

• 新药述评 •

## 首个 CDK4/6 抑制剂新药——Palbociclib

康健磊<sup>1</sup>, 王彦明<sup>2\*</sup>

(1. 国家食品药品监督管理总局药品审评中心, 北京 100038; 2. 国家应急防控药物工程技术研究中心, 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

**【摘要】** palbociclib 是辉瑞制药有限公司 (Pfizer) 研发的选择性 CDK4/6 抑制剂, 2015 年 2 月 3 日, 基于临床试验证明的无进展生存期 (PFS), FDA 采用加快审评途径批准其上市, 与来曲唑 (Letrozole) 联合使用作为以内分泌治疗为基础的初始方案, 用于治疗雌激素受体阳性 (ER<sup>+</sup>)、人表皮生长因子受体 2 阴性 (HER2<sup>-</sup>) 的绝经女性乳腺癌。笔者对其基本性质、作用机制、药代动力学、药物相互作用、临床研究、不良反应及国内研发现状等方面做一综述。

**【关键词】** palbociclib; CDK4/6 抑制剂; 乳腺癌

**【中图分类号】** R979.1

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2016)04-0085-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.04.018

### Palbociclib: a first-in-class CDK4/CDK6 inhibitor for the treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer

KANG Jian-lei<sup>1</sup>, WANG Yan-ming<sup>2\*</sup>

(1. Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China; 2. National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

**【Abstract】** Palbociclib developed by Pfizer is an oral selective inhibitor of cyclin-dependent kinase (CDK) 4 and 6. On February 3rd, 2015, the US FDA granted to accelerate the approval of palbociclib (IBRANCE<sup>®</sup>), in combination with letrozole, as initial endocrine-based therapy for postmenopausal women with estrogen receptor-positive (ER), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced metastatic breast cancer. In this article, the properties, mechanism, pharmacokinetics, drug interactions, clinical studies, adverse reactions and domestic R&D status were reviewed.

**【Key words】** palbociclib; CDK4/6 inhibitor; breast cancer

细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin dependent kinases, CDKs) 是一类丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶, 与调节亚基 - 细胞周期蛋白 (cyclin) 结合后产生激酶活性, 在细胞周期的启动和各个时期的转换调节中发挥关键作用, 首次由 Tim Hunt、Paul Nurse 和 Leland H. Hartwell 发现, 并因此获得了 2001 年的诺贝尔生理学 / 医学奖。目前已报道有 20 种不同的 CDKs, 它们都含有一段 PSTAIRE 的同源序列, 并通过该序列与相应的 Cyclin 结合形成有活性的

异源二聚体, 参与转录、代谢、神经分化和发育等生理过程<sup>[1-4]</sup>。

CDKs 在多种肿瘤细胞中异常活化, 是抗肿瘤药物研发的重要靶点之一。CDKs 抑制剂的研发始于上世纪 90 年代, 由于 CDKs 在健康细胞和肿瘤细胞的增殖与凋亡过程中均起到关键调节作用, 早期开发的广谱 CDKs 抑制剂的选择性较差, 因毒性大、治疗窗窄而终止临床研究。palbociclib 是辉瑞制药有限公司 (Pfizer) 研发的选择性 CDK4/6 抑

【收稿日期】2016-05-29

【作者简介】康健磊, 男, 副主任药师; 研究方向: 化学药品的药学技术审评; Tel: (010) 68921518; E-mail: kangjl@cde.org.cn

【通讯作者】\* 王彦明, 男, 博士研究生; 研究方向: 新药的设计与合成; Tel: (010) 66930604; E-mail: yanming0117@163.com

制剂, FDA 于 2013 年 4 月授予 palbociclib 治疗晚期或转移性雌激素受体阳性 (ER<sup>+</sup>) / 人表皮生长因子受体 2 阴性 (HER2<sup>-</sup>) 乳腺癌的突破性疗法认定; 2015 年 2 月 3 日, 基于临床试验证明的无进展生存期 (PFS), 由 FDA 经加速审评途径获准上市。palbociclib 是全球首个获准上市的 CDK4/6 抑制剂, 与来曲唑 (Letrozole) 联合使用作为以内分泌治疗为基础的初始治疗, 适用于 ER<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> 的晚期乳腺癌绝经后女性患者<sup>[5]</sup>。笔者对 palbociclib 的基本信息、作用机制、药代动力学、药物相互作用、临床试验、不良反应及国内研发现状等方面做一综述。

