



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：葉馨智

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

107 年 06 月第 159 期

本期專題

1. 新藥介紹：Ibrutinib (Imbruvica®) 用於被套細胞淋巴瘤
2. 藥物安全資訊：抗癲癇藥品 lamotrigine 引起嚴重的免疫反應

新藥介紹：Ibrutinib (Imbruvica®) 用於被套細胞淋巴瘤

撰稿：黎嘉欣藥師；校稿：陳怡靜主任

壹、前言

Ibrutinib (Imbruvica®) 屬小分子布魯頓氏酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) 抑制劑。美國食品藥品管理局 (US Food and Drug Administration, FDA) 於 2013 年 11 月 13 日核准 ibrutinib 使用於對先前治療無效或復發的被套細胞淋巴瘤 (Mantle Cell Lymphoma, MCL) 病人，而我國食品藥物管理署 (TFDA) 於 2015 年 11 月 13 日核准上市。

淋巴瘤是一種細胞型態多樣性 (heterogenous) 的惡性腫瘤；當正常的淋巴細胞發生病變或分化成不受控制的突變細胞，阻斷了正常細胞的運作，便形成淋巴瘤。淋巴瘤又分為何杰金氏病 (Hodgkin's Disease, HD) 及非何杰金氏淋巴瘤 (Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL)。西方人較常罹患 HD，而東方人則以罹患 NHL 的人數較多，約為 HD 的九倍。¹ NHL 再依細胞型態分成 B 細胞或 T/NK 細胞型，而被套細胞淋巴瘤 (Mantle cell lymphoma, MCL) 屬於 B 細胞型淋巴瘤。2015 年我國初診斷為 NHL 者共有 2,566 人，發生個案數占全部惡性腫瘤的 2.44%，占惡性淋巴瘤的 73.34%，MCL 約佔 NHL 的 2-5%，好發於成年男性，男性發生比例約為女性的三倍^{2,3}。被套細胞淋巴瘤發生原因不明，以下依 ibrutinib 在被套細胞淋巴瘤的治療使用方式、注意事項與臨床結果進行介紹。

貳、藥物作用機轉與適應症

一、藥物作用機轉⁴

Ibrutinib 是一種 BTK 抑制劑的標靶藥物，與 BTK 活性部位中的半胱胺酸殘基 (cysteine residue) 形成共價鍵，進而抑制 BTK 的酵素活性，阻礙 B 細胞訊息傳遞路徑，進而抑制腫瘤生長。

