

常見適應症 (藥物於 2014 年 FDA 允許上市)

➤ 藥物發展故事

在 1963 年，由 Chambon、Weill 和 Mandel 首次識別出名為“PARP”的酶。最初 PARP 的功能並不十分清楚。1980 年代：研究闡明了 PARP 在 DNA 損傷反應中扮演著關鍵角色，特別是通過基礎切除修復與修復單股斷裂。在 1990 年代末，開始了 PARP 抑制劑的概念化，科學家假設抑制 PARP 可以防止癌細胞中的 DNA 修復，從而增加它們對損傷的敏感性並導致細胞死亡。這對已經在 DNA 修復能力上受損的細胞中尤為重要，例如那些帶有 BRCA1 或 BRCA2 突變的細胞。

PARP 抑制劑的早期開發

2000 年代：PARP 抑制劑的開發正式開始。最初的努力集中於證明阻斷 PARP 活性，可以增強 DNA 損傷和放射治療的效果。2005 年第一種 PARP 抑制劑 AG14361 在前臨床模型中顯示出增強抗癌的潛力，引發了對該領域進一步的興趣和開發。

臨床試驗與 FDA 批准

2009 年：Olaparib (Lynparza) 成為首批進入臨床試驗的 PARP 抑制劑之一。其在 BRCA 突變的卵巢癌中的有效性特別引人注目，導致進一步的調查研究。2014 年，Olaparib 在歐洲和美國首次獲得針對 BRCA 突變卵巢癌的治療批准，標誌著 PARP 抑制劑正式進入臨床腫瘤治療的領域。隨後幾年，其他 PARP 抑制劑如 rucaparib、niraparib 和 talazoparib 繼 Olaparib 之後陸續上市，也獲得了包括卵巢癌、乳腺癌和前列腺癌等多種治療的批准。

2010 年代至今，研究持續探索 PARP 抑制劑的更廣泛應用，不僅限於 BRCA 突變，還包括其他 DNA 修復機制的缺陷。研究也在檢視結合 PARP 抑制劑與化療和免疫療法的潛在協同效應。雖然 PARP 抑制劑已成為重大進展，其發展並非沒有挑戰，

包括藥物抗性和副作用問題。PARP 抑制劑的歷史見證了從基礎生物學洞察到治療策略的演變，這些策略是針對具有特定遺傳背景的癌症病人。

適應症: 乳癌、卵巢癌、攝護腺癌、胰臟癌

適應症	試驗結果	時機	用法	劑量
Advanced, refractory ovarian cancer, (BRCA mutated) FDA approval in 2014	Single arm study (n=137) Clin Cancer Res. 2015 Oct 1;21(19):4257-61. Overall response rate 34%; median duration of response 7.9 months	使用過3線或以上的化療藥物	單用	400 mg twice daily
Advanced ovarian cancer, (BRCA mutated) FDA approval in 2018	SOLO-1 N Engl J Med 2018; 379:2495-2505 3Y PFS Olaparib (n= 260) 60% vs. placebo (n= 131) 27% (P<0.001)	使用第一線 platinum-based chemotherapy 達到CR或PR後的第一線維持治療	單用	300 mg twice daily
HRD-positive advanced ovarian cancer FDA approval in 2020	PAOLA-1 N Engl J Med 2019; 381:2416-2428 median PFS Olaparib/bevacizumab (n= 537) 22.1 months vs. placebo/bevacizumab (n= 269) 16.6 months	使用第一線 platinum-based chemotherapy 和 bevacizumab 達到CR或PR後的第一線維持治療	合併 bevacizumab	300 mg twice daily

	(P<0.001)			
Metastatic breast cancer, (BRCA mutated, HER2 negative) FDA approval in 2018	OlympiAD trial N Engl J Med 2017; 377:523-533 median PFS Olaparib (n= 205) 7.0 months vs. standard therapy (single agent) (n= 97) 4.2 months (P<0.001)	針對轉移性乳癌接受不超過2種的化學治療	單用	300 mg twice daily
germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer FDA approval in 2019	POLO trial N Engl J Med 2019; 381:317-327 median PFS: Olaparib (n= 92) 7.4 months vs. placebo (n= 62) 3.8 months (P=0.004)	針對轉移性胰臟癌接受第一線platinum-based chemotherapy後疾病沒有進展的病人做為維持治療	單用	300 mg twice daily
deleterious or suspected deleterious germline or somatic homologous recombination repair (HRR) gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer	PROfound trial N Engl J Med 2020; 382:2091-2102 median PFS: Olaparib (n=418) 5.8 months vs. enzalutamide or abiraterone (n= 214) 3.5 months (P<0.001)	使用過 enzalutamide 或abiraterone	單用	300 mg twice daily

