

## · 世界新药信息 ·

## 治疗卵巢癌新药——尼拉帕尼 (niraparib)

陈本川 编译

(湖北丽益医药科技有限公司, 武汉 430205)

**摘要** 尼拉帕尼(niraparib)最初由美国默克公司研制,授权美国 Tesaro 生物制药公司负责在美国上市和销售,随后 Tesaro 公司授权给比利时杨森制药公司(Janssen Pharmaceutica N.V.)和再鼎医药(上海)有限公司负责除美国之外的全世界各国开发上市、生产和销售。尼拉帕尼是一种聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1(PARP-1)和聚合酶-2(PARP-2)抑制药。2017 年 3 月 27 日获美国食品药品监督管理局(FDA)批准,商品名为 Zejula<sup>®</sup>。用于复发性上皮细胞卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌及对铂化疗完全或部分应答的成人患者维持治疗。该文对尼拉帕尼的非临床和临床药理毒理学、临床研究、适应证、剂量与用法、用药注意事项、不良反应及知识产权状态和国内外研究进展等进行介绍。

**关键词** 尼拉帕尼;癌,卵巢;癌,输卵管;癌,腹膜,原发性

**中图分类号** R979.1

**文献标识码** A

**文章编号** 1004-0781(2017)10-1209-07

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.10.032

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,尽管发病率不高,但病死率高居所有女性生殖系统癌症之首。其中,上皮细胞卵巢癌是最常见的卵巢癌,发病后 5 年生存率<50%。目前,对于严重危害女性身心健康的卵巢癌仍无成熟的预防和筛查方法,常规超声检查或肿瘤指标检测,对预防和筛查卵巢癌的效果均不佳,复发后治疗效果更差。一旦诊断为卵巢癌,75%已经是晚期患者。近期,卵巢癌诊疗研究的突破点是多指标筛查和基因检测。而以基因检测最重要,10%~25%卵巢癌与遗传易感基因突变密切相关,绝大部分(65%~85%)遗传性卵巢癌是由人体一对抑癌基因——乳腺癌易感基因 1/2(breast cancer susceptibility gene1/2, BRCA1/2)突变所引起。携带这种突变基因的个体,发生卵巢癌的风险是一般人群的 20~50 倍。而携带这种基因的卵巢癌患者,有望通过新的药物治疗延长生存期,聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1(poly ADP-ribose polymerase-1, PRAP-1)和聚合酶-2(PRAP-2)抑制药就是针对细胞内两种 BRCA1/2 基因突变重要的 DNA 修复药物。PRAP-1 抑制药主要修复 DNA 单链损伤,而 PRAP-2 抑制药主要修复 DNA 双链损伤,双重守护细胞健康,促使细胞内 DNA 损伤得到及时修复而避免癌变。Niraparib 暂译为尼拉帕尼,代号为 MK-4827, ZL-2306, 尼拉帕尼的活性组分是游离碱,稳定成分是含一分子结晶水的对甲苯磺酸盐

(niraparib tosylate monohydrate)或盐酸盐(niraparib hydrochloride, 英文化学名为 2-[4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl]-2H-indazole-7-carboxamide 4-methylbenzenesulfonate hydrate(1:1:1), 中文译名为 4-甲基苯磺酸 2-[4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基]-2H-吲唑-7-羧酰胺单水合物(1:1:1)。尼拉帕尼最初由美国默克公司研制,授权美国 Tesaro 生物制药公司负责在美国上市和销售。随后, Tesaro 公司授权比利时杨森制药公司(Janssen Pharmaceutica N.V.)和再鼎医药(上海)有限公司,分别负责在美国之外的世界各国开发上市、生产及销售市场的开拓。2016 年 9 月 12 日,美国食品药品监督管理局(FDA)授予尼拉帕尼治疗复发性铂敏感型卵巢、输卵管或腹膜癌突破性治疗的地位,并快速通道审评。2017 年 3 月 27 日获得美国 FDA 批准上市,商品名为 Zejula<sup>®</sup>[1-4]。

### 1 非临床药理毒理学

**1.1 致畸、致突变** 尚未对尼拉帕尼进行致癌病变研究。尼拉帕尼在体外对细菌回复突变的 Ames 试验为阴性,但在体外对哺乳动物染色体畸变试验和体内大鼠骨髓微核试验有致畸变作用,这与尼拉帕尼的主要药理作用致使基因组不稳定一致,表明对人体有潜在的基因毒性[1-4]。

**1.2 对生殖能力的影响** 尚未对尼拉帕尼进行动物生殖毒性的研究。在大鼠和犬反复多次口服给药的毒性研究中,给予大鼠和犬每日喂饲尼拉帕尼长达 3 个月,大鼠和犬的服药剂量分别为 10 和 1.5 mg·kg<sup>-1</sup>,观察到雄性动物附睾的精子数、精子细胞和生殖细胞减少,这两组剂量按药物浓度-时间曲线下面积(AUC)

**收稿日期** 2017-06-19 **修回日期** 2017-07-20

**作者简介** 陈本川(1936-),男,福建厦门人,研究员,从事药物化学、药物信息调研工作。电话:027-81628599, E-mail: chbch36@163.com。

计算,相当于人用推荐剂量每日服尼拉帕尼 300 mg, 24 h 全身药物接触量  $AUC_{0-24h}$  的 0.3 和 0.012 倍,而所出现的毒性反应是可逆的,停药 4 周后可恢复<sup>[1-4]</sup>。

