



發行人：李 經 維

總編輯：鄭 靜 蘭

主 編：藥品諮詢組

地 址：台南市勝利路 138 號

電 話：(06) 2353535 轉 2515

[http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)[tw/NewHomePage/index.asp](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)

新藥介紹：Niraparib

葛增平、李玟芸

前言

Niraparib 100 mg/cap (Zejula[®], 商品名：截永樂 100 毫克) 為聚腺嘌呤二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 抑制劑，導致去氧核糖核酸損毀及細胞凋亡。衛福部核准適應症 1. 晚期卵巢癌之第一線維持治療：用於對第一線含鉑化療有完全或部分反應的晚期表皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌成年病人之維持治療。2. 復發性卵巢癌之維持治療：用於對含鉑化療有完全或部分反應的復發性表皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌成年病人之維持治療，病人須對復發前含鉑化療有敏感性[1]。本院另有 PARP 抑制劑同類藥品 olaparib 150 mg/tab (Lynparza[®])，如表一。

藥品特性

DNA 受損時正常細胞可透過兩個機制進行修復，分別是同源重組 (Homologous Recombination, HR) 路徑及聚腺苷酸二磷酸核糖基聚合酶 (Poly ADP-ribose Polymerase, PARP) 路徑。BRCA 基因透過 HR 路徑參與雙股 DNA 修復；PARP 基因主要參與單股 DNA 修復。PARP 抑制劑被認為可毒殺腫瘤細胞的機轉有兩點：利用合成致死 (synthetic lethality) 毒殺具有同源重組缺陷的腫瘤細胞，及增強化療和放療的細胞毒性作用。由於在

PARP 抑制劑存在下，細胞無法修復 DNA 單股斷裂，導致基因體不穩定。若腫瘤細胞之 BRCA1/2 突變將導致同源重組缺陷。因此 PARP 抑制劑可殺死 HR 缺陷的腫瘤細胞，而不危害正常的細胞[2]。

Niraparib 對 PARP-1、PARP-2 都有高度選擇性。PARP-1、PARP-2 參與細胞中 DNA 毀損的偵測並修復，niraparib 促進 PARP 與 DNA 的結合，抑制 PARP 導致 DNA 破壞及細胞凋亡。無論腫瘤細胞是否有 BRCA1/2 缺陷，niraparib 皆可造成細胞毒性。

相較 olaparib，不論是突變型或野生型 BRCA1/2，niraparib 皆可作為晚期卵巢癌之第一線維持治療，而 olaparib 單一療法則需具有 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變才可使用。對於曾接受三種以上化療之晚期卵巢癌，niraparib 可做為直接治療，而 olaparib 則無此適應症[3]。

Niraparib 經 carboxylesterase 代謝，相較由肝臟 CYP3A 酵素系統代謝之 olaparib，較沒有藥物交互作用問題。

相關文獻

2019 年 PRIMA trial [4] 收錄接受第一線含鉑化療後達到完全或部分反應的病人 (n=733)，以 2:1 的比例隨機分配接受 niraparib 或安慰劑作為維持治療。主要療效指標為無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)。結果發現，不論是同源重組缺陷族群或整體族群，隨機分配至 niraparib 組病人之無惡化存活期中位數比安慰劑組

顯著較長（同源重組缺陷族群：21.9 個月 vs. 10.4 個月，HR: 0.43；95% CI: 0.31-0.59； $P < 0.001$ ）；（整體族群：13.8 個月 vs. 8.2 個月，HR: 0.62；95% CI: 0.50-0.76； $P < 0.001$ ）。

2016 年 NOVA trial [5] 收錄對含鉑化療有反應的復發性表皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌的病人（ $n=553$ ），在最後一次治療的 8 週內，以 2:1 的比例隨機分配至每日口服 300 mg niraparib 或安慰劑作為維持治療。主要療效結果為無惡化存活期。結果發現，在 gBRCAmut 群體及 non-gBRCAmut 群體，隨機分配至 niraparib 組病人相較安慰劑組 PFS 中位數皆顯著較長（gBRCAmut 群體：21.0 個月 vs. 5.5 個月，HR: 0.27；95% CI: 0.17-0.41； $P < 0.001$ ）；（non-gBRCAmut 群體：9.3 個月 vs. 3.9 個月，HR: 0.45；95% CI: 0.34-0.61； $P < 0.001$ ）。

