

· 新药述评 ·

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂——Rucaparib

周婷¹, 贺晓琪¹, 梁尔光^{2, 3*}

(1. 华北理工大学冀唐学院, 河北 唐山 063300; 2. 国家应急防控药物工程技术研究中心, 北京 100850; 3. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

【摘要】 Rucaparib 是由 Clovis 公司研发的一种新的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂, 2016 年 12 月 FDA 批准其作为单一疗法用于治疗经过两线或两线以上化疗且伴有 *BRCA* 基因突变相关的晚期卵巢癌。在两项单臂临床试验中, 患者对该药的总应答率超过 50%, 其上市为卵巢癌患者带来了新的治疗选择。市场预测 Rucaparib 的年销售额有望超过 13 亿美元。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、不良反应及研发现状等方面做一综述。

【关键词】 Rucaparib; 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶; *BRCA* 突变; 卵巢癌

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)04-0015-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.04.004

An inhibitor of poly ADP-ribose polymerase——Rucaparib

ZHOU Ting¹, HE Xiao-ying¹, LIANG Er-guang^{2, 3*}

(1. North China University of Science and Technology of Ji Tang College, Tangshan Hebei 063300, China; 2. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

【Abstract】 Rucaparib is a new PARP (poly ADP-ribose polymerase) inhibitor developed by Clovis. In December 2016, the FDA approved it as monotherapy for the treatment of patients with deleterious *BRCA* mutation associated advanced ovarian cancer who have been treated with two or more chemotherapies. In two single-arm clinical trials, the Objective Response Rate (ORR) of the drug to the drug exceeded 50%. Rucaparib's listing has brought new treatment options for patients with ovarian cancer, and the market is expected to have annual sales of more than \$ 1.3 billion. The mechanism, pharmacokinetics, drug interactions, clinical research, adverse reactions and research status of Rucaparib was reviewed in this article.

【Key words】 Rucaparib; poly ADP-ribose polymerase inhibitor; *BRCA* mutation; ovarian cancer

卵巢癌是女性常见的肿瘤之一, 约占女性全身恶性肿瘤的 4%, 对妇女健康造成了严重威胁。由于卵巢癌缺乏特异的早期症状和有效筛查方法, 60%~70% 患者确诊时已为晚期, 化疗方案在初始治疗时有效, 但大多患者仍面临复发风险, 该病治疗面临巨大挑战。人们一直致力于研究新型靶向治疗药物研发, 以提高疗效和降低不良反应, PARP 抑制剂就是研究热点之一^[1]。

Rucaparib 是由 Clovis 公司研发的一种新的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase,

PARP) 抑制剂, 2016 年 12 月 FDA 批准其作为单一疗法用于治疗经过两线或两线以上化疗且伴有 *BRCA* 基因突变相关的晚期卵巢癌^[2]。PARP 是存在于多数真核细胞中的一个多功能蛋白质翻译后修饰酶, 在保持染色体结构完整性、参与 DNA 的复制和转录等方面具有重要作用。Rucaparib 可与放疗或细胞毒化疗药物联合使用, 在癌细胞 DNA 损伤的基础上阻断细胞碱基切除修复 (base excise repair, BER) 功能增强治疗效果^[3]; 另外, 其还可通过切断同源重组修复缺陷 (如 *BRCA1/2* 缺陷) 肿瘤细

〔收稿日期〕 2017-03-10

〔基金项目〕 国家自然科学基金, 基金号 (81473139)

〔作者简介〕 周婷, 女, 本科; 研究方向: 药物的质量控制研究; Tel: (010)66930673-713; E-mail: zt100894@163.com

〔通讯作者〕 * 梁尔光, 男, 工程师; 研究方向: 药物新剂型与新技术研究; Tel: (010)66930673-702; E-mail: lstyqw@163.com