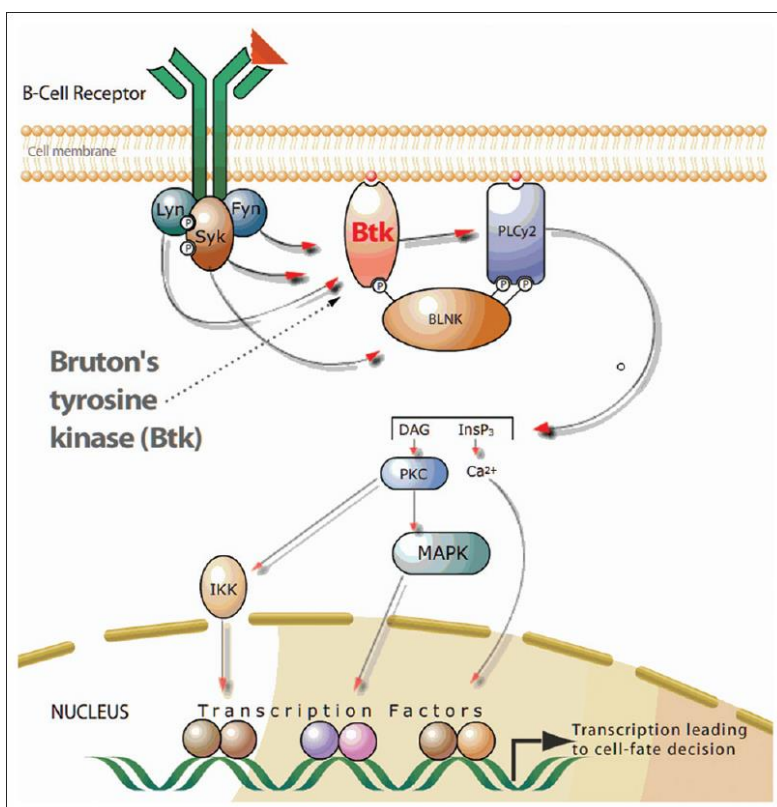


圖 1. Bruton's tyrosine kinase 調節 B 細胞的路徑¹¹

二、TFDA 核准之適應症

目前 ibrutinib 核准使用於：

- (一) 對先前治療無效或復發的 MCL 成年病人。
- (二) 慢性淋巴球性白血病 (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) / 小淋巴球性淋巴瘤 (Small Lymphocytic Lymphoma, SLL) 成年病人。
- (三) 患有 17p 缺失性的 CLL/SLL 成年病人。
- (四) 先前曾接受至少一種治療或於第一線治療時不適合接受化學免疫治療 (Chemo-immunotherapy) 的 Waldenström 氏巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia, WM) 的成年患者。
- (五) 須接受全身性治療且先前曾接受至少一種抗 CD20 療法的邊緣區淋巴瘤 (Marginal Zone Lymphoma, MZL) 成年患者。
- (六) 使用一線或多線全身性療法治療失敗後的慢性移植體抗宿主疾病 (chronic Graft-Versus-Host Disease, cGVHD) 成年患者。

三、健保給付規定

自 106 年 10 月起，健保署只給付予先前治療無效或復發的 MCL 成年人，並公告相關給付規定如下：

- (一) 限用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的 MCL 病人。
- (二) 需經事前審查核准後使用。首次申請事前審查之療程以四個月為限，之後每三個月需再次申請，再次申請時應檢附前次治療結果評估資料，如影像學檢查報告。
- (三) 若疾病進展或無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。
- (四) 每位病人限給付 13 個月。

參、用法用量^{5,6}

一、一般劑量

- (一) MCL：建議劑量為每日一次口服 560 毫克（相當於四顆 140 毫克膠囊），直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。
- (二) CLL/SLL：建議劑量為每日一次口服 420 毫克（相當於三顆 140 毫克膠囊），直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。若與 bendamustine 及 rituximab（每 28 天投藥一次，連續 6 個週期）併用於治療 CLL/SLL 時的建議劑量為每日一次口服 420 毫克（相當於三顆 140 毫克膠囊），直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。
- (三) 17p 缺失性之 CLL/SLL：每日一次口服 420 毫克（相當於三顆 140 毫克膠囊），直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。
- (四) MZL：建議劑量為每日一次口服 560 毫克（相當於四顆 140 毫克膠囊），直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。
- (五) cGVHD：每日一次口服 420 毫克（相當於三顆 140 毫克膠囊），直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。

二、發生不良反應的劑量調整

由美國國家癌症研究中心 (NCI) 及美國衛生研究院 (NIH) 制定的 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)，依發生毒性的嚴重度分為輕度（第 1 級）、中度（第 2 級）、嚴重（第 3 級）或危及生命（第 4 級）。

仿單建議如果發生任何第 3 級（含）以上的非血液學毒性反應、第 3 級（含）以上的嗜中性白血球減少症合併感染或發燒、或第 4 級的血液學毒性反應，應暫時停用 ibrutinib。一旦毒性反應的症狀緩解至第 1 級或治療前的狀態（復原），可以起始劑量重新開始治療。如果再度出現毒性反應，應以減少一顆膠囊（140 毫克）的方式來降低劑量。如有需要，可考慮將劑量再減少 140 毫克。如果這些毒性反應在兩次降低劑量之後，仍持續存在或再度發生，則應停用 ibrutinib（表一）。

表一、發生毒性反應之劑量調整方法

毒性反應 發生次數	復原後的MCL/MZL 劑量調整方式（起始劑量=560毫克）	復原後的CLL/SLL/cGVHD 與WM 劑量調整方式（起始劑量=420毫克）
第一次	以每日560毫克的劑量重新開始治療	以每日420毫克的劑量重新開始治療
第二次	以每日420毫克的劑量重新開始治療	以每日280毫克的劑量重新開始治療
第三次	以每日280毫克的劑量重新開始治療	以每日140毫克的劑量重新開始治療
第四次	完全停用ibrutinib	完全停用ibrutinib

三、肝功能不全患者的劑量調整方式

輕度肝功能不全（Child-Pugh A 級）的患者之建議劑量為每 140 毫克。中度或重度肝功能不全（Child-Pugh B 級與 C 級）的患者應避免使用。

四、腎功能不全患者的劑量調整方式

對於輕、中度腎功能不全患者，使用 ibrutinib 不需調整劑量。在重度腎功能不全或接受透析治療之患者是否應調整劑量，目前尚無資料可供參考。

肆、注意事項與副作用⁵

Ibrutinib 主要是經由細胞色素 P450 酵素 3A(CYP3A)代謝。使用時不建議與強力 CYP3A4 抑制劑（如 ketoconazole, clarithromycin, ritonavir, voriconazole, mibefradil 等），或 CYP3A4 誘導劑（如 rifampin, avasimibe, St. John's wort, phenytoin, carbamazepine 等）合併使用，因會造成 ibrutinib 治療劑量的過高或不足，進而影響治療。