## 1 基本信息

Palbociclib 由辉瑞制药有限公司 (Pfizer) 研发, 2015 年 2 月 3 日获 FDA 加快审评途径批准上市, 与来曲唑 (Letrozole) 联合使用作为以内分泌治疗为基础的初始治疗, 适用于 ER<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> 的晚期乳腺癌绝经后女性患者。剂型为胶囊剂, 商品名为 IBRANCE<sup>®</sup>, 有 125 mg、100 mg、75 mg 3 种规格。IBRANCE<sup>®</sup> 与食物同服, 并与来曲唑联合用药, 推荐的起始剂量为 125 mg 每日 1 次, 与食物同服, 连续服用 21 d, 之后停药 7 d, 一个疗程为 28 d; 推荐根据个体安全性及耐受性中断治疗和 / 或减少剂量。

Palbociclib 尚无中文通用名称, 代号 PD-0332991, 分子式为 C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 相对分子质量为 447.54, 化学名为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[[5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。palbociclib 为黄色至橙色粉末; pKa 为 7.4 (哌嗪环仲胺的氮原子)、3.9 (吡啶的氮原子); 水中溶解性与 pH 相关, 在 pH ≤ 4 的水溶液中为高溶解性, 水溶液 pH > 4 时, palbociclib 的溶解性显著下降。IBRANCE<sup>®</sup> 的非活性成分包括: 微晶纤维素、乳糖一水合物、羧甲基淀粉钠、胶体二氧化硅、硬脂酸镁和明胶硬胶囊壳。

## 2 作用机制

Palbociclib 是 CDK4/6 抑制剂。Cyclin D1 和 CDK4/6 位于细胞增殖信号通路的下游。体外研究显示, palbociclib 通过阻滞细胞周期的 G1 期进展至 S 期, 降低 ER<sup>+</sup> 乳腺癌细胞系的增殖。与单独使

用 palbociclib 或抗雌激素药物相比, 联合用药可降低乳腺癌细胞系中视网膜母细胞瘤蛋白 (Rb) 磷酸化, 从而降低 E2F 表达和信号传导, 抑制细胞生长。在体外, 联合用药可增加 ER<sup>+</sup> 乳腺癌细胞系的细胞衰老, 撤药后药效可持续 6d。使用患者来源的 ER<sup>+</sup> 乳腺癌异种移植动物模型的体内研究显示, 与单药相比, palbociclib 和来曲唑的联合使用可增加对 Rb 磷酸化、下游信号转导和肿瘤生长的抑制作用。<sup>[6-7]</sup>

## 3 药代动力学

在包括晚期乳腺癌在内的实体瘤患者和健康受试者中研究了 palbociclib 的药代动力学特性。

### 3.1 吸收

口服给药后的达峰时间 ( $t_{max}$ ) 为 6~12 h 之间。125 mg 剂量口服后, 平均绝对生物利用度为 46%。在 25~225 mg 剂量范围内, AUC 和  $C_{max}$  通常与剂量呈正比增加。重复每日 1 次给药后 8 d 内达到稳态。每天 1 次重复给药后本品有积蓄, 中位积蓄比为 2.4 (范围 1.5~4.2)。

禁食状态下, 约 13% 人群中 palbociclib 的吸收和暴露量极低。在该人群亚组中, 进食会增加 palbociclib 的暴露量, 但不会导致其余人群的暴露量出现临床相关程度的改变。因此, 进食会降低个体之间暴露量的变异性, 从而支持 IBRANCE<sup>®</sup> 伴随食物给药。

### 3.2 分布

在体外, palbociclib 与人血浆蛋白的结合率约为 85%, 500 ng·mL<sup>-1</sup> 至 5000 ng·mL<sup>-1</sup> 浓度范围内没有浓度依赖性。平均表观分布容积 ( $V_z/F$ ) 为 2583 L (26% CV)。

### 3.3 代谢

体外和体内研究显示, palbociclib 在人体内经肝脏代谢。人单次口服 125 mg 经 [<sup>14</sup>C] 放射性标记的 palbociclib 后, 其主要代谢途径为氧化和磺化, 乙酰化和葡萄糖醛酸化为主要代谢途径。在血浆中 palbociclib 主要以原型形式存在 (23%)。葡萄糖醛酸结合物是 palbociclib 的主要循环代谢物, 尽管其在排泄物中仅占总剂量的 1.5%。Palbociclib 在体内代谢广泛, 只有 2.3% 和 6.9% 放射性标记的原形药经粪便和尿液排泄。粪便中, palbociclib 的