**1.3 动物的毒理与药理学** 在体外,尼拉帕尼与多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT),去甲肾上腺素转运蛋白(norepinephrine transporter, NET)和 5-羟色胺转运体(serotonin transporter, SERT)结合,并抑制细胞摄取去甲肾上腺素和多巴胺,其半数抑制浓度( $IC_{50}$ )低于患者接受临床推荐剂量在稳态时药物浓度谷值( $C_{min}$ ),尼拉帕尼对这些转运蛋白或转运体的抑制作用,可能对患者的心血管或中枢神经系统有潜在的影响。在超过 30 min,分别给予去掉迷走神经的犬静脉注射尼拉帕尼 1.0, 3.0 和 10  $mg \cdot kg^{-1}$ ,与给药前比较,动脉压分别增加 13%~20%, 18%~27% 和 19%~25%,心率分别增加 2%~11%, 4%~17% 和 12%~21%。给予犬人用临床推荐剂量达到稳态药物浓度峰值( $C_{max}$ )的 0.7, 2.0 和 8.0 倍时,其血浆中的尼拉帕尼不与转运蛋白或转运体结合。此外,给大鼠和猴喂饲尼拉帕尼,可越过血-脑屏障,2 只恒猴喂饲尼拉帕尼 10  $mg \cdot kg^{-1}$ ,其脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)与与血浆  $C_{max}$  的比值分别为 0.10 和 0.52<sup>[1-4]</sup>。

## 2 临床药理毒理学

**2.1 作用机制** 尼拉帕尼是 PARP-1 和 PARP-2 抑制药,有修复 DNA 的作用。体外研究显示,尼拉帕尼诱导细胞毒性可抑制 PARP 酶的活性,增加生成 PARP-DNA 复合物,使 DNA 损伤、凋亡和细胞死亡。对有或无 BRCA1/2 基因缺陷的肿瘤细胞系,尼拉帕尼可增加诱导细胞毒性。对小鼠带有 BRCA1/2 基因缺陷的人肿瘤细胞系异种移植模型和有突变或野生同源重组 BRCA1/2 基因缺陷的人源异种移植瘤模型,尼拉帕尼均可降低肿瘤的增长<sup>[1-4]</sup>。

**2.2 药效学** 在体外,尼拉帕尼对 PARP-1 和 PARP-2 酶均有很强选择性抑制作用, $IC_{50}$  分别为 3.8 和 2.1  $nmol \cdot L^{-1}$ ,比 PARP 族其他成员,如 PARP-3、v-PARP 和 TANK-1 的选择性强 100 倍。与 BRCA1 和 BRCA2 基因缺陷细胞系一起孵化,尼拉帕尼能选择性抑制癌细胞增殖,而对正常细胞无抑制作用。在 BRCA 基因缺陷细胞系中,尼拉帕尼诱导细胞毒性,使细胞增殖周期停滞在  $G_2/M$  期,导致细胞凋亡和有丝分裂突变。在体内,尼拉帕尼对患者衍生的异种移植瘤(patient-derived xenograft, PDX)所致高级浆液性卵巢癌(high grade serous ovarian carcinoma, HGSOC)有抗肿瘤效应。尼拉帕尼剂量  $\geq 80 mg \cdot d^{-1}$  有抗肿瘤活性,抑制外周血单核细胞的 PARP 酶活性 >50%。患者

接受尼拉帕尼治疗后,能使其匹配样品中的肿瘤组织 DNA 双链的标记物  $\gamma H2AX$  foci 发生断裂<sup>[1-4]</sup>。

**2.2.1 对心血管的影响** 患者接受临床推荐剂量的尼拉帕尼,可能因药理学抑制 DAT、NET 和 SERT 的作用,对心率和血压有潜在的影响。一项临床试验表明,尼拉帕尼组与安慰药组比较,心率和血压从基线升高的均值有较大增加;两组心率升高分别为 24.1 和 15.8  $次 \cdot min^{-1}$ ,收缩压分别增加 24.5 和 18.3 mmHg,舒张压分别增加 16.5 和 11.6 mmHg<sup>[1-4]</sup>。

**2.2.2 心脏电生理学** 一项随机安慰药对照试验评价尼拉帕尼对 QTc 延长潜在的影响,纳入 546 例癌症患者,其中,尼拉帕尼组( $n = 367$ ),安慰药组( $n = 179$ ),尼拉帕尼组口服尼拉帕尼 300 mg,每日一次。两组 QTc 期间均值(>20 ms)无明显变化<sup>[1-4]</sup>。

**2.3 药动学** 单次口服尼拉帕尼 300 mg,血浆  $C_{max}$  的均值 $\pm$ 标准差为( $804 \pm 403$ )  $ng \cdot mL^{-1}$ 。尼拉帕尼剂量在 30~400 mg(相当于临床推荐剂量的 0.1~1.3 倍)范围内,全身接触药物  $C_{max}$  和 AUC 的增加值与剂量呈正相关。在 30~400 mg 范围内,每日给药,为期 21 d,尼拉帕尼接触量的蓄积比接近 2 倍<sup>[1-4]</sup>。

