



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：張德明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：陳威明 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

108年11月  
第 29 卷 第 11 期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>  
編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有  
翻印必究

藥品新知

Drug Update

## PARP抑制劑抗癌藥Olaparib

周亭君

根據2018年全球癌症統計資料，卵巢癌為全世界女性第八大常見癌症以及第八大癌症相關死因。由於卵巢癌早期無明顯症狀，因此約80%卵巢癌患者確診時已為晚期階段，且隨著期別增加，五年存活率急劇下降。新診斷之晚期卵巢癌患者經過手術及第一線含鉑金類化療之標準治療後通常反應良好，但仍有70%患者會在三年內復發，其五年存活率僅為38%。而復發的卵巢癌患者通常無法治癒，且二線治療藥物的療效多相當短暫，大部份的患者在最終疾病死亡前接受了多種額外的化療，因此第一線化療後之維持治療發展有其重要性，可用於延長疾病控制的無惡化存活期。

許多基因突變會影響癌症之形成，其中BRCA基因可藉由製造腫瘤抑制蛋白 (tumor suppressor proteins) 幫助修復受損DNA以抑制腫瘤生長，當其中任一基因發生突變時，其蛋白質產物無法產生或無法發揮正常作用，導致DNA損傷無法正確修復，使得細胞基因改變而發展癌症。其中BRCA1和BRCA2特異性遺傳突變顯著地增加女性乳癌和卵巢癌之風險，約10-15%卵巢癌患者與這些遺傳性BRCA突變相關，約20-25%遺傳性乳癌患者具有BRCA突變，而約5-10%任何類型乳癌患者亦具有此突變。這種基因突變常見於漿液性 (serous)、對含鉑金類化療敏感之卵巢癌患者、以及具有強烈家族病史、早發性、三陰性乳癌患者，此外BRCA1和BRCA2亦與胰臟癌、前列腺癌、大腸直腸癌、胃癌、及黑色素瘤等癌症風險有相關。正常細胞透過兩個途徑修復損傷DNA，分別為同源重組 (homologous recombination, HR) 路徑以及聚腺嘌呤雙磷酸核糖聚合酶 (poly adenosine diphos-

phate [ADP]-ribose polymerase, PARP) 路徑，其中BRCA基因透過HR 路徑參與雙股DNA修復，而PARP 家族中的酵素主要參與單股DNA修復。

Olaparib為一口服PARP抑制劑，可以抑制參與DNA受損修復的PARP活性，使得同時具有BRCA1或BRCA2基因受損的癌細胞DNA無法準確修復，產生合成致死效果 (synthetic lethality)，導致DNA損傷的累積及腫瘤細胞凋亡。美國FDA首先於2014年加速批准olaparib (Lynparza<sup>®</sup>) 用於治療具有BRCA基因缺陷且已接受過至少三線化療之晚期卵巢癌婦女，BRCA基因缺陷與否需使用FDA核准之伴隨診斷 (companion diagnostics)，即BRCAAnalysis CDx檢測。此項核准依據第二期臨床試驗study 42 (NCT01078662) 共收錄137位具有致病性或疑似致病性之生殖細胞BRCA 突變 (germline BRCA-mutated, gBRCAm) 且已接受過至少三線化療之晚期卵巢癌患者，單獨使用olaparib 400毫克每日兩次至疾病惡化，其客觀緩解率 (objective response rate, ORR) 為34%，緩解持續時間 (duration of response, DoR) 為7.9個月，證明olaparib單一療法具有顯著的抗腫瘤活性，成為第一個上市的PARP抑制劑。

接著，美國FDA於2017年依據SOLO-2及study 19之結果，核准olaparib用於對含鉑金類化療具反應的復發性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌病人作為維持療法，兩項試驗皆為多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，SOLO-2共收錄295位具有gBRCAm之復發性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌患者，在使用過至少兩次含鉑金類化療後有完全或部份反應後，分別使用olaparib 300 毫克 (n=196) 或安慰劑 (n=99) 每

日兩次作為單一維持療法。結果顯示接受olaparib治療患者之無疾病惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 為19.1個月，顯著高於安慰劑組患者之5.5個月 (HR 0.30 [95% CI, 0.22-0.41],  $p < 0.0001$ )。而study 19則是收錄265位無論有無BRCA突變之復發性卵巢癌患者，同樣使用過至少兩次含鉑金類化療後有完全或部份反應後，分別使用olaparib 400 毫克 (n=136) 或安慰劑 (n=129) 每日兩次作為單一維持療法。結果顯示olaparib組之PFS為8.4個月，顯著高於安慰劑組之4.8個月 (HR 0.35 [95% CI, 0.25-0.49],  $p < 0.0001$ )。此二試驗證明無論BRCA突變與否，olaparib可用於對含鉑金類化療後有反應之復發性患者之維持治療，且將olaparib之治療地位提升至第二線。