胞的碱基切除修复通路从而产生单药抗肿瘤活性。

Rucaparib 是基于两项单臂临床试验获得 FDA 的加速批准, 患者总应答率 (overall response rate, ORR) 为 54%, 其中 9% 患者获得完全缓解, 45% 患者部分缓解, 中位缓解持续时间 9.2 个月, *BRCA1* 和 *BRCA2* 基因突变的总有效率类似^[4]。Rucaparib 的上市为卵巢癌患者带来了新的治疗选择, 市场预测其年销售额有望超过 13 亿美元。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、不良反应及研发现状等方面做一综述。

1 基本信息

Rucaparib, 别名 AG-014699、AG-14699、PF-01367338、PF-1367338, 最先由纽卡斯尔大学发现, 后被辉瑞收购, 2011 年被卖给 Clovis 公司。2012 年 10 月 Rucaparib 被 FDA 授予治疗卵巢癌的孤儿药资格, 2015 年 4 月获突破性疗法资格, 2016 年 8 月获 FDA 优先审评资格, 2016 年 12 月获 FDA 加速批准上市, 适应证是用于治疗经过两线或两线以上化疗且伴有 *BRCA* 基因突变相关的晚期卵巢癌。

Rucaparib 化学名为 8-氟-2-{4-[(甲基氨基)甲基]苯基}-1,3,4,5-四氢-6H-氮杂并[5,4,3-cd]吡啶-6-酮((1*S*,4*R*)-7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基)甲磺酸盐。其分子式为 $C_{19}H_{18}FN_3O \cdot C_{10}H_{16}O_4S$, 相对分子质量为 555.67。其化学结构式见图 1。

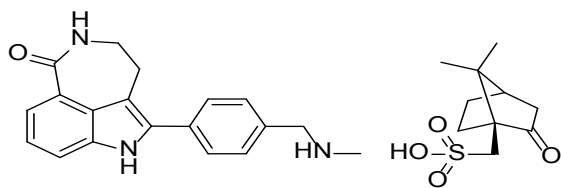


图 1 Rucaparib 甲磺酸盐的化学结构式

Rucaparib 剂型为片剂, 有 200mg 和 300mg 2 种规格。推荐剂量为口服每次 300 mg, 每 12 h 1 次, 有无食物均可服用。如果患者错过剂量或呕吐后, 推荐在下个时间点按正常剂量服用。根据个体的不良反应中断治疗或减少剂量见表 1^[5]。

2 作用机制

Rucaparib 作为一种新型的 PARP 抑制剂, 其可抑制 PARP1、PARP2 和 PARP33 种亚型。体外研究表明^[6], 其诱导的细胞毒性可能是由 PARP 酶活性的抑制和 PARP-DNA 复合物形成的增加而导致

表 1 Rucaparib 发生不良反应后建议调整的剂量

| 不良反应发生情况 | 服用剂量 |
|-------------|-------------------------|
| 第 1 次出现不良反应 | 每日 2 次, 依次服用 300、200 mg |
| 第 2 次出现不良反应 | 每日 2 次, 每次 200 mg |
| 第 3 次出现不良反应 | 每日 2 次, 每次 150 mg |

的 DNA 损伤, 细胞凋亡和细胞死亡。在 *BRCA1* / 2 和其他 DNA 修复基因缺陷的肿瘤细胞系中观察到 Rucaparib 的细胞毒性增强。无论是否存在 *BRCA* 缺陷, 在小鼠肿瘤模型中, Rucaparib 均有较好的抗肿瘤效果。

3 药代动力学

Rucaparib 在 240~840 mg 的剂量范围内 (分每天 2 次给药) 呈现线性的药代动力学特征, 具有非时间依赖性和剂量依赖性。在批准剂量下, 平均稳态 C_{max} 为 $1\ 940\ ng \cdot mL^{-1}$ (54% CV), 12 h 内的血浆药物浓度-时间曲线下的面积 AUC_{0-12h} 为 $16\ 900\ h \cdot mL^{-1}$ (54% CV)。药物蓄积为 3.5~6.2 倍。单次静脉给药 (12~40 mg), $t_{1/2}$ 为 17 h^[7]。

