

## 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 $\leq 1$ 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 $\leq 30$ 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 $\leq 1$ 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.

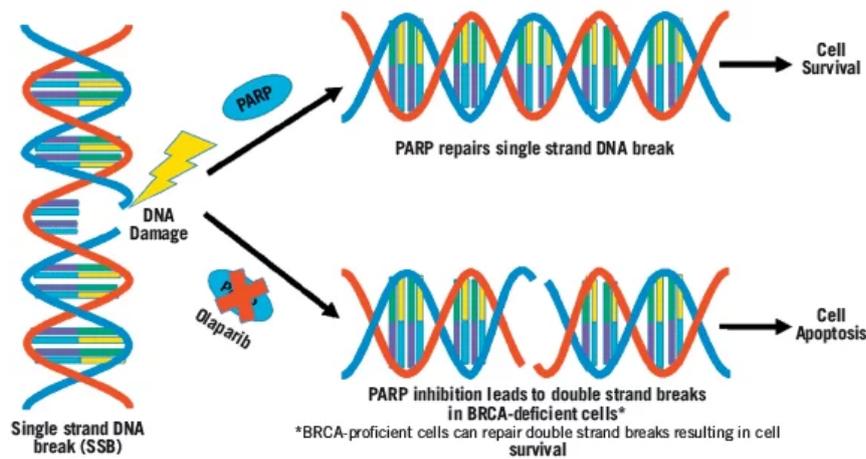


FIGURE Illustration of Olaparib Mechanism Specifically in *BRCA*-Deficient Cells Compared With Normal Cells[1]

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。