(mCRPC) FDA approval in 2020				
------------------------------------	--	--	--	--

HRD: homologous-recombination deficiency

作用機轉

poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) enzyme inhibitor (多聚ADP核糖聚合酶抑制劑) Olaparib是一個強效口服PARP抑制劑。PARP酶和DNA轉錄，細胞週期調控以及DNA修復有關。Olaparib在BRCA1/2 缺損的腫瘤細胞，經由形成無法被修復的雙股DNA斷裂，誘導合成致死，導致細胞調控失衡及細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中致吐性 (moderate emetic risk) (30-90% frequency of emesis)。
- 骨髓抑制程度：中重度，貧血 (23%-44%；3/4級：7%-21%)，白血球減少症 (2%-16%；3/4級：3%)，嗜中性球減少 (5%-19%；3/4級：4%-6%)，血小板減少症 (4%-14%；3/4級：1%-3%)。

注意事項及常見副作用 > 10%

1. 心血管系統：水腫 (8%-9%)
2. 皮膚：皮疹(6%-15%)
3. 內分泌和新陳代謝：低血鎂症(14%)
4. 腸胃道系統：腹痛 (34%-45%；上腹痛：7%)，便秘 (22%-28%)，食慾下降 (20%-25%)，腹瀉 (28%-37%)，味覺障礙 (11%-27%)，消化不良 (5%-20%)，噁心 (45%-77%)，口腔炎 (9%-20%，3/4級：1%)，嘔吐 (20%-40%)
以上副作用皆可處理
5. 泌尿系統：泌尿道感染 (13%)
6. 感染風險：流行性感冒 (≤36%)
7. 神經肌肉和骨骼系統：關節痛 (≤30%)，虛弱 (≤66%)，背痛 (19%)，肌肉痛 (≤30%)

8. 腎臟：血清肌酐酸升高 (7%-99%) 停藥可恢復。
9. 呼吸系統：支氣管炎 ($\leq 28\%$)，咳嗽 (9%-18%)，喘 (13%-15%)，鼻炎/鼻竇炎/咽喉等炎上呼吸道感染 ($\leq 36\%$)，呼吸道感染 (22%)，非感染性肺炎 ($< 1\%$)
10. 其他：發燒 (10%)，急性骨髓性白血病或骨髓增生不良症候群 ($\leq 1\%$)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 300毫克每天兩次，間隔約12小時，空腹或隨餐皆可，持續使用至疾病進展或無法接受的副作用。用於第一線維持治療時可使用至2年，在2年時CR病人可以停藥，有疾病證據的病人若持續使用對病人有好處，則持續使用。
- 錠劑需整顆吞服，不可咬碎、切割或溶解。
- 先前化療的血液學副作用需回復到 ≤ 1 級才可開始使用olaparib。
- 腎功能不全劑量調整 (Cockcroft-Gault equation)

CrCl 51 to 80 mL/min	不須調整 (300 mg twice daily)
CrCl 31 to 50 mL/min	200 mg twice daily
CrCl ≤ 30 mL/min or ESRD	沒有劑量調整建議(沒有研究)

- 肝功能不全劑量調整

輕中度肝功能不全 (Child-Pugh classes A and B)	不須調整 (300mg twice daily)
重度肝功能不全 (Child-Pugh class C)	沒有劑量調整建議(沒有研究)

- 副作用劑量調整

毒性發生	
開始劑量	300mg bid
第一次發生後	250mg bid
第二次發生後	200mg bid
第三次發生	無資料

➤ 不良反應劑量調整

不良反應	嚴重度	治療調整
Anemia	Hemoglobin <8 mg/dL and/or需輸血緩解症狀	持續觀察
	Repeated anemia	降低olaparib劑量避免反覆輸血
Neutropenia	grade 4 持續5天以上至7 天時或伴隨發燒	暫停olaparib直到感染恢復和ANC回升，之後以較低劑量重新給藥 因neutropenia暫停olaparib時可給予白血球生長因子，日常olaparib給藥時則不須給白血球生長因子
Thrombocytopenia	即使降低劑量仍持續血小板低下或明顯出血	停用olaparib
Secondary acute myeloid leukemia/ myelodysplastic syndrome		確診次發性AML/MDS時停用olaparib
GI toxicity	持續噁心需要常規止吐藥時，造成體能狀態下降或體重下降>5%	考慮調降olaparib劑量
Pneumonitis	新出現或惡化的呼吸道症狀(如咳嗽、喘、發	確診pneumonitis停用olaparib