**2.3.1 吸收** 口服尼拉帕尼的绝对生物利用度约 73%,达到  $C_{max}$  的时间( $t_{max}$ )为 3 h 以内,进食高脂餐服药(3 347.2~4 184.0 J, 50% 的热量来自脂肪)对尼拉帕尼的药动学参数无明显影响<sup>[1-4]</sup>。

**2.3.2 分布** 尼拉帕尼与血浆蛋白的结合率为 83.0%,表观分布容积( $Vd/F$ )为( $1\ 220 \pm 1\ 114$ ) L,群体药动学分析表明,癌症患者的  $Vd/F$  为 1 074 L<sup>[1-4]</sup>。

**2.3.3 消除** 每日 1 次,口服尼拉帕尼 300 mg,多次服药后,半衰期( $t_{1/2}$ )均值为 36 h,群体药动学分析表明,癌症患者服用尼拉帕尼的表观清除率( $CL/F$ )为 6.2  $L \cdot h^{-1}$ <sup>[1-4]</sup>。

**2.3.4 代谢** 尼拉帕尼主要被羧酸酯酶(carboxylesterases, CEs)代谢,生成大量无活性的代谢物,其后,发生葡萄糖苷酸化<sup>[1-4]</sup>。

**2.3.5 排泄** 单次口服放射性标记的尼拉帕尼 300 mg, 21 d 后从尿中回收均值为 47.5% (33.4%~60.2%),大便中回收 38.8% (28.3%~47.0%) 的放射性。汇集 6 d 收集的样品,未变化的原型药在尿和粪中分别占服药剂量 11% 和 19%<sup>[1-4]</sup>。

**2.3.6 特殊人群的药动学** 18~65 岁患者,轻至中度肾损伤患者均不影响尼拉帕尼的药动学参数,尚不清楚严重肾损伤或正在进行肾透析患者及中度或严重肝损伤患者的尼拉帕尼药动学参数<sup>[1-4]</sup>。

### 3 临床试验

**3.1 临床试验概况** 研发公司为评价尼拉帕尼对复发性上皮细胞卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌及对铂化疗药完全应答或部分应答成人患者维持治疗的疗效,计划开展 22 项临床试验,因故取消 2 项,实际进行 20 项,累计纳入患者 2 405 例,其中 I 期 11 项 307 例, I / II 期 2 项 222 例, II 期 4 项 643 例, III 期 3 项 1 233 例。至 FDA 批准尼拉帕尼上市之际,15 项临床试验已结束,尚有 5 项临床试验正在进行<sup>[1-6]</sup>。

**3.1.1 临床实验的入选标准** ① $\geq 18$  岁的女性;②组织学诊断有卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌;③高级别(或 3 级)浆液性组织学诊断或已知有生殖细胞系 BRCA 基因突变(germline BRCA mutation);④之前至少接受 2 个疗程铂化疗药的治疗,在 6 个多月的治疗期间,接受倒数第 2 次铂化疗药疗程之前,所患疾病对铂化疗药有效,而在倒数第 2 次疗程之后,病情出现恶化;⑤最后一次铂化疗药疗程结束后 8 周内,对铂化疗药治疗方案有效,愿意继续接受治疗;⑥美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)制定活动状态评分表为 0 或 1 分;⑦体质能经受足够的次数检测骨髓、肾和肝功能<sup>[2-6]</sup>。

**3.1.2 临床实验的排除标准** ①已知对尼拉帕尼成分有变应性反应;②2 年内除卵巢癌之外罹患浸润性癌,已确切根治的皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌除外;③无法控制脑转移癌的症状;④妊娠或哺乳期妇女;⑤免疫功能低下的患者;⑥已知有活动性肝病患者;⑦之前曾用已知 PARP 抑制药治疗过患者<sup>[2-6]</sup>。

**3.1.3 临床疗效主要观察指标** 卵巢癌患者 35 个月无疾病进展生存期(progression free survival, PFS);通过尼拉帕尼维持治疗,评估对铂化疗药敏感的卵巢癌患者延长 PFS,对于非生殖细胞系 BRCA 基因突变的患者群, PFS 的指标可分层评价同源重组缺陷(homologous recombination deficient, HRD)阳性患者和所有非生殖细胞系 BRCA 基因突变携带者的疗效<sup>[2-6]</sup>。

**3.1.4 临床疗效次要观察指标** ①按照欧洲多维健康量表(EQ-5D-5L)癌症治疗的功能评估卵巢症状指数(functional assessment of cancer therapy-ovarian symptom index, FOSI)并进行神经病调查问卷,患者报告的临床结果,时限为 35 个月;②2 次 PFS,从随机治疗的早期评估至下一个疗程抗癌治疗或任何原因死亡,时限为 35 个月;③无化疗间期(chemotherapy free interval, CFI),其定义为末次铂化疗至下一疗程抗癌治疗开始的时间间隔,时限为 35 个月;④卵巢癌患者总生存期,时限为 35 个月;⑤评估卵巢癌患者对尼拉