3.1 吸收

在推荐剂量下, Rucaparib 的 t_{max} 的中位数为 1.9 h。其速释片的平均生物利用度为 36% (范围为 30%~45%)。给予高脂肪食物与禁食条件相比, Rucaparib 的 C_{max} 增加 20%, AUC_{0-24} 增加 38%, t_{max} 延迟 2.5h。

3.2 分布

单次静脉内给予 Rucaparib 12~40 mg, 其稳态分布容积是 113~262 L。体外研究表明, 在治疗剂量下, Rucaparib 的血浆蛋白结合率是 70%。Rucaparib 优先分布于红细胞, 血液-血浆浓度比为 1.83:1。

3.3 消除

单次口服 Rucaparib 600 mg, 其平均终末 $t_{1/2}$ 为 17~19 h。连续每日分 2 次口服 600 mg Rucaparib 后, 表观清除率为 $15.3 \sim 79.2\ L \cdot h^{-1}$ 。单次静脉给药 12~40 mg, 清除率为 $13.9 \sim 18.4\ L \cdot h^{-1}$ 。

3.4 代谢

体外研究表明, Rucaparib 主要由 CYP2D6 代谢, 而 CYP1A2 和 CYP3A4 影响较小。

3.5 特定人群

群体药代动力学分析表明, 年龄、种族和体重对 Rucaparib 的血浆暴露没有显著影响。

3.5.1 肾功能不全 当每日分 2 次口服 600 mg Rucaparib,

CLcr 在 60~89 mL·min⁻¹ 的轻度肾损伤患者 ($n=148$) 和 CLcr 在 30~59 mL·min⁻¹ 的中度肾损伤 ($n=72$) 与 CLcr ≥ 90 mL·min⁻¹ 的肾功能正常患者 ($n=143$) 相比, 稳态 AUC 分别提高约 15% 和 32%。对 CLcr <30 mL·min⁻¹ 的患者或透析患者, Rucaparib 的药代动力学参数尚未测定。

3.5.2 肝功能衰竭 基于群体药代动力学分析, 34 名患者每日分 2 次口服 600 mg Rucaparib, 轻度肝损伤患者 (总胆红素 \leq ULN 和 AST $>$ ULN, 或总胆红素为 1.0~1.5 倍 ULN 和任何 AST 值) 与肝功能正常患者 ($n=337$) 相比, 没有观察到明显的药代动力学特征差异。对中度至重度肝损伤 (总胆红素 >1.5 倍 ULN) 患者, Rucaparib 的药代动力学参数尚未测定。

3.5.3 CYP 酶多态性 基于群体药代动力学分析, 当每日分 2 次口服 600 mg Rucaparib, 其稳态浓度在 CYP2D6 或 CYP1A2 基因亚型之间无显著差异。

4 药物相互作用

4.1 其他药物对 Rucaparib 的作用

体外研究表明, Rucaparib 在人肝微粒体中的代谢率低, 且主要由 CYP2D6 代谢, 而由 CYP1A2 和 CYP3A4 代谢较少。Rucaparib 是 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 和 BCRP 的底物, 但不是肾摄取转运蛋白 OAT1、OAT3 和 OCT2 或肝转运蛋白 OATP1B1 和 OATP1B3 的底物。长期暴露情况下, 质子泵抑制剂对其无明显作用。

4.2 Rucaparib 对其他药物的作用

人体中尚没有研究 Rucaparib 对其他药物的作用。Rucaparib 可逆地抑制 CYP1A2、CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A, 同时弱抑制 CYP2C8、CYP2D6 和 UGT1A1。在临床给药剂量下, Rucaparib 在肝细胞中诱导 CYP1A2, 同时下调 CYP2B6 和 CYP3A4。该药是 MATE1 和 MATE2-K 的强效抑制剂, 是 OCT1 的中度抑制剂。其在高于治疗剂量浓度 (300 μ M) 时, 对于 MRP4、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 和 OAT3 有较弱的抑制作用, 对于 MRP2、MRP3 或 BSEP 没有观察到抑制作用。Rucaparib 是 BCRP 和 P-gp 外排转运蛋白抑制剂, IC_{50} 分别为 55 μ M 和 283 μ M。