而美國FDA於2018年依據第三期臨床試驗SOLO-1之結果，核准olaparib用於具有致病性或疑似致病性之生殖細胞或體細胞BRCA突變 (germline or somatic BRCA-mutated, gBRCAm或sBRCAm) 之晚期上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌之成年患者，在使用第一線含鉑金類化療後有完全或部份反應患者之維持治療。本試驗共收錄391位具有BRCA突變之晚期上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌患者，於完成含鉑金類化療後達完全或部份反應後，分別使用olaparib 300 毫克 (n=260) 或安慰劑 (n=131) 每日兩次作為單一維持療法，結果顯示使用olaparib相較安慰劑組可顯著降低70%之疾病惡化及死亡風險 (HR 0.30; 95% CI: 0.23-0.41;  $p < 0.0001$ )，且將olaparib之治療地位提升至第一線。

由於olaparib對於BRCA基因突變癌症之有效性，也進一步應用於其他癌症。在乳癌方面，美國FDA於2018年依據第三期臨床試驗OlympiAD之結果，擴大核准olaparib用於具gBRCAm及HER2(-) 之轉移性乳癌患者，本試驗共收錄302位具gBRCAm及HER2(-) 之轉移性乳癌患者，且先前已接受過不超過兩種之化學治療後，分別使用olaparib 300 毫克每日兩次 (n=205) 或單一化療標準治療 (n=97)，結果顯示使用olaparib組之PFS為7.0個月，顯著高於標準治療組之4.2個月 (HR 0.58 [95% CI, 0.43-0.80],  $p < 0.001$ )，證明olaparib單一治療可顯著降低42%之疾病惡化及死亡風險，成為第一個治療乳癌的PARP抑制劑，這項核准證明了針對癌症潛在

遺傳基因為目標之跨癌症藥物開發成功範例。

基於前述臨床試驗之結果，臺灣衛生福利部亦於2018年6月核准本藥用於晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且具生殖細胞或體細胞BRCA1/2致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應之成人病人之維持治療；對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性表皮卵巢、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應之成人病人之維持治療；以及用於治療曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，且具生殖細胞BRCA1/2致病性或疑似致病性突變的HER2(-) 轉移性乳癌成人病人。針對荷爾蒙受體陽性的乳癌病人，本品應在曾經接受過荷爾蒙治療、或不適合使用荷爾蒙治療之狀況下使用。Olaparib建議劑量為300毫克每日兩次，空腹或隨餐服用，持續治療至疾病惡化或無法耐受毒性。本藥需整粒吞服，不可咀嚼、壓碎、溶解或剝半。中度腎功能不全病人 (Ccr 31-50 mL/min) 建議降低劑量至200毫克每日兩次，重度腎功能不全病人 (Ccr  $\leq$  30 mL/min) 尚未有相關研究。本藥經由CYP3A代謝，因此避免併用強效及中效之CYP3A抑制劑或誘導劑，若須併用強效CYP3A抑制劑，如itraconazole、voriconazole、clarithromycin及ritonavir等，則須將劑量減少至100毫克每日兩次；若須併用中效CYP3A抑制劑，如ciprofloxacin、crizotinib、diltiazem、erythromycin、fluconazole、imatinib及verapamil等，則須將劑量減少至150毫克每日兩次。不良反應方面，試驗中常見 ( $\geq 10\%$ ) 的副作用包括無力、噁心、嘔吐、腹痛、腹瀉、消化不良、上呼吸道感染/流感/鼻咽炎/支氣管炎、貧血、嗜中性白血球減少、白血球減少、血小板減少、呼吸困難、泌尿道感染及口腔炎，不良反應導致劑量降低及停藥的比例偏低。由於本藥可能造成骨髓抑制以及少見骨髓增生不良症候群 (myelodysplastic syndrome) 與急性白血病 (acute myelogenous leukemia)，使用前及治療期間每月應定期監測血液學數據，若病患血液學毒性尚未復原 ( $\leq$  第1級) 之前，請勿開始使用本藥治療。