帕尼的安全性和耐受性,包括不良反应事件、体检、心电图和安全性实验室检测值等,时限为 35 个月;⑥ BRCA 诊断测试,使列入候选试验患者的诊断测试与集中检测 BRCA 突变达到一致性,时限为 35 个月;⑦ HRD 诊断测试,使列入候选试验患者的诊断测试与集中检测 HRD 达到一致性,时限为 35 个月<sup>[2-6]</sup>。

**3.2 临床试验一** 临床试验编号为 NCT00749502,是一项剂量递升的 I 期临床试验,纳入 100 例富含抗癌基因 BRCA 突变的 HGSOc 散发性患者及其转移性癌,分为 2 个独立的试验组, A 组( $n=60$ ),分为 10 个剂量组,尼拉帕尼的剂量从 30 mg 梯级递升至 400 mg:分别为 30 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>( $n=6$ )、40 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>( $n=3$ )、60 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>( $n=7$ )、80 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>( $n=6$ )、110 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>( $n=5$ )、150 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>( $n=6$ )、210 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>( $n=6$ )、290 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>( $n=5$ )、300 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>( $n=10$ )和 400 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>( $n=6$ )。每日口服一次,连续 21 d,停药 7 d,为一个疗程。评价患者的最大耐受剂量。B 组( $n=40$ ),口服尼拉帕尼的最大耐受剂量扩大临床试验,确定尼拉帕尼的药效学和药动学,并按照不良反应常见术语标准 v3.0 版(common terminology criteria for adverse events, CTCAE v3.0)和实体瘤应答评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST),评估尼拉帕尼的不良反应和对卵巢癌患者的疗效。试验结果表明:A 组口服 290~300 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>为患者最大耐受剂量,400 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>剂量组出现剂量限制性毒性(dose-limiting toxic effects, DLTs)。药动学参数与剂量呈正相关,终末期  $t_{1/2}$  均值为 36.4 h(32.8~36.0 h),药效学分析证实,患者接受尼拉帕尼 80~400 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>递增剂量,持续有效中位天数为 387 d(159~518 d),尼拉帕尼的剂量 $>60$  mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>,对携带 BRCA1 或 BRCA2 基因突变的卵巢癌患者的有效率为 40%(8/20),95% CI(19%, 64%),对 HGSOc 散发性患者有抗癌活性,且与人体第 10 号染色体磷酸酶缺失及张力蛋白同源基因表达无关。B 组 40 例接受尼帕拉尼的最大耐受剂量 300 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>,对铂化疗药敏感的 HGSOc 患者中,有 5 例(5/10)对尼帕拉尼治疗有应答,而对铂化疗药耐药的患者,仅 3 例(3/9)有效,有 1 例铂化疗药难治性的患者,治疗 $>16$  周,病情仍然保持稳定<sup>[2-3,5]</sup>。

**3.2 临床试验二** 临床代号为 NOVA,临床试验编号为 NCT 01847274,是一项跨国多中心、随机、双盲、关键性的 III 期临床试验,纳入 553 例对铂化疗药敏感的复发性上皮卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者,所有受试者之前至少接受 2 次含铂化疗药的治疗方案,对于在倒数第二个铂化疗药方案(6~ $<12$  个月或 $\geq 12$

个月)后疾病进展,或倒数第二个或最末一个铂化疗方案与贝伐珠单抗(bevacizumab)联用,不论疾病是否进展,以及最近铂化疗方案获得完全缓解和部分缓解的最佳应答患者进行随机分组治疗。A组( $n=203$ )为生殖细胞系BRCA基因突变(germline BRCA mutation)的患者,用药组A( $n=138$ )或安慰药组A( $n=65$ );B组( $n=350$ )为无生殖细胞系BRCA基因突变的患者,用药组B( $n=234$ )或安慰药组B( $n=116$ ),剔除未参与治疗患者,剩余345例,其中,用药组B( $n=231$ ),安慰药组B( $n=114$ )。所有受试者在最近一次含铂化疗药治疗8周的末次剂量后,分别口服尼拉帕尼300 mg或安慰药,每天1次,28 d为一个疗程,期间不中断治疗,直至疾病进展。临床试验结果显示,用药组A和安慰药组A的PFS中位数分别为21.0个月,95%CI[12.9,未达到(not reached, NR)]和5.5个月,95%CI(3.8,7.2)个月;风险比(hazard ratio, HR)为0.26,95%CI(0.17,0.41), $P<0.01$ 。用药组B和安慰药组B的PFS中位数分别为9.3个月,95%CI(7.2,11.2)个月和3.9个月,95%CI(3.7,5.5);HR为0.45,95%CI(0.34,0.61)( $P<0.01$ );其中,无生殖细胞系BRCA基因突变(non-gBRCA),但有同源重组缺陷(homologous recombination deficient, HRD)的癌症患者,用药组与安慰药组PFS中位数分别为12.9和3.8个月,HR为0.38,95%CI(0.24,0.59)( $P<0.01$ )。临床次要指标为无化疗期中位间隔时间,尼拉帕尼组与安慰药组分别为22.8和9.4个月,HR为0.26,95%CI(0.17,0.41), $P<0.01$ ;所有无gBRCA基因突变患者,分别为12.7和8.6个月,HR为0.50,95%CI(0.37,0.67), $P<0.01$ 。首次后续治疗中位时间,尼拉帕尼组明显延迟,分别为21.0和8.4个月,HR为0.31,95%CI(0.21,0.48), $P<0.01$ ;全部非gBRCA基因突变患者,分别为11.8和7.2个月,HR为0.55,95%CI(0.41,0.72), $P<0.01$ 。从随机治疗至疾病进展,接受下一个疗程抗癌治疗结束后的时间,即为第二次无疾病进展期(PFS2)。所揭示的数据尚不确切,初步数据表明对于gBRCA基因突变患者,尼拉帕尼组比安慰药组PFS2的时间延长( $P<0.01$ ),对非gBRCA基因突变患者PFS2延长( $P<0.05$ )<sup>[2-4,6]</sup>。

