

底物BCRP、OATP1B1、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1和MATE2K抑制剂,但是这些发现的临床相关性尚未知晓。

3 毒理学

尚未对奥拉帕尼进行致癌性研究。在Ames细菌突变实验中,奥拉帕尼没有表现出致突变性;但在中国仓鼠卵巢细胞(CHO)的体外染色体断裂实验中,表现出致染色体畸变。这些发现与奥拉帕尼主要药理机制的基因不稳定性一致。

雌性大鼠在妊娠、交配前1周口服奥拉帕尼0.05、0.5、15 mg/(kg·d),至少14 d。实验表明,15 mg/(kg·d)剂量(约为人类母体接受剂量的11%)奥拉帕尼对大鼠交配和生育率无不良影响。在雄性大鼠生育能力的研究中,对交配和生育大鼠给药剂量在40 mg/(kg·d)以下(约为人类男性接受剂量的7%)至少70 d,奥拉帕尼没有对其生育能力产生明显影响。

4 适应证与用法

奥拉帕尼可单药治疗有害或疑似有害gBRCA突变导致的遗传性卵巢癌,这是一种经FDA批准的专门测定gBRCA突变的测定方法。口服剂量为每次400 mg,2次/d。

4.1 特殊人群的使用 FDA把奥拉帕尼归入妊娠D类,认为奥拉帕尼可能存在危害胎儿的潜在风险。对哺乳母亲,目前尚不知奥拉帕尼是否在人乳中排泄,由于多数药物可从乳汁中排泄,应兼顾考虑药物对母亲的重要性,再决定是否终止哺乳或终止用药。在儿童中,尚未建立儿童患者使用奥拉帕尼的安全性和有效性。对老年人,在735例晚期实体瘤患者的临床研究中,单用奥拉帕尼400 mg, bid治疗,≥65岁患者的不良事件发生率(53.4%)明显高于65岁以下患者(43.4%)。奥拉帕尼对肝功能损害患者的影响尚无研究数据,血清胆红素>1.5倍正常上限者不建议用奥拉帕尼治疗。对肾功能不全患者的初步研究表明,轻度肾功能受损($CL_{cr}=50\sim 80$ ml/min),无须调整奥拉帕尼剂量,但患者应密切监测毒性;对于透析患者和 $CL_{cr}<50$ ml/min的患者,不建议使用奥拉帕尼治疗。

4.2 药物过量 在过量情况下,医生应遵循一般的支持措施,对症治疗。

5 不良反应

奥拉帕尼的严重不良反应为骨髓增生异常综合

征/急性髓系白血病[myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia (MDS/AML)]。在一项单臂临床研究中,奥拉帕尼单独治疗有 gBRCAm 基因突变的晚期乳腺癌患者,已经确认在 298 例患者中有 6 例(2%)出现 MDS/AML;在另一项随机安慰对照试验中,136 例晚期乳腺癌患者中有 3 例(2%)出现 MDS/AML。在使用奥拉帕尼治疗的 2 618 名患者中有 22 名(1%)出现 MDS/AML,大多数病例(17/22)是致命的,使用该药治疗的患者可在 0.5~2 年的时间内继发 MDS/AML。所有患者前期都使用过铂化疗剂或其他 DNA 损伤剂。在使用奥拉帕尼治疗时,肺炎的发生率<1%,其中有死亡病例;如果在治疗过程中出现如呼吸困难、发热、咳嗽、气喘或放射性异常时,需要中断奥拉帕尼治疗;如果确诊是肺炎,则应停用奥拉帕尼。

此外,常见的不良反应包括:贫血、胃肠功能紊乱、食欲降低、恶心、呕吐、腹泻、乏力、咳嗽、便秘、水肿、背部疼痛、头晕、头痛、尿路感染、呼吸困难以及皮疹,发生率为 10%~20%。较少见的不良反应和实验室异常有:血红蛋白减少、白血球减少、血小板减少、淋巴细胞减少、肌酐增高、口腔发炎、周围神经病变、发热、低镁症、血糖增高、焦虑、抑郁、失眠、排尿困难、尿失禁、皮肤干燥、湿疹、瘙痒、高血压以及静脉血栓形成,发生率为 1%~10%。

6 规格与储存

奥拉帕尼的胶囊剂含有 50 mg 原料药,胶囊应存于 15~30 °C(不可高于 40 °C)的密闭容器中。

7 总结

传统治疗肿瘤细胞的模式,由于其靶点不明,抗肿瘤药物在杀死肿瘤细胞的同时,也严重损害了人体正常细胞;靶向治疗一直是人们向往的治疗肿瘤的理想方式。奥拉帕尼的出现为人类对靶向治疗肿瘤提供了武器,遗传性卵巢癌患者中 BRCA1/BRCA2 杂合突变,而其肿瘤细胞存在同源重组缺陷;PARP 抑制剂可对存在同源重组缺陷的肿瘤进行靶向治疗。PARP 抑制剂治疗肿瘤是一种新的治

疗方法,实验显示 BRCA2 的回复变异可导致 PARP 抑制剂的耐药性产生^[9,10],提示奥拉帕尼可合用其他抗肿瘤药物,以减少肿瘤细胞耐药性的产生。

【参考文献】

- [1] FDA. LYNPARZA [EB/OL]. [2014-12-19] (2015-02-02). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206162lbl.pdf.
- [2] Althaus FR, Richter C. ADP-ribosylation of proteins: enzymology and biological significance[J]. Mol Biol Biochem Biophys, 1987, 37(1):1-237.
- [3] Domchek SM, Weber BL. Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers [J]. Oncogene, 2006, 25(43): 5825-5831.
- [4] Moynahan ME, Chiu JW, Koller BH, et al. BRCA1 controls homology-directed DNA repair [J]. Mol Cell, 1999, 4(4): 511-518.
- [5] Tutt A, Bertwistle D, Valentine J, et al. Mutation in BRCA2 stimulates error-prone homology-directed repair of DNA double-strand breaks occurring between repeated sequenced[J]. EMBO J, 2001, 20(17):4704-4716.
- [6] Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy [J]. Nature, 2005, 434(7035):917-921.
- [7] Bundred N, Gardovskis J, Jaskiewicz J, et al. Evaluation of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the PARP inhibitor olaparib: a phase I multicentre trial in patients scheduled for elective breast cancer surgery [J]. Invest New Drugs, 2013, 31(4): 949-958.
- [8] Norris RE, Adamson PC, Nguyen VT, et al. Preclinical evaluation of the PARP inhibitor, olaparib, in combination with cytotoxic chemotherapy in pediatric solid tumors [J]. Pediatr Blood Cancer, 2014 61(1): 145-150.
- [9] Sakai W, Swisher EM, Jacquemont C, et al. Functional restoration of BRCA2 protein by secondary BRCA2-mutated ovarian carcinoma [J]. Cancer Res, 2009, 69(16):6381-6386.
- [10] Gilabert M, Launay S, Ginestier C, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1) overexpression in human breast cancer stem cells and resistance to olaparib [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e104302.

[收稿日期] 2015-02-02 [修回日期] 2015-04-29

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 312 页)

- [29] Freitas K, Negus SS, Carroll FI, et al. In vivo pharmacological interactions between a type II positive allosteric modulator of $\alpha 7$ nicotinic ACh receptors and nicotinic agonists in a

murine tonic pain model [J]. Br J Pharmacol, 2013, 169(3): 567-579.

[收稿日期] 2015-01-07 [修回日期] 2015-05-05

[本文编辑] 陈静