Olaparib是第一個PARP抑制劑，這類藥物首次改變卵巢癌的主要治療方式，用於含鉑金類化療後之維持療法可顯著改善病人的疾病惡化與死亡風險，具有可接受的安全性，且不影響病患生活品質，為卵巢癌患者提供了實質的



益處。而對於具gBRCAm及HER2(-)之轉移性乳癌患者，亦證實可以延長無疾病存活期，提供HER2(-)及三陰性乳癌患者化療以外的新選擇，但本藥尚未有健保給付，病患需自費使用。由於前期臨床試驗結果以及生物學證據顯示olaparib對於具BRCA基因突變亞型之其他癌症亦具有有效性，除了卵巢癌及乳癌之外，olaparib於其他

癌症之臨床試驗仍在發展進行中。

#### 參考資料：

1. Moore K, Colombo N, Scambia G et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2495-505.
2. Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377:523-33.

### 藥品評估

#### Drug Evaluation

## Caffeine用於早產兒呼吸暫停

張齡方

早產兒呼吸暫停 (apnea of prematurity, AOP) 為早產兒常見之臨床問題，易發生於腦部神經發育未成熟的早產兒，其定義為呼吸暫停超過20秒，或不足20秒但合併缺氧或心搏下降。此病症的發生率會隨著妊娠週數增加而下降，足月產嬰兒發生率極低，妊娠週數屆於33-34週的早產兒約有50%會發生，而妊娠週數小於28週的極度早產兒則幾乎皆有此狀況。此症狀一般給予藥物治療即可獲得控制，嚴重時則需使用呼吸器。隨著早產兒的成長，腦部發育漸趨成熟，呼吸暫停的狀況會逐漸改善。

常用於早產兒呼吸暫停的治療藥物為methylxanthine類，包括caffeine citrate、theophylline和aminophylline，此類藥品藉由抑制adenosine受器達到刺激呼吸中樞的效果。目前theophylline和aminophylline品項用於AOP均為適應症外治療 (off-label use)，僅Peyona® (caffeine citrate) 取得用於原發性早產兒呼吸暫停之適應症。Caffeine citrate為CNS興奮劑，作為早產兒呼吸暫停的治療用藥可能包括下列數種機轉：(1) 刺激呼吸中樞、(2) 增加每分鐘通氣量、(3) 增加高碳酸血症的閾值、(4) 增加對於高碳酸血症的反應、(5) 增加骨骼肌張力、(6) 降低橫膈膜疲乏、(7) 增加代謝率以及 (8) 增加攝氧量等。根據一項收錄了2006位體重介於500-1250公克的早產兒研究，隨機分派兩組病人，在出生後的前10天，分別接受靜脈輸注caffeine citrate 負荷劑量20 mg/kg及維持劑量5 mg/kg，或僅給予安慰劑。研究結果顯示使用caffeine citrate組可降低早產兒發生肺支氣管發育不全 (bronchopulmonary dysplasia) (OR 0.63, 95% CI 0.52-0.76,  $p < 0.001$ )，亦可提前一週脫離正壓呼吸器 (31週 vs. 32週,  $p < 0.001$ )，但在死亡率、腦損傷與壞死性腸炎 (necrotizing

enterocolitis) 的表現則無優劣之分。

相較於theophylline類藥品，caffeine citrate在藥物動力學上較有優勢。Caffeine citrate半衰期高達65-100小時，每日投予一劑即可維持治療效果，反觀theophylline類半衰期僅約6小時，故一天需多次投予。此外，caffeine citrate治療指數 (therapeutic index) 較寬，臨床上不須例行監測藥物血中濃度。一系統性回顧文獻顯示，兩藥在緩解早產兒呼吸暫停與心搏過緩的療效相當，但caffeine citrate的副作用，包括心搏過速及餵養耐受性發生率較低 (RR 0.17, 95% CI 0.04-0.72)。此藥建議起始治療劑量為20 mg/kg，於30分鐘內靜脈輸注完畢。間隔24小時後，可開始給予維持劑量，每日給予5 mg/kg，建議輸注時間為10分鐘，亦可口服給藥，一般在持續5-7天未發生顯著呼吸暫停事件後可停止給藥。此藥常見 (1-10%) 副作用包括：血糖過高、心搏過速、輸注部位靜脈炎、輸注部位發炎等。現有證據顯示新生兒使用caffeine citrate在神經發育、發育遲滯或心血管、腸胃道或內分泌系統均不具任何長期的不良反應。

由相關研究可知caffeine citrate療效及安全性皆佳，且具半衰期較長之優點，為受呼吸暫停所苦的早產兒提供了另一項治療選擇，惟價格較高且需自費使用，每安瓿 (20 mg/mL) 價格約1,053元。

#### 參考資料：

1. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354:2112-21.
2. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD000273.