#### 4 适应证

适用于经铂化疗药治疗完全或部分缓解的复发性上皮卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成年妇女患者的维持治疗<sup>[2-4]</sup>。

#### 5 剂量和服法

**5.1 剂型与规格** Zejula<sup>®</sup>为胶囊剂,每粒胶囊含尼拉

帕尼对甲苯磺酸盐单水合物159.4 mg,相当于有效成分尼拉帕尼游离碱100 mg<sup>[2-4]</sup>。

**5.2 推荐剂量与服法** 单药治疗,口服300 mg(3粒胶囊),每天1次,是否与食物同服均可。服药时应整粒胶囊吞服,最好在每天大约相同时间服用,而睡前服药是处置恶心的有效方法。患者应在近期含铂化疗药治疗方案后不迟于8周的时间开始服用尼拉帕尼,直至疾病进展或不可耐受的不良反应。若患者因呕吐或其他原因缺失一次剂量,应按照服药时间表,继续服下一次剂量,不可在同一天服附加剂量<sup>[2-4]</sup>。

**5.3 发生不良反应需要调整服药剂量** 处置药物不良反应,可考虑中断治疗、减小剂量或终止服药。起始服药剂量为300 mg·d<sup>-1</sup>(3粒),首次减小剂量为200 mg·d<sup>-1</sup>(2粒),第2次减小剂量为100 mg·d<sup>-1</sup>(1粒)。若需要再次减小剂量,低于100 mg·d<sup>-1</sup>,应停止治疗<sup>[2-4]</sup>。

**5.3.1 发生非血液学不良反应需调整服药剂量及处置方法** 按照CTCAEv3.0非血液学不良反应 $\geq 3$ 级,考虑其预防为不可行或已接受处置仍持续发生,可停药最长达28 d或直至不良反应缓解;若患者已经将剂量减小至100 mg·d<sup>-1</sup>,仍然发生与治疗相关的CTCAE $\geq 3$ 级不良反应,应终止服药。

**5.3.2 发生血液学不良反应需调整服药剂量及处置方法** 治疗第1个月,每周检测全血细胞计数,其后的11个月治疗,每个月定期检测。①血小板计数(PLT),若 $PLT < 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,第1次发生,可停药长达28 d,每周检测PLT,直至恢复 $PLT \geq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。也可通过逐级减低服药剂量使PLT恢复。若 $PLT < 75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,可在低一级剂量恢复服药。第2次发生 $PLT < 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,应停药最长达28 d,并每周检测血细胞计数直至恢复 $PLT \geq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,也可通过逐级减低服药剂量使PLT恢复,若在28 d中断服药期间内,PLT未能恢复到可接受的水平或患者已将服药剂量减低至100 mg,每天1次,应终止服药。 $PLT \leq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,可考虑输注血小板,若同时服抗凝药或抗血小板药等其他高危因素,应停服此类药物,输注高血小板计数,并减小剂量后恢复服药。②嗜中性粒细胞与血红蛋白 若嗜中性粒细胞 $< 1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或血红蛋白 $< 80 g \cdot L^{-1}$ ,可停药最长达28 d,并每周检测血细胞计数直至恢复嗜中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或血红蛋白 $\geq 90 g \cdot L^{-1}$ ,也可通过逐级减小服药剂量恢复服药,若在28 d中断服药期间内,嗜中性粒细胞和(或)血红蛋白未能恢复到可接受的水平,或患者已将服药剂量减小至100 mg,每天1次,应终止服药。

## 6 用药注意事项与警示

**6.1 骨髓增生异常综合征**(myelodysplastic syndrome, MDS)与急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者服用尼拉帕尼后曾报告出现过致命性的 MDS 与 AML,在代号为 NOVA 的Ⅲ期临床试验中,尼拉帕尼组发生 MDS 与 AML 的病例为 1.36%(5/367),安慰药组为 1.12%(2/179);在所有尼拉帕尼的临床试验研究中,出现 MDS 与 AML 累计报道 0.93%(7/751)。患者在发生 MDS 与 AML 之前,接受尼拉帕尼治疗的持续时间在 1 个月~2 年,所有患者之前都接受过铂化疗药和某些损伤 DNA 的其他药物及放射治疗,如确证为 MDS 与 AML,应终止服用尼拉帕尼<sup>[2-4]</sup>。