氨基磺酸结合物是主要的代谢产物,占给予剂量的 26%。人肝细胞、肝胞溶和 S9 组分以及重组 SULT 酶的体外研究表明, palbociclib 的代谢过程主要涉及 CYP3A 和 SULT2A1。

### 3.4 消除

晚期乳腺癌患者中, palbociclib 的几何平均表观口服清除率 ( $CL/F$ ) 为 63.1 L/h (29% CV), 血浆平均消除半衰期 ( $\pm$  标准差) 为 29 ( $\pm 5$ ) h。6 名健康男性受试者口服单剂 [ $^{14}\text{C}$ ]palbociclib, 15 d 内回收了 91.6% (中位值) 的总给药放射性剂量; 粪便 (占总剂量的 74.1%) 为主要排泄途径, 尿中的回收量占总剂量的 17.5%。大多以代谢物的形式排泄。

## 4 药物相互作用

Palbociclib 主要通过 CYP3A 和磺基转移酶 (SULT) 的 SULT2A1 代谢。在体内, palbociclib 是 CYP3A 的一种时间依赖性抑制剂。

### 4.1 可能增加 palbociclib 血药浓度的药物——CYP3A 抑制剂的影响

在健康受试者中, 同时使用强 CYP3A 抑制剂 (伊曲康唑) 使 palbociclib 的血浆暴露增加 87%。应避免合并使用强 CYP3A 抑制剂, 例如克拉霉素、茚地那韦、伊曲康唑、酮康唑、洛匹那韦/利托那韦、奈法唑酮、奈非那韦、泊沙康唑、利托那韦、沙奎那韦、替拉瑞韦、替利霉素、维拉帕米和伏立康唑。如必须同时使用, 应减少 IBRANCE<sup>®</sup> 的剂量。

### 4.2 可能降低 palbociclib 血药浓度的药物——CYP3A 诱导剂的影响

在健康受试者中, 同时使用一种强 CYP3A 诱导剂 (利福平) 使 palbociclib 的血浆暴露降低 85%。应避免合并使用强 CYP3A 诱导剂, 例如: 苯妥英、利福平、卡马西平和贯叶连翘。

与中度 CYP3A 诱导剂同时使用, 也可能降低 palbociclib 的血浆暴露量。应避免与中度 CYP3A 诱导剂同时使用, 例如波生坦、依非韦伦、依曲韦林、莫达非尼和奈夫西林。

### 4.3 可能被 palbociclib 改变其血浆浓度的药物

在健康受试者中, 与咪达唑仑单用对比, 咪达唑仑与多剂量 IBRANCE<sup>®</sup> 的同时给药使咪达唑仑

血浆暴露量增加 61%。治疗窗窄的 CYP3A 底物 (例如阿芬太尼、环孢素、二氢麦角胺、麦角胺、依维莫司、芬太尼、匹莫齐特、奎尼丁、西罗莫司和他克莫司) 与 IBRANCE<sup>®</sup> 合用时可能需要降低剂量, 因 IBRANCE<sup>®</sup> 可能增加它们的暴露量。

## 5 临床研究

一项多中心、随机、开放的 II 期临床研究比较了单用来曲唑与来曲唑+IBRANCE<sup>®</sup> 用于未曾接受过系统治疗的 ER<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> 的晚期乳腺癌绝经后患者的安全性和有效性。共随机入组 165 名患者, 根据疾病部位 (内脏 vs 仅骨骼 vs 其他) 以及无疾病间期 (从辅助治疗结束至疾病复发 >12 个月 vs 从辅助治疗结束至疾病复发或新发晚期疾病 <12 个月) 进行分层。口服 IBRANCE<sup>®</sup> 每日 125 mg, 连续给药 21 d, 随后停药 7 d 为一个疗程。患者接受研究治疗直至出现疾病进展、难以控制的毒性或撤回知情同意。

主要终点指标是无进展生存期 (PFS)。在各患者亚组 (无疾病间期、疾病部位和既往治疗) 中观察到的结果是一致的。结果显示, IBRANCE<sup>®</sup> 与来曲唑联合治疗组患者 ( $n=84$ ) 的中位 PFS 为 20.2 个月 (95%CI 为 13.8~27.5 个月), 而来曲唑单独治疗组 ( $n=81$ ) 患者的中位 PFS 仅为 10.2 个月 (95%CI 为 5.7~12.6 个月), 两组比较的风险比 (HR) 为 0.488 (95%CI 为 0.319~0.748)。联合用药对 PFS 的治疗效应还得到了影像学观察的支持, 观察到的风险比为 0.621 (95%CI: 0.378, 1.019)。IBRANCE<sup>®</sup> 联合来曲唑组与来曲唑单药组相比, 由研究者评估的患者总体缓解率较高 (55.4%vs 39.4%)。最终进行 PFS 分析时, 有 37% 的患者总生存数据尚未取得。