	燒、喘鳴聲)或肺部影像上的異常時需暫停治療並及時評估	
--	----------------------------	--

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 骨髓抑制：貧血、嗜中性白血球減少、血小板減少和淋巴球減少症經常發生。
- 過敏反應：曾有皮疹、皮膚炎和血管性水腫的報告。
- 肺毒性：單獨使用olaparib有(罕見)非感染性肺炎的報告，包括致命病例。有新出現或惡化的呼吸道症狀(如咳嗽、喘、發燒、喘鳴聲)或肺部影像上的異常時需及時評估。
- 繼發性惡性腫瘤：單獨使用olaparib有(罕見)骨髓增生不良症候群/急性骨髓細胞性白血病(MDS / AML)的報告，包括致命病例。大部分都是發生在確定有BRCA突變的病人。在合併其他藥物的研究也有報告發生MDS / AML。發生時間從持續使用olaparib <6個月到大於5年不等，但所有病人先前均接受過platinum 療法和/或其他破壞DNA的化學療法，包括放療；有些病人先前有超過一種原發癌症或是骨髓分化不良。如果血液學毒性持續且停藥四週後仍未回到 ≤ 1 級，則須做骨髓和細胞基因學分析等相關檢查。

藥物交互作用

- Substrate of CYP3A4 (major), P-glycoprotein/ABCB1 (minor)。
- 可能存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

臨床監測項目

- 全血球計數CBC at baseline and monthly thereafter, or as clinically indicated (weekly until recovery for prolonged hematologic toxicity)
- 腎功能
- AML/MDS 和pneumonitis的signs/symptoms
- 服藥順從性

機轉

Olaparib is a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) enzyme inhibitor, including PARP1, PARP2, and PARP3. PARP enzymes are involved in DNA transcription, cell cycle regulation, and DNA repair. Olaparib is a potent oral PARP inhibitor which induces synthetic lethality in BRCA1/2 deficient tumor cells through the formation of double-stranded DNA breaks which cannot be accurately repaired, which leads to disruption of cellular homeostasis and cell death.

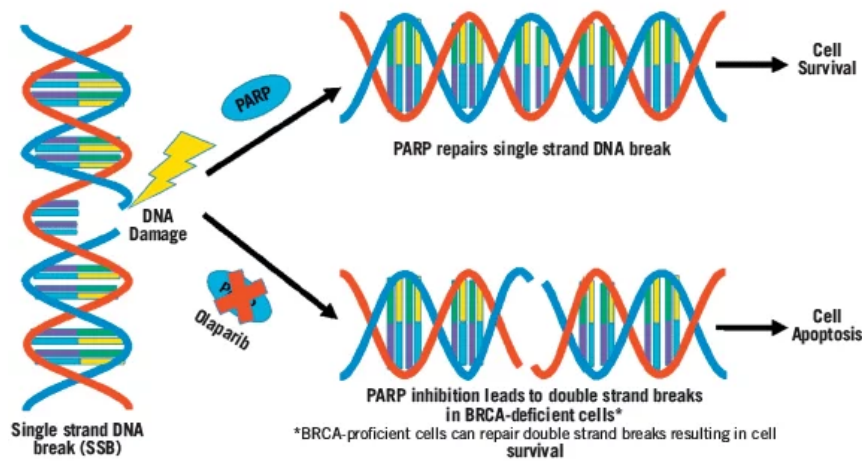


FIGURE Illustration of Olaparib Mechanism Specifically in *BRCA*-Deficient Cells Compared With Normal Cells[1]

PARP = poly (ADP-ribose) polymerase.

藥師小叮嚀

1. 每天兩次，間隔約 12 小時，空腹或隨餐皆可。錠劑需整顆吞服，不可咬碎、切割或溶解。
2. 使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。
3. 如有持續咳嗽、呼吸困難及輕微的發燒，若有此情形請盡速就醫。
4. 請特別注意維持高蛋白飲食。
5. 用藥期間避免使用柚子、葡萄柚或葡萄柚汁。如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
6. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後 6 個月，應採有效避孕措施並避免哺乳。
7. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
8. 臨床監測: 全血球計數、腎臟功能。