**6.2 骨髓抑制** 经尼拉帕尼治疗患者中曾报道出现血液学不良反应,包括血小板减少症贫血和嗜中性白血球减少症。接受尼拉帕尼治疗患者≥3 级血小板减少症、贫血和嗜中性白血球减少症发生率分别为 29.0%,25.0%和 20.0%,因出现血液学不良反应而终止服药的患者分别为 3.0%,1.0%和 2.0%,除非之前的化疗引起的血液学毒性恢复至≤1 级,不能开始尼拉帕尼的治疗。而在开始治疗的第 1 周及其后 11 个月的治疗期,每个月在同样的时间点,都应检测全血细胞计数,若中断治疗 28 d 后,血液学毒性未恢复,应终止服药,并建议患者求助血液学专家进行骨髓分析和血样细胞遗传学检查<sup>[2-4]</sup>。

**6.3 心血管的影响** 接受尼拉帕尼治疗的患者曾报告出现低血压和高血压危象。临床试验一,尼拉帕尼组发生 3 或 4 级高血压患者为 9.0%,安慰药组为 2.0%。因出现高血压而终止治疗的患者为<1.0%。开始服尼拉帕尼的第 1 年,每月应检测血压和心率,在其后的治疗期间,也应定期检测。密切监测患有冠状动脉供血不足、心律失常和低血压等心血管疾病的患者。高血压患者服用抗高血压药物应纳入医学管理,必要时需调整服用尼拉帕尼剂量<sup>[2-4]</sup>。

**6.4 胚胎-胎儿毒性** 根据尼拉帕尼的作用机制,给妊娠妇女服药,可能对胎儿有危害作用。尼拉帕尼对动物和患者有基因毒性和靶向正在分裂的骨髓细胞,应告知妊娠妇女对胎儿有潜在的风险,建议有生殖潜力的女性在治疗期间及末次剂量后 6 个月采取有效的避孕措施<sup>[2-4]</sup>。

**6.5 哺乳期** 有关尼拉帕尼及其代谢物是否存在于人乳中或对哺乳喂养婴儿及乳汁产生的影响尚无得到数据。哺乳喂养婴儿可能有来自尼拉帕尼潜在的不良反应,建议哺乳期妇女在服尼拉帕尼治疗期间及接受末次剂量 1 个月内不要哺乳喂养婴儿<sup>[2-4]</sup>。

**6.6 儿童用药** 尚未在儿童患者确定尼拉帕尼的安全性和有效性,暂不推荐用药<sup>[2-4]</sup>。

**6.7 老年人用药** 在代号为 NOVA 临床试验中,有 35%患者年龄≥65 岁和 8%患者年龄≥75 岁。这些患者与较年轻患者间未观察到尼拉帕尼的安全性和有效性有总体差别,但不排除少数老年患者的个体有更大的敏感性<sup>[2-4,6]</sup>。

**6.8 肾损伤** 肾损伤轻度[肌酐清除率(C<sub>Lcr</sub>)为 60~89 mL·min<sup>-1</sup>]及中度(C<sub>Lcr</sub>为 30~59 mL·min<sup>-1</sup>)患者无需调整剂量。肾损伤程度由 C<sub>Lcr</sub> 决定,可通过 Cockcroft-Gault 方程进行估算,尚不清楚尼拉帕尼对严重肾损伤患者或正在血液透析的终末期肾病患者的安全性<sup>[2-4]</sup>。

**6.9 肝损伤** 按照美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)-器官功能障碍工作组(Organ Dysfunction Working Group, ODWG)的标准,轻度肝损伤患者无需剂量调整。尚不清楚在中度至严重肝损伤者中尼拉帕尼的安全性,暂不推荐用药<sup>[2-4]</sup>。

## 7 不良反应

**7.1 不良反应概况** 研发公司对尼拉帕尼开展的 20 项临床试验研究,已完成 15 项,仅对临床试验编号为 NCT00749502 的 I 期剂量递增试验及代号为 NOVA 的Ⅲ期临床研究,提供详尽的安全性数据。此 2 项临床研究共纳入 653 病例,因试验条件各异,给药时间长短不一,在临床过程发生的不良反应有较大差别,只能按各批试验结果统计不良反应的发生率<sup>[2-6]</sup>。

**7.2 临床试验一** 纳入 100 例患者,其中,60 例参与尼拉帕尼剂量递增试验,40 例为服最大耐受剂量 300 mg·d<sup>-1</sup>的扩大临床试验。最常见的不良反应是血液学毒性,其中贫血为 48.0%,血小板减少症为 35.0%,嗜中性白细胞减少症为 24.0%;胃肠道不适:恶心为 42.0%,厌食症为 26.0%,便秘为 23.0%,呕吐为 20.0%;所有病例 42.0%出现疲乏;上述不良反应都是 1 级或 2 级;400 mg·d<sup>-1</sup>剂量组( $n=6$ )有 2 例出现 4 级血小板减少症,属剂量限制性毒性反应。30 mg·d<sup>-1</sup>剂量组有 1 例患者出现 3 级疲乏,60 mg·d<sup>-1</sup>剂量组有 1 例患者近期胸壁透视发现有 3 级肺炎<sup>[2-3,5]</sup>。

**7.3 临床试验二** 此项试验纳入 553 例对铂化疗药敏感的复发性上皮卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者,并按是否携带生殖细胞系 BRCA 基因突变(germline BRCA mutation)的患者分为 A 和 B 两组,其中,接受尼拉帕尼 300 mg,每天 1 次的单药尼拉帕尼组 372 例,2 组有 5 例未参与服药治疗,可统计不良反应的实际病例数为 367 例。试验过程中,有 68.9%