5 临床研究

在两个多中心、开放、单臂的临床试验中, 共

入组患者 106 名, 均为经两线或两线以上化疗且伴有 *BRCA* 基因突变相关的晚期卵巢癌患者。所有患者每日分两次口服 600 mg Rucaparib, 直到疾病进展或出现不可耐受的毒性。临床评价标准 (RECIST) 为 ORR 和反应持续时间 (response duration, DOR), 其分别由研究者和独立放射学 (independent radiological review, IRR) 评估。

患者的平均年龄为 59 岁 (范围为 33~84 岁), 其中大多数为高加索人 (78%), 所有患者按 ECOG 体能标准状态为 0 或 1。所有患者曾接受两线以上的铂类化疗, 43% 的患者接受了三线或更多的化疗。17% 患者 (18/106) 在肿瘤组织而非全血标本中检测到 *BRCA* 突变。96% (64/67) 的肿瘤组织样本经 Foundation Focus CDx_{BRCA}TM 检测存在 *BRCA* 突变。

由研究者评估 Rucaparib 在 *BRCA* 突变的晚期卵巢癌患者中 ($n=106$) 客观应答率为 54% (95% CI: 44~64), 其中完全应答率为 9%, 部分应答率为 45%, 中位 DOR 为 9.2 个月 (95% CI: 6.6~11.6)。铂类敏感患者的 ORR 为 66% (52/79; 95% CI: 54~76), 铂类耐药患者为 25% (5/20; 95% CI: 9~49), 铂类难治性患者为 0% (0/7; 95% CI: 0~41)。对具有 *BRCA1* 或 *BRCA2* 基因突变的患者, ORR 相似。而由独立放射学评估的应答率为 42% (95% CI: 32~52), DOR 为 6.7 个月 (95% CI: 5.5~11.1)。

6 不良反应与注意事项

6.1 不良反应

不良反应导致 62% 患者降低剂量或进行干预治疗、10% 患者停药。最常见的不良反应为贫血 27%、疲劳/乏力 22%。

在 $<20\%$ 的卵巢癌患者中不良反应为: 头晕 17%、中性粒细胞减少 15%、皮疹 (包括皮疹、皮疹红斑、皮疹斑丘疹和皮炎) 13%、发热 11%、光敏反应 10%、瘙痒 (包括瘙痒和瘙痒综合征) 9%、掌跖红斑感觉综合征 2% 和发热性中性粒细胞减少症 1%。

表 2 和表 3 总结了用 Rubraca 治疗时观察到的 $\geq 20\%$ 卵巢癌患者出现的常见不良反应和实验室异常报告。

6.2 注意事项

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) / 急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia,

AML)：如果患者感到疲劳、发烧、体重减轻、频繁感染、瘀伤、容易出血、呼吸困难、尿液或粪便中带血、或在治疗时发现血细胞数量低，这些可能是MDS、AML或更严重的骨髓问题。

遗传毒性：Rucaparib可能导致胎儿伤害。建议有生育能力的女性在治疗期间和接受最后1次Rucaparib后6个月采用有效避孕措施。

光敏性：在服用Rucaparib时，患者的日晒敏感性会增加，建议患者适当使用防晒霜。

哺乳：建议女性在治疗期间和最后1次Rucaparib给药2周内禁止母乳喂养。

表2 ≥20%卵巢癌患者出现的不良反应情况 (n=377, %)

| 不良反应 | 1~4期卵巢癌患者 | 3~4期卵巢癌患者 |
|-------------|-----------|-----------|
| 胃肠道疾病 | | |
| 恶心 | 77 | 5 |
| 呕吐 | 46 | 4 |
| 便秘 | 40 | 2 |
| 腹泻 | 32 | 2 |
| 腹痛 | 34 | 3 |
| 一般疾病 | | |
| 疲劳 | 77 | 11 |
| 血液和淋巴系统疾病 | | |
| 贫血 | 44 | 25 |
| 血小板减少 | 21 | 5 |
| 神经系统疾病 | | |
| 嗜睡症 | 39 | 0.3 |
| 代谢和营养障碍 | | |
| 食欲下降 | 39 | 3 |
| 呼吸道、胸腔和纵隔疾病 | | |
| 呼吸困难 | 21 | 0.5 |