由於臨床試驗間的收案條件差異極大，因此在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良事件發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實際臨床中所觀察到的發生率。Ibrutinib 最常出現的不良反應為腹瀉(36%~59%)、噁心(20%~31%)、感染(14%~29%)、血小板減少症(5%~17%)、嗜中性白血球減少症(19~29%)、疲倦(21%~57%)、便秘(12%~25%)、皮疹(12%~29%)、腹痛(14%~24%)、嘔吐(11%~23%)、以及食慾降低(16%~21%)。近半數患者接受治療時曾發生各種等級的出血事件，包括瘀傷和出血點，目前這些出血事件的發生機制尚未充分被瞭解。所以患者若同時使用抗血小板或抗凝血藥物時，可能會增加出血風險，因此應監測患者是否出現出血的徵兆。另一方面，使用 ibrutinib 的病人，接受手術前及手術後，應依據手術類型和出血風險，評估停用 ibrutinib 至少 3 至 7 天的效益與風險。

根據動物試驗的結果，會對胎兒造成傷害，因此建議在治療期間應避免懷孕，在使用最後一劑後亦應避孕 1 個月。目前並無任何關於 ibrutinib 或其代謝物是否會出現於人類乳汁、對餵哺母乳之嬰兒、或對乳汁生成作用之影響方面的資料，因此 ibrutinib 用於授乳婦治療之前，應先權衡評估哺乳對嬰兒和治療對授乳婦之間的效益。

伍、臨床實驗結果^{5,7}

在 RAY trial (MCL3001) 第 3 期試驗的研究 (隨機、多中心、開放性)，收納 280 位罹患轉移性或復發性被套細胞淋巴瘤的病人 (平均年齡 68 歲)，以比例 1:1 隨機分組，治療組接受 21 天的 ibrutinib 每日一次口服 560 毫克的治療，對照組則接受 temsirolimus 靜脈注射治療。追蹤在 20 個月 (中位數) 的時候，治療組的腫瘤總反應率 (overall response rate) 高於對照組 (72% 比 40%)，無惡化存活時間 (Progression Free Survival) 14.6 個月，整體存活率 (Similar overall survival) 相似。與對照組相比，治療組發生嚴重不良反應 (第 3/4 級毒性反應) 的機率較低，且以 ibrutinib 治療之患者產生症狀惡化的時間也較 temsirolimus 治療慢 (HR 0.27; $p < 0.0001$)。

陸、結論

MCL 雖然不是很常見，但在淋巴癌裡整體預後是最差的，⁸ 現今治療 MCL 的第一線用藥通常會結合化學治療，ibrutinib 可作為復發後不能耐受化學療法的另一個選擇，約三分之二的患者可延長超過一年的生命，副作用相對來說也較少，病人耐受性相對較高。^{9,10} 美國 FDA 和我國的 TFDA 也相繼核准了 ibrutinib 用於治療 17p 缺失性之 CLL/SLL、MZL 及 cGVHD 患者，期待更多關於本藥的相關使用經驗及不同適應症長期的追蹤與觀察，為臨床帶來更完整的資訊。

柒、參考資料

1. 臺灣癌症基金會。淋巴癌。Available at <https://www.canceraway.org.tw/page.asp?IDno=2223> Accessed 04/2018
2. 蘇益仁。REAL/WHO 淋巴瘤的分類。臺灣癌症臨床研究合作組織通訊。1999: 34: 1-33。Available at http://www.nhri.org.tw/NHRI_ADM/userfiles/file/tcog_news/no3140 Accessed 04/2018
3. 衛生福利部國民健康署。104年癌症登記年報。Available at <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=8084> Accessed 04/2018
4. Aalipour A, Advani RH. Bruton's tyrosine kinase inhibitors and their clinical potential in the treatment of B-cell malignancies: focus on ibrutinib. Therapeutic advances in hematology. 2014; 5(4): 121-133.
5. 藥品仿單：Imbruvica®。Available at <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=52026656> Accessed 04/2018
6. Uptodate：Ibrutinib: Drug information. Available at <https://www.uptodate.com/contents/ibrutinib-drug-information?search=Ibrutinib&source=search>

[result&selectedTitle=1~46&usage_type=default&display_rank=1](#) Accessed 04/2018

7. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(6): 507-516.
8. Ghilmini M, Zucca E. How I treat mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009; 114(8): 1469-1476.
9. Uptodate : Treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Available at https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma?search=mantle%20cell%20lymphoma%20treatment&source=search_result&selectedTitle=2~72&usage_type=default&display_rank=2#H15175889 Accessed 04/2018
10. Hess G, Rule S, Jurczak W, et al. Health-related quality of life data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle cell lymphoma treated with ibrutinib versus temsirolimus. *Leukemia & lymphoma*. 2017; 58(12): 2824-2832.
11. Kapoor A, Singh P, Beniwal S, et al. Ibrutinib: A comprehensive review of a promising drug. *Clinical Cancer Investigation Journal*. 2016; 5(3): 203-207.