(253/367)患者因不良反应需要减小剂量或中断治疗,永久终止率为15.0%(55/367),患者接触尼拉帕尼的中位时间为250 d。不良反应的临床表现所有等级、3~4级划分如下。尼拉帕尼组恶心分别为73.6%(270/367),3.0%(11/367),安慰药组分别为35.2%(63/179)和1.1%(2/179);尼拉帕尼组血小板减少症(含血小板计数减少)分别为61.3%(225/367),33.8%(124/367),安慰药组分别为5.6%(10/179)和0.6%(1/179);尼拉帕尼组疲乏(含乏力、倦怠、嗜睡)分别为59.4%(218/367),8.2%(30/367),安慰药组分别为41.3%(74/179)和0.6%(1/179);尼拉帕尼组贫血(含血红蛋白计数减少)分别为50.1%(184/367),25.3%(93/367),安慰药组分别为6.7%(12/179)和0%;尼拉帕尼组便秘分别为39.8%(146/367),0.5%(2/367),安慰药组分别为20.1%(36/179)和0.6%(1/179);尼拉帕尼组呕吐分别为34.3%(126/367),1.9%(7/367),安慰药组分别为16.2%(29/179)和0.6%(1/179);尼拉帕尼组嗜中性粒细胞减少症(含中性粒细胞减少,发热性中性粒细胞减少)分别为30.2%(111/367),19.6%(72/367),安慰药组分别为6.1%(11/179)和1.7%(3/179);尼拉帕尼组头痛分别为25.9%(95/367),0.3%(1/367),安慰药组分别为9.5%(17/179)和0.0%;尼拉帕尼组食欲下降分别为25.3%(93/367),0.3%(1/367),安慰药组分别为14.5%(26/179)和0.6%(1/179);尼拉帕尼组失眠24.3%(89/367),0.3%(1/367),安慰药组分别为7.3%(13/179)和0.0%;尼拉帕尼组腹痛22.6%(83/367),1.1%(4/367),安慰药组分别为29.6%(53/179)和1.7%(3/179);尼拉帕尼组呼吸困难19.3%(71/367),1.1%(4/367),安慰药组分别为8.4%(15/179)和1.1%(2/179);尼拉帕尼组高血压19.3%(71/367),8.2%(30/367),安慰药组分别为4.5%(8/179)和2.2%(4/179);尼拉帕尼组腹泻19.1%(70/367),0.3%(1/367),安慰药组分别为20.7%(37/179)和1.1%(2/179);尼拉帕尼组眩晕16.6%(61/367),0.0%,安慰药组分别为7.3%(13/179)和0.0%;尼拉帕尼组咳嗽15.0%(55/367),0.0%,安慰药组分别为4.5%(8/179)和0.0%;尼拉帕尼组背痛13.4%(49/367),0.5%(2/367),安慰药组分别为11.7%(21/179)和0.0%;尼拉帕尼组关节痛11.7%(43/367),0.3%(1/367),安慰药组分别为12.3%(22/179)和0.0%;尼拉帕尼组消化不良11.4%(42/367),0.0%,安慰药组分别为9.5%(17/179)和0.0%;尼拉帕尼组鼻咽炎11.2%(41/367),0.0%,安慰药组分别为7.3%(13/179)和0.0%;尼拉

帕尼组泌尿道感染10.4%(38/367),0.8%(3/367),安慰药组分别为6.1%(11/179)和1.1%(2/179);尼拉帕尼组心悸10.4%(38/367),0.0%,安慰药组分别为1.7%(3/179)和0%;尼拉帕尼组味觉障碍10.1%(37/367),0.0%,安慰药组分别为3.9%(7/179)和0.0%;尼拉帕尼组肌痛8.2%(30/367),0.3%(1/367),安慰药组分别为10.1%(18/179)和0.0%;尼拉帕尼组腹胀7.6%(28/367),0.0%,安慰药组分别为12.3%(22/179)和0.6%(1/179)。≥25%实验室检测异常,按所有等级、3~4级依次顺序如下。尼拉帕尼组血红蛋白减少分别为85.0%(312/367),25.1%(92/367),安慰药组分别为55.9%(100/179)和0.6%(1/179);尼拉帕尼组血小板计数减少分别为71.9%(264/367),34.9%(128/367),安慰药组分别为21.2%(38/179)和0.6%(1/179);尼拉帕尼组白细胞计数减少分别为65.9%(242/367),7.1%(26/367),安慰药组分别为36.9%(66/179)和0.6%(1/179);尼拉帕尼组嗜中性粒细胞绝对计数减少分别为53.1%(195/367),21.0%(77/367),安慰药组分别为25.1%(45/179)和2.2%(4/179);尼拉帕尼组天冬氨酸氨基转移酶升高分别为36.0%(132/367),1.1%(4/367),安慰药组分别为22.9%(41/179)和0.0%;尼拉帕尼组丙氨酸氨基转移酶升高分别为28.1%(103/367),1.1%(4/367),安慰药组分别为15.1%(27/179)和2.2%(4/179)<sup>[2,4,6]</sup>。