## 6 不良反应

在上述 II 期临床试验中, 接受 IBRANCE<sup>®</sup>+ 来曲唑治疗的 83 名患者中有 7 名 (8%)、77 名接受来曲唑单药治疗的患者中有 2 名 (3%) 由于不良反应而停药。接受 IBRANCE<sup>®</sup> 联合来曲唑治疗的患者中导致停药的不良反应包括中性粒细胞减少 (6%)、乏力 (1%) 和疲乏 (1%)。

IBRANCE<sup>®</sup> 联合来曲唑组患者中发生的常见不

不良反应 ( $\geq 10\%$ ) 包括中性粒细胞减少、白细胞减少、疲乏、贫血、上呼吸道感染、恶心、口腔黏膜炎、脱发、腹泻、血小板减少症、食欲下降、呕吐、乏力、周围神经病和鼻衄。接受 IBRANCE<sup>®</sup> 联合来曲唑治疗的患者中最常报告的严重不良反应包括肺栓塞 (3/83; 4%) 和腹泻 (2/83; 2%)。IBRANCE<sup>®</sup> 联合来曲唑组 (55%) 与来曲唑单药组 (34%) 相比, 观察到感染事件发生率增加。

## 7 国内研究现状

辉瑞公司曾在我国申请多项 IBRANCE<sup>®</sup> 的国际多中心临床试验, 2015 年申请进口注册。自 2015 年 palbociclib 在美国获准上市以来, 国内已有多家申请人按原化药注册分类 3.1 申报 palbociclib 及制剂的临床试验。2003 年辉瑞公司在中国申请 palbociclib 的化合物专利, 专利公开号为 CN101906104B<sup>[8]</sup>、CN102295643B<sup>[9]</sup>、CN101001857B<sup>[10]</sup>, 专利期至 2023 年 1 月 9 日。

## 8 结语

Palbociclib 是一种口服选择性 CDK4/6 抑制剂, 是该作用机制的全球首个上市药物, 临床试验显示与来曲唑联用可明显延长 ER<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> 晚期乳腺癌绝经后患者的 PFS, 为晚期乳腺癌患者提供了新的治疗选择。palbociclib 的成功上市对 CDKs 抑制剂的研发具有里程碑意义, 随着研究的深入, 相信后续将会有更多有临床价值的 CDKs 抑制剂上市, 为癌

症患者带来更多的获益。

## 【参考文献】

- [1] Lim S, Kaldas P. CDKs cyclins and CKIs: Roles beyond cell cycleregulation [J]. Development, 2013, 140(15): 3079-3093.
- [2] Asghar U, Witkiewicz A K, Turner N C, et al. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy [J]. Nat Rev Drug Discov, 2015, 14(2): 130-146.
- [3] Cicenias J, Kalyan K, Sorokinas A, et al. Highlights of the latest advances in research on CDK inhibitors [J]. Cancers, 2014, 6(4): 2224-2242.
- [4] Canavese M, Santo L, Raje N. Cyclin dependent kinases in cancer: potential for therapeutic intervention[J].Cancer Biol Ther, 2012, 13(7): 451-457.
- [5] FDA. palbociclib 说明书 [EB/OL]. (2015-02-03)[2016-05-11]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/207103s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207103s000lbl.pdf).
- [6] CadookA, Gucalp A, Traina T A. Palbociclib: an evidence-based review of its potential in the treatment of breast cancer [J]. Breast Cancer: Targets and Therapy, 2014, 6: 123-133.
- [7] Finn R S, Dering J, Conklin D, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro [J]. Breast Cancer Res, 2009, 11 (5): R77.
- [8] 沃尼尔·朗伯有限责任公司. 2-(吡啶-2-基氨基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮. 中国专利. CN101906104B[P]. 2013-06-05.
- [9] 沃尼尔·朗伯有限责任公司. 2-(吡啶-2-基氨基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮. 中国专利. CN102295643B[P]. 2013-12-04.
- [10] 沃尼尔·朗伯有限责任公司. 2-(吡啶-2-基氨基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮. 中国专利. CN101001857B[P]. 2011-06-22.