## 藥品諮詢

## Question &amp; Answer

# 苯酮尿症應避免含阿斯巴甜藥品

林益生

問：我的孩子有苯酮尿症，可以用Anti-phen<sup>®</sup>糖漿嗎？

答：本藥含阿斯巴甜 (aspartame, APM) 甘味劑，苯酮尿症病人不宜使用。

苯酮尿症 (phenylketonuria) 是一種體染色體隱性遺傳的胺基酸代謝異常疾病，主要由於體內苯丙胺酸 (phenylalanine) 羧化成酪胺酸 (tyrosine) 的代謝途徑異常所致。目前有六種不同酵素的缺乏會造成此種代謝異常，包括最常見的苯丙胺酸羧化酵素 (phenylalanine hydroxylase, PAH) 缺乏與其他五種酵素的缺乏會導致輔酵素四氫生喋呤 (tetrahydrobiopterin, BH4) 無法順利生成。苯酮尿症的發生率因地區有所差異，歐洲的發生率約一萬分之一，臺灣的發生率則約為五萬五千分之一。PAH缺乏導致的苯酮尿症又稱為典型的苯酮尿症，臨床症狀多為嘔吐、皮膚毛髮顏色變淡、濕疹、生長發育遲緩、尿液和汗液有霉臭味等，若不早期發現做預防，病人易產生嚴重的智力障礙。臨床上，PAH缺乏型的苯酮尿症病人，主要靠飲食控制，須嚴格限制苯丙胺酸的攝取；BH4缺乏型的苯酮尿症病人，則以藥物控制為主，治療包括給予sapropterin來

達理想的血中苯丙胺酸濃度，並補充中樞神經傳導先驅物質，如L-dopa、carbidopa及oxitriptan等；若為雙氫喋啶還原酵素 (dihydropteridine reductase) 缺乏而造成BH4缺乏的病人，則需另外補充leucovorin。

阿斯巴甜化學名為天門冬醯苯丙氨酸甲酯 (N-l-alpha-aspartyl-l-phenylalanine 1-methyl ester, C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)，可添加於食品中作為甜味劑和增味劑，也常用於兒童製劑作為矯味劑。由於APM是天門冬酸 (aspartic acid) 和苯丙胺酸兩種胺基酸結合而成，苯酮尿症病人無法將苯丙胺酸代謝，進而造成血液中苯丙胺酸與其代謝產物的堆積，導致病人的腦和中樞神經系統遭受傷害，甚至導致嚴重的智力障礙。故衛生福利部已要求含有APM藥品之許可證持有者，應於仿單中加註「本品含阿斯巴甜賦形劑，苯酮尿症病人不宜使用」警語。本院常見含APM的藥品如表。提醒醫事人員或病人在使用藥品前，預先閱讀藥品仿單與藥袋資訊，以確保用藥安全。

### 參考資料：

1. Bodamer OA. Overview of phenylketonuria. Retrieved December, 2019, from the World Wide Web: <https://www.uptodate.com>
2. 藥品仿單

表、本院常見含阿斯巴甜 (Aspartame) 的藥品

英文商品名	中文商品名	學名	藥理分類
Anti-phen <sup>®</sup> syrup	安佳熱糖漿	Acetaminophen	解熱止痛劑
Augmentin <sup>®</sup> syrup	安滅菌糖漿用粉劑	Amoxicillin and clavulanate	抗生素
Fluimucil <sup>®</sup> A effervescent tab	富泌舒痰發泡錠	Acetylcysteine	痰液溶解劑
Guaphen <sup>®</sup> syrup	咳酚糖漿	Guaifenesin	祛痰劑
Remeron <sup>®</sup> soltab	樂活優口溶錠	Mirtazapine	抗憂鬱劑
Secorine <sup>®</sup> syrup	息咳寧糖漿	Chlorpheniramine maleate, glyceryl guaicolate and methylephedrine hydrochloride	祛痰劑、抗組織胺劑、支氣管擴張劑
Singulair <sup>®</sup> chewable tab	欣流咀嚼錠	Montelukast	白三烯受體拮抗劑
Takepron <sup>®</sup> ODT	泰克胃通口溶錠	Lansoprazole	氫離子幫浦阻斷劑
Zyprexa Zydis <sup>®</sup> ODT	津普速口溶錠	Olanzapine	抗精神病劑

ODT: orally disintegrating tablet