## 8 知识产权状态与国内外研究进展

美国FDA给予研发单位在美国的“排他性”保护期至2022年3月22日期满。英国默沙东公司申请美国专利US8436185已授权,专利期至2029年4月24日期满,相应中国专利CN106008460正在实审中,若获得授权,将于2029年1月8日期满,其分案专利CN101932572已被撤销。转让给上海合全药业股份有限公司再鼎医药(上海)有限公司已于2017年3月1日以“ZL-2306对甲苯磺酸盐一水合物”的名称向国家食品药品监督管理总局申请原料药及其胶囊的化学一类新药临床验证,尚在审评中。国内有十多家药企已申请30多份制备工艺、中间体合成新工艺、新晶型及新制剂专利,均在实审中。

## 参考文献

- [1] GRAS J. Niraparib hydrochloride [J]. *Drugs Future*, 2013, 38(10): 679-685.
- [2] SCOTT L J. Niraparib; first global approval [J]. *Drugs*, 2017, 77(9): 1029-1034.
- [3] KANJANAPAN Y, LHEUREUX S, OZA A M. Niraparib for the treatment of ovarian cancer [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(6): 631-640.

- [4] FDA. Zejulat®(niraparib) capsules, for oral use [EB/OL]. [2017-03-27]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/208447lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208447lbl.pdf).
- [5] SANDHU S K, SCHELMAN W R, WILDING G, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (9): 882-892.
- [6] 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.

## 欢迎订阅 2018 年《医药导报》杂志

《医药导报》杂志系中国药理学会、华中科技大学同济医学院附属同济医院联合主办的医药专业期刊,国内外公开发行,是国家科技部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。被美国《化学文摘》(CA)、《国际药文摘》(IPA)、《乌利希期刊指南》和《WHO 西太平洋地区医学索引》收录。还被万方数据库、中国学术期刊网络出版总库、中文科技期刊数据库等国内多家大型数据库收录。设有“特约稿”“药物研究”“药物与临床”“药学进展”“药物制剂与药品质量控制”“用药指南”“新药介绍”“临床药师交流园地”“药物不良反应”“药事管理”“世界新药信息”“作者·编者·读者”等栏目,每期组编某类药物或某类疾病的药物治疗专栏。读者对象是临床医师、药师、医药院校师生和医药研究所、药品检验所的科技工作者及药品监督管理、医药工商企业经营者。

《医药导报》1982 年创刊,始终坚持刊物的科学性、实用性、信息性,以普及、运用、服务为宗旨,着重报道国内外医药研究新成果、新技术、新方法,关注药物临床疗效和不良反应,指导临床合理用药,重视药品质量控制,宣传最新医药政策法规,在医药科研、生产、经营、使用间发挥纽带和桥梁作用。该刊已于 2006 年 7 月开通网站(<http://www.yydbzz.com> 或 [www.yydb.cn](http://www.yydb.cn)),作者、读者可通过网站首页作者投稿系统和作者查稿系统实现在线投稿、查稿,通过过刊浏览栏目免费阅读和下载《医药导报》过刊文章,通过新闻公告栏目了解国内外最新医药动态和编辑部有关信息,通过编读往来栏目与编者互动交流。

《医药导报》杂志,月刊,每月 1 日出版,2018 年每期 25.00 元,全年 300.00 元(含邮资),欢迎广大读者积极到当地邮局订阅,如错过邮局订阅时间,可随时向该刊编辑部邮订。地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院《医药导报》编辑部,邮政编码:430030, E-mail: [yydbzz@163.com](mailto:yydbzz@163.com)。电话及传真: (027) 83643083, 83666619, 83663559。国内总发行:湖北省邮政报刊发行局。邮发代号: 38-173。全国各地邮局均可订阅。国内统一刊号:CN42-1293/R,国际标准出版物号:ISSN1004-0781。广告发布登记号:鄂工商广登[2017]28 号。欢迎广大作者、读者踊跃投稿。

## 《医药导报》获评湖北省科协 “科技创新源泉工程”优秀科技期刊并获基金资助

(本刊讯)近日,由湖北省科协组织的 2017 年“科技创新源泉工程”优秀科技期刊项目评审结果揭晓,《医药导报》荣获“优秀科技期刊”称号并获基金资助。

该表彰活动是根据《关于开展 2017 年度湖北省科协“科技创新源泉工程”项目申报工作的通知》精神,通过学会(高校科协)申报、评审领导小组办公室材料审查、专家组评审、评审领导小组审定、网上公示,最终由湖北省科协授予在围绕实施创新驱动发展战略、服务科技工作者、服务创新驱动发展、服务全民科学素质、服务党和政府科学决策、不断提升服务能力,并取得了明显成效,为推动“创新湖北”建设做出了应有贡献的科技期刊。

《医药导报》是由中国药理学会与华中科技大学同济医学院附属同济医院联合主办的药学类学术期刊,已经被万方数据、中国知网、重庆维普等中文数据库,以及美国《化学文摘》《国际药文摘》《乌利希期刊指南》及 WHO《西太平洋地区医学索引》等国外检索类期刊收录。目前是国家科技部中国科技论文统计源期刊,即中国科技核心期刊、湖北省精品期刊、湖北省医学优秀精品期刊。2013 年获湖北省期刊扶持基金资助。