2019 年 QUADRA trial [6] 探討單用 niraparib 作為第四線以上晚期卵巢癌治療藥物之療效。結果顯示針對 HRD (Homologous Recombination Deficiency) 陽性且對最近一次含鉑化療敏感的病人，28% 達整體反應（overall response）（95% CI: 15.6-42.6）；無惡化存活期中位數為 5.5 個月（95% CI: 3.5-8.2），治療反應持續時間中位數為 9.2 個月（95% CI: 5.9-NE）。

注意事項

Niraparib 的治療應持續直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。每天大約相同時間服藥，膠囊必須整顆吞服，不可咀嚼、壓碎或剝開。可隨餐或空腹服用，若有噁心症狀建議改至睡前服用。如果病人嘔吐或漏服，應於下次服藥時間服用下一劑，不需補服額外劑量。

對於晚期卵巢癌的第一線維持治療，病人應在最近一次含鉑療法後 12 週內開始。若病人體重低於 77 公斤或基期血小板數量

低於 150,000/ μL ，建議劑量為每日一次口服 200 mg。若病人體重大於等於 77 公斤且基期血小板數量大於等於 150,000/ μL ，建議劑量為每日一次口服 300 mg。對於復發性卵巢癌的維持治療，病人應在最近一次含鉑療法後 8 週內開始，建議劑量為每日一次口服 300 mg。對於曾接受三種以上化療之晚期卵巢癌，建議劑量為每日一次口服 300 mg，治療前應確認患者為腫瘤同源重組缺陷，篩選方式可根據致病性或疑似致病性 BRCA 突變及 / 或基因體不穩定分數（genomic instability score, GIS） ≥ 42 。

應於治療的第 1 個月每周一次監測全血球計數，之後每月監測一次，一年後定期監測。治療期間前 2 個月應每周至少監測一次血壓及心率，之後每月監測，一年後定期監測，特別是有心血管疾病之病人，必要時可使用降壓藥治療。孕齡婦女治療前應特別注意懷孕的可能性，並在治療期間至最後一劑藥物治療後維持 6 個月的避孕措施。對於接受 niraparib 治療病人應監測有無可逆性後腦病變症候群，包括痙攣、頭痛、心智狀態改變、視覺障礙或皮質性盲症，有或無伴隨高血壓，如疑似發生，應立即停止使用並給予適當的治療。[1]

Niraparib (Zejula[®]) 於 112 年 1 月納入健保，健保價為每顆 2,459 元。與 Olaparib (Lynparza[®]) 相同，給付單獨用於對第一線含鉑化療有治療反應的維持治療，且需具遺傳性或體細胞性 BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變，olaparib 與 niraparib 僅能擇一使用，除因耐受不良，不得互換。

不良反應

Niraparib (Zejula[®]) 常見副作用為：[7]

1. 心血管：高血壓（18%至 20%）
2. 皮膚：皮疹（21%）
3. 內分泌：血鎂降低（36%）、血糖上升（66%）

4. 胃腸道：便秘(40%)、食慾下降(19-25%)、消化不良(18%)、噁心(57-74%)、口炎(20%)、嘔吐(22-34%)
5. 泌尿生殖道：泌尿道感染(13%)
6. 血液學和腫瘤學：貧血(50-64%)、白血球減少(17-28%)、淋巴球減少(51%)、嗜中性白血球減少(30-42%)、血小板減少(61-66%)
7. 肝臟：血清丙氨酸氨基轉移酶增加($\leq 29\%$)、血清鹼性磷酸酶增加(46%)、血清天冬氨酸氨基轉移酶增加($\leq 36\%$)
8. 神經系統：焦慮(11%)、頭暈(18-19%)、疲勞($\leq 57\%$)、頭痛(26%)、失眠(25-27%)
9. 神經肌肉和骨骼：虛弱($\leq 57\%$)、背痛(18%)、肌肉骨骼疼痛(39%)
10. 腎臟：急性腎損傷(12%)、血清肌酐增加(40%)
11. 呼吸道：咳嗽(16%至18%)、呼吸困難(20-22%)、鼻咽炎(23%)

