

常見適應症 (藥物於 2018 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	試驗結果	時機	用法	劑量
Locally advanced or metastatic breast cancer, BRCA-mutated, HER2-negative FDA approval in 2018	EMBRACA study N Engl J Med 2018; 379:753-763 Talazoparib (n=287) or standard single-agent therapy (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine) (n=144) mPFS 8.6 vs. 5.6 months (P<0.001) ORR 62.6% vs. 27.2% (P<0.001)	針對advanced breast cancer 使用不超過3線的化療藥物，包含taxane, anthracycline, (除非禁忌)，且對platinum chemotherapy sensitive	單用	1 mg once daily

作用機轉

poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) enzyme inhibitor(多聚ADP核糖聚合酶抑制劑)PARP酶與DNA的轉錄、細胞週期調控以及DNA修復有關。Talazoparib是一個強效口服PARP抑制劑，藉由抑制多聚ADP核糖聚合酶，累積不可修復的DNA傷害進而造成癌細胞死亡，同時困住PARP-DNA複合物讓癌細胞無法進行修復，造成更多的癌細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐性 (low emetic risk) (<30% frequency of emesis)
- 骨髓抑制程度：中度，貧血 (53%；3/4級：39%)，白血球減少症 (17%)，嗜中性白血球減少 (35%；3/4級：21%)，血小板減少症(27%；3/4級：15%)

注意事項及常見副作用>10%

1. 皮膚：落髮 (25%)
2. 內分泌和新陳代謝：血糖上升 (54%，監測血糖)，血鈣下降 (28%)
3. 腸胃道系統：噁心 (49%)，嘔吐 (25%)，腹瀉 (22%)，食慾下降 (21%)，腹痛 (19%)，味覺障礙 (10%)，消化不良 (10%)，口腔炎 (8%)
4. 肝臟：血清天門冬胺酸轉胺酶 (AST)升高 (37%)，血清鹼性磷酸酶(ALK)升高 (36%)，血清丙胺酸轉胺酶(ALT)升高 (33%) 停藥可恢復。
5. 其他：急性骨髓性白血病或骨髓增生不良症候群 (<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

- 腎功能不全劑量調整

CrCl ≥60 mL/min	1 mg 不須調整
CrCl 30 to 59 mL/min	0.75 mg once daily
CrCl 15 to 29 mL/min	0.5 mg once daily
CrCl ≤15 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

輕度肝功能不全 (total bilirubin ≤ULN and AST >ULN or total bilirubin >1 to 1.5 times ULN and any AST)	不須調整
--	------

中度(total bilirubin >1.5 to 3 times ULN and any AST) 或 重度肝功能不全 (total bilirubin >3 times ULN and any AST)	沒有劑量調整建議 (沒有研究)
--	--------------------

➤ 副作用劑量調整

- 起始劑量: 1 mg once daily
- 首次劑量調降: 0.75 mg once daily
- 第二次劑量調降: 0.5 mg once daily
- 第三次劑量調降: 0.25 mg once daily

不良反應	嚴重度	治療調整
Anemia	Hemoglobin <8 mg/dL	暫停talazoparib直到血 紅素≥9 g/dL後以調降劑 量重新給藥
Neutropenia	Neutrophils <1,000/mm ³	暫停talazoparib直到 ANC ≥1,500/mm ³ 後以 調降劑量重新給藥
Thrombocytopenia	Platelets <50,000/mm ³	暫停talazoparib直到血 小板≥75,000/mm ³ 後以 調降劑量重新給藥
Secondary acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome		停用talazoparib
非血液學副作用	Grade 3 or 4	暫停talazoparib直到副 作用 ≤ grade 1後考慮以 調降劑量重新開始或永 久停用(視副作用嚴重度)

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 骨髓抑制：已報告貧血，白細胞減少/中性粒細胞減少和/或血小板減少，包括發生≥3級以上副作用事件。治療前的基準和此後每月（以及根據臨床指示）監測血球細胞量；在先前的學療引起的任何血液學毒性未完全恢復之前，請勿

開始talazoparib。如果在治療過程中發生延長的血液學毒性，請中斷治療並每週監測血球計數直至恢復；如果4週後血球數仍未恢復到1級以下，則需要進一步評估（包括骨髓和細胞遺傳學分析）。

- 胃腸道毒性：通常可能發生噁心和嘔吐（通常為輕度至中度）；腹瀉也可能發生。
- 繼發性惡性腫瘤：在臨床試驗（針對各種實體瘤）中報導了非常少發生了骨髓增生異常綜合症/急性髓性白血病（MDS / AML）。talazoparib發生繼發性癌症，用藥持續時間為4個月至2年。但病人先前都有接受過platinum藥物和/或其他破壞DNA的藥物（包括放療）。如果在talazoparib治療期間發生延長時間的血液學毒性，並且4週後血球計數未恢復至 ≤ 1 級，則需要進一步評估（包括骨髓和細胞遺傳學分析）。如果確認了MDS / AML，請停止治療。
- BRCA 突變狀態：根據是否存在有 BRCA 突變，選擇治療 HER2 陰性的局部晚期或轉移性乳腺癌的病人。有關檢測 BRCA 突變的已批准測試的信息，請參閱 <http://www.fda.gov/companiondiagnostics>。

藥物交互作用

- Substrate of BCRP/ABCG2, P-glycoprotein/ABCB1 (major)。
- 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: 開始治療前CBC 與每月監測,或依臨床需要(如血球低下監測),
- 腎功能。
- AML/MDS 和pneumonitis的signs/symptoms。
- 服藥依從性。

機轉

Talazoparib is a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) enzyme inhibitor, including PARP1 and PARP2. PARP enzymes are involved in DNA

藥師小叮嚀

1. 每天一次，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。膠囊需整顆吞服，不可打開或溶解。
2. 請特別注意維持高蛋白飲食。
3. 疲倦副作用之處理請參考副作用處理與自我照顧。
4. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
5. 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7個月，應採有效避孕措施並避免哺乳。
6. 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。
7. 臨床監測: 全血球計數。

transcription, cell cycle regulation, and DNA repair. Talazoparib is a potent PARP inhibitor, with both strong catalytic inhibition and a PARP-trapping potential that is significantly greater than other PARP inhibitors. Catalytic inhibition causes cell death due to accumulation of irreparable DNA damage; talazoparib also traps PARP-DNA complexes, which may be more effective in cell death than enzymatic inhibition alone.