藥物安全資訊

撰稿：李篤生藥師 校稿：余芝瑤藥師

抗癲癇藥品 lamotrigine 引起嚴重的免疫反應

壹、美國食品藥物管理局對患者使用 lamotrigine 發布警訊

2018/4/25 美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 對治療癲癇及雙極性疾患的 lamotrigine (Lamictal[®]) 藥品提出警訊。該藥可能因過度活化人體的免疫系統，引起少見及嚴重的免疫反應，如果此不良反應沒有立即被診斷出來或是盡快接受治療，病患可能因全身性的發炎而導致住院或死亡。於是 FDA 要求廠商將此安全資訊加註警語於 lamotrigine 的仿單中。

Lamotrigine 所引起的不良反應會造成免疫系統的失控，稱為噬血球性淋巴組織細胞增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)。典型的症狀為持續性發燒 (體溫 $>38.3^{\circ}\text{C}$)，並且可能導致全身器官 (例如肝臟、腎臟及肺臟) 和血球方面出現嚴重問題。

Lamotrigine 常被單獨使用或與其他藥物併用來治療 2 歲以上患者的癲癇發作，也可作為雙極性疾患的維持治療，以延緩情緒波動的發生 (如抑鬱、狂躁或輕度狂躁)。若未經醫師許可而擅自停藥，可能會引起癲癇復發、病情惡化或有新的身心問題。1994 年以來，lamotrigine 已經上市了 24 年，目前 FDA 自全球獲得 8 件疑似或已確定為 HLH 的不良反應通報 (包括兒童與成人)，這些被通報的個案皆須住院治療，並接受藥物或其他的醫療處置，甚至有一人死亡。值得注意的是，這些數字僅是有通報給 FDA，並有醫療文獻記載的案例，對已發生未通報 FDA 的不良反應案例可能還有更多。

貳、建議

一、醫療專業人員需注意事項：

醫療專業人員對於正在使用 lamotrigine 的病患應該注意是否有 HLH 的發生，及早診斷並早期治療，這對於改善結果和降低死亡率十分重要。由於 HLH 早期出現的症狀 (發燒和皮疹) 較不具特異性，且容易與其他嚴重的免疫相關不良反應症狀混淆，例如 DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)，因此不容易被正確診斷。當病患出現發燒或皮疹，若懷疑是 HLH 或嚴重免疫相關的反應，而其他的病因尚無法被建立時，應立即停止使用 lamotrigine。診斷為 HLH 的標準是當病患符合下列八項中的五項以上時：

1. 發燒和皮疹。
2. 脾臟腫大。
3. 血球減少。
4. 三酸甘油酯數值上升或血液中纖維蛋白原的濃度降低。
5. 血清鐵蛋白濃度上升。

6. 藉由骨髓、脾臟或淋巴結切片檢查來確認有血球吞噬現象。
7. 自然殺手細胞 (NK cell) 之數目減少或缺乏。
8. 血液中 CD25 表現增加。

二、病人及照護者需注意事項:

1. HLH 症狀可能發生在開始服藥後的數日至數周內，若病人正在服用 lamotrigine 的過程中出現任何 HLH 的症狀，像是發燒、肝臟腫大（例如右上腹疼痛、壓痛、或異常腫脹）、淋巴結腫脹、皮疹、皮膚或眼睛變黃、不尋常的出血或是其他神經方面的問題（例如癲癇發作、行走困難、視力模糊或其他視力障礙）等，請立即聯繫醫療專業人員。
2. 請不要在未經醫療人員許可下就擅自停止服用 lamotrigine，可能會惡化原有的病情。
3. 在每次醫師新開立處方時，都應詳細閱讀仿單說明，以便清楚了解最新的 lamotrigine 使用之利益和風險相關資訊。

參、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OLAMO1	Lamogin 100mg tab/癲癇樂美錠 100 毫克	Lamotrigine
OLAMI1	Lamictal 50mg tab/樂命達錠 50 毫克	Lamotrigine
OLAMI3	Lamictal 100mg tab/樂命達錠 100 毫克	Lamotrigine

陸、資料來源

1. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious immune system reaction with seizure and mental health medicine lamotrigine (Lamictal). Available at <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm605470.htm> Accessed 04/2018