結論

卵巢癌的防治至今仍十分困難，因其症狀不明顯且無特異性，多被當腸胃症狀治療。腫瘤發現時已多為晚期，通常已擴散至腹腔，約75%病人已達第三或第四期[8]。

Niraparib 作為晚期卵巢癌之第一線維持治療、復發性卵巢癌之維持治療，無須經由基因檢測即可使用，然而 olaparib 需確認為 BRCA 突變陽性才可使用，因此 Niraparib 使用族群更廣。曾接受三種以上化療之晚期卵巢癌可單用 niraparib 治療，但仍需確認其為腫瘤同源重組缺陷才可使用。表一為院內 PARP 抑制劑比較表。

參考文獻

1. Niraparib (Zejula®) 2021 年仿單
2. Javle M. The role of PARP in DNA repair and its therapeutic exploitation. *Br J Cancer.*, 2011; 105 (8): 1114-1122.
3. Olaparib (Lynparza®) 2022 年仿單
4. González-Martín A. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.*, 2019; 381 (25): 2391-2402.
5. Mirza MR. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.*, 2016; 375 (22): 2154-2164.
6. Moore KN. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial [published correction appears in *Lancet Oncol.*, 2019; 20 (5): e242]. *Lancet Oncol.*, 2019; 20 (5): 636-648.
7. Micromedex. Niraparib: Adverse effects
8. 台灣癌症基金會:卵巢癌

表一、Niraparib (Zejula[®]) 與院內其他口服 PARP 抑制劑之比較 [1, 3]

學名	Niraparib	Olaparib
商品名	Zejula [®]	Lynparza [®]
規格	100mg/cap	150mg/tab
適應症	1. 晚期卵巢癌之第一線維持治療用於對第一線含鉑化療有完全或部分反應的晚期表皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌成年病人之維持治療。 2. 復發性卵巢癌之維持治療用於對含鉑化療有完全或部分反應的復發性表皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌成年病人之維持治療，病人須對復發前含鉑化療有敏感性。	1. 單一療法可用於： 晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且具遺傳性或體細胞 BRCA1/2 (germline or somatic BRCA1/2) 致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人作為維持治療。對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成人病人，作為維持治療。 2. 併用 bevacizumab 可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，且對第一線含鉑化療合併 bevacizumab 有反應（完全反應或部分反應）之成年病人，做為維持治療。且其癌症帶有下列任一特定義的 DNA 同源修復系統缺失 (homologous recombination deficiency, HRD)：致病性或疑似致病性 BRCA 突變，及/或基因體不穩定 (genomic instability)。 3. 適用於曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 BRCA1/2 (germline BRCA1/2) 突變併 HER2 陰性而有高復發風險之早期乳癌成年病人術後輔助治療。 4. 單一療法可用於治療曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，且具遺傳性 BRCA1/2 (germline 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。 5. 單一療法之維持治療，可用於遺傳性 BRCA 突變且經第一線含鉑化療至少 16 週後疾病未惡化之轉移性胰腺癌成年病人。 6. 單一療法用於去勢療法無效的轉移性攝護腺癌 (mCRPC)，且具 BRCA1/2 (遺傳性及/或體細胞) 致病性或疑似致病性突變、先前曾接受新荷爾蒙藥物 (novel hormonal agents) 治療後惡化之成人病人。 7. 併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，用於治療轉移性去勢療法抗性攝護腺癌且尚未需要使用化學治療的成人病人。
建議劑量	1. 晚期卵巢癌之第一線維持治療： • 體重 < 77 kg 或血小板數量 < 150,000/μL: 200mg QD • 體重 ≥ 77kg 且血小板數量 ≥ 150,000/μL: 300mg QD 2. 復發性卵巢癌之維持治療: 300mg QD 3. 治療曾接受三種以上化療之晚期卵巢癌: 300mg QD	300mg BID，隨餐或空腹服用
共同副作用	1. Abdominal pain, decreased appetite, dyspepsia, nausea, vomiting, constipation 2. Anemia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia 3. Fatigue	
其他副作用	Hypertension (14-20%), insomnia(25-27%)	Diarrhea (28-37%)
藥品交互作用與機轉	1. carboxylesterases (CEs), UDP-glucuronosyltransferases (UGTs), BCRP 及 P-gp 之受質，然臨床意義未明。 2. 體外試驗 CYP1A2 弱誘導劑，然臨床意義未明。	主要經由 CYP3A 代謝。若併用強效 CYP3A 抑制劑，須調降劑量至 100mg BID；併用中效 CYP3A 抑制劑則劑量應減少至 150mg BID。避免併用強效或中效 CYP3A 誘導劑，可能會降低 olaparib 療效。
健保價	2,459 元/cap	1,192 元/tab