注：Rucaparib 每次 300 mg，每 12 h 1 次

表3 ≥35%卵巢癌患者的实验室异常情况 (n=377, %)

| 不良反应 | 1~4期卵巢癌患者 | 3~4期卵巢癌患者 |
|-------------|-----------|-----------|
| 生化指标 | | |
| 肌酐升高 | 92 | 1 |
| ALTb 增加 | 74 | 13 |
| ASTb 增加 | 73 | 5 |
| 胆固醇增加 | 40 | 2 |
| 血液学指标 | | |
| 血红蛋白降低 | 67 | 23 |
| 淋巴细胞减少 | 45 | 7 |
| 血小板减少 | 39 | 6 |
| 绝对中性粒细胞计数减少 | 35 | 10 |

注：Rucaparib 每次 300 mg，每 12 h 1 次

7 国内研究现状

Rucaparib 作为单药治疗 BRCA 突变的晚期卵巢癌药物，其疗效已得到临床认可。但该药要进入中国市场尚需时日，其尚未在中国提交新药注册申请和临床试验申请。该药在我国有知识产权保护 (CN100418967C，申请日 2000 年 1 月 10 日)，仿制该品种要到 2020 年后才能上市。

8 结语

外科手术联合铂类和紫杉类化疗在卵巢癌患者初始治疗时有效，但大部分患者仍面临复发风险，PARP 抑制剂的上市为该病治疗带来了新的希望。Clovis 还曾开发 Rucaparib 的静脉注射剂，适应证为三阴乳腺癌的新辅助治疗，但 II 期临床结果表明其与顺铂联用后对乳腺癌的疗效及安全性与顺铂单用相比几乎没有改善。除 Olaparib、Rucaparib，目前处于临床后期的药物超过 20 个，如 Tesaro 制药的 Niraparib、艾伯维的 Veliparib，LEAD Therapeutics 的 Talazoparib 等，我国 PARP 抑制剂的研发相对滞后，如百济神州的 BGB-290、江苏豪森的氟唑帕利等，大多尚处于临床早期阶段。期待有更多的新药上市，为卵巢癌患者带来更好的治疗选择。

【参考文献】

- [1] Molife L R, Roxburgh P, Wilson R H, et al. A phase I study of oral rucaparib in combination with carboplatin[J]. Clin Oncol, 2013, 31(Suppl.):S2586.
- [2] U.S.FDARucaparib 说明书 [DB/OL]. 2016-12-19. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209115s0001b1.pdf.
- [3] Ihnen M, ZuEulenburg C, Kolarova T, et al. Therapeutic potential of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib for the treatment of sporadic human ovarian cancer[J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2013, 12(6): 1002-1015.
- [4] Durmus S, Sparidans R W, van Esch A, et al. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) and P-glycoprotein (P-GP/ABCB1) restrict oral availability and brain accumulation of the PARP inhibitor rucaparib (AG-014699)[J]. Pharmaceutical Research, 2015, 32(1): 37-46.
- [5] Kristeleit R S, Shapiro G, LoRusso P, et al. A phase I dose-escalation and PK study of continuous oral rucaparib in patients with advanced solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(Suppl.):S2585.
- [6] Kristeleit R S, Burris H A, LoRusso P, et al. Phase 1/2 study of oral rucaparib: Final phase 1 results[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(Suppl.):S2573.
- [7] Mc Neish I A, Oza A M, Coleman R L, et al. Results of ARIEL2: A Phase 2 trial to prospectively identify ovarian cancer patients likely to respond to rucaparib using tumor genetic analysis[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(Suppl.):S5508.