

多發性骨髓瘤治療用藥新選擇—Bortezomib (Velcade®)

徐憶芬 江政賢

一、前言

多發性骨髓瘤為一具有侵襲性的漿細胞異常的惡性血液腫瘤疾病，其發生率隨著年齡而增加，女性平均年齡為 68 歲，男性為 70 歲，而發生於 40 歲以下的年輕人則非常罕見(<2%)，其中又以男性發生機率高於女性。

在體內漿細胞來自 B 淋巴球最後分化的結果，主要功能為產生 IgG、IgM、IgA、IgD 和 IgE 等抗體，為體液性免疫反應的一部份。當漿細胞發生惡性癌病變時，體內便會不斷大量複製不正常的漿細胞，這些增生的不正常漿細胞稱為骨髓瘤細胞，而這些骨髓瘤細胞會聚集在骨髓內或侵犯到骨髓外的硬骨上。當這些骨髓瘤細胞只在一根骨頭上形成單一的一個的腫瘤時，稱為漿細胞瘤(plasmacytoma)。但，在早期無症狀階段，不易被診斷出來，因此臨床上所見的病人，大多數的骨髓瘤細胞都已蔓延到許多骨頭，形成很多個腫瘤，所以被稱之為多發性骨髓瘤(multiple myeloma)。

這些大量骨髓瘤細胞以及其所產生的異常抗體，在體內會引起一連串的病變。當骨髓瘤細胞聚集在骨頭，長時間的侵襲會造成骨頭疼痛，降低骨頭硬度，引起病理性的骨折；而骨頭在被破壞後，原本在骨頭的鈣離子會被釋出，引起高鈣血症，病人會呈現食慾不振、噁心、口渴、疲倦、肌肉無力、意識恍惚及嗜睡，嚴重時會昏迷不醒；另外，體內所產生過多的抗體以及骨細胞釋出的鈣離子堆積在腎臟後，會影響腎臟功能運作，嚴重時也可能引起腎衰竭，成為多發性骨髓瘤病人常見的併發症之一；再則，由於紅血球的生成受到抑制，貧血、疲倦也是病人常見的臨床症狀；其他併發症還包括病患所產生的異常抗體無法提供有效免疫保護作用，因此病人也處於極大的感染風險中；還有 15% 的病人會出現神經功能受損的情形。

根據美國癌症學會(The American Cancer Society)預估 2008 年美國將有 19,920 名多發性骨髓瘤患者將會被診斷出，而將有 10,690 患者會死於多發性骨髓瘤。根據統計，沒有接受治療的多發性骨髓瘤病人平均存活期為六個月，接受傳統化學治療者平均存活期可以延長至四年，而大約只有 25% 的病人可以存活超過五年。大多數病人在接受 initial therapy 後仍會復發，目前仍是一種無法治癒的惡性血液腫瘤疾病，因此對於多發性骨髓瘤的治療目標以延長腫瘤惡化時間(Time to Progression)，減少併發症的發生以及維持正常生活品質為主。

目前多發性骨髓瘤的治療，自體骨髓移植是第一線考量的治療方式，但對於 65 歲以上或不適合接受骨髓移植治療的病人，傳統的化學治療藥物於 initial therapy 可選擇的藥物有 MP (melphalan / prednisone)、MPT (melphalan / prednisone / thalidomide)、VAD (vincristine / doxorubicin / dexamethasone)、DVD (liposomal doxorubicin / vincristine / dexamethasone)、dexamethasone、dexamethasone / thalidomide 等處方，而對於再復發 (relapsed) 或對之前治療藥

物產生耐受性(refractory) 的病人則可以給予 high - dose cyclophosphamide、dexamethasone、lenalidomide / dexamethasone、DCEP(dexamethasone / cyclophosphamide / etoposide/cisplatin)等 salvage regimen 。

二、 **Bortezomib (Velcade®)**簡介

Bortezomib (Velcade®)是由美國千禧年藥品公司(Millennium Pharmaceuticals, Inc.)及嬌生股份有限公司共同研究與開發的蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitor)，也是目前唯一通過美國食品暨藥物管理局(FDA)核准用於治療多發性骨髓瘤的蛋白酶體抑制劑。

美國食品暨藥物管理局(FDA)首先是在 2003 年五月審核通過核准用於治療曾接受過至少二種療法但失敗之多發性骨髓瘤患者；2005 年 3 月即修正適應症為治療先前曾接受過至少一種療法之多發性骨髓瘤患者；2006 年 12 月新增核准用於治療失敗(refractory)或再復發(recurrent)的套膜細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)；2007 年 5 月經過臨床試驗結果證實 bortezomib 與 doxorubicin HCl liposome 併用治療效果良好，核准兩者併用於治療至少接受過一種療法的多發性骨髓瘤病人；2008 年 6 月 FDA 根據 VISTA1 trial (Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma: Assessment With Melphalan and Prednisone)審核通過 bortezomib 可用於之前未接受過治療的多發性骨髓瘤患者。

國內行政院衛生署則於 2006 年核准 Bortezomib (Velcade®)萬科，在台灣上市，所核准的適應症為：(1) 曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓瘤病人；(2)曾接受過至少一種治療方式的被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma (MCL) 病人。

而健保給付標準則為：(1)限用於經兩種化學治療藥物治療無效後之多發性骨髓瘤病人；(2)每次使用以 8 個療程為限，惟使用 4 個療程後，必須確定 paraprotein (M-protein)未上升(即表示為 response 或 stable status) 或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可使用後 4 個療程；(3)需經事前審查核准後使用。

(1) **藥理機轉**

Bortezomib 是在結構上屬於一種 dipeptidyl boronic acid，為一種蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitor)，是藉由抑制細胞質中的蛋白質複合體 26S-Proteasome，使得細胞質中的生物誘導分子(biological trigger) ~NF-kb，無法藉由 26S-Proteasome 產生降解(degraded)，與蛋白質 IκB 分離，使得 NF-kb 無法進入細胞核啟動基因的複製、轉錄，抑制了 NF-kb 的傳導路徑，導致後續的訊號傳導機制混亂，而達到使癌細胞凋零、死亡(apoptosis)的目的。(圖一)

(2) 使用劑量、用法與藥物動力學

Bortezomib 的建議劑量為 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ ，以 3~5 秒靜脈注射(IV Bolus)給藥，每週兩次，連續兩週，分別在第 1、4、8 和第 11 天給予，之後暫停給藥 10 天(第 12~21 天)，三週為一治療週期。

Bortezomib 在體內主要藉由肝臟酵素 CYP3A4、2C19 及 1A2 進行代謝。平均最高血中濃度為 509 ng/mL ，蛋白結合約為 83%，平均排除半衰期為 9~15 小時。

對於腎功能不良者，在臨床試驗中並未顯現有增加毒性的反應，因此不需調整劑量；而血液透析則會減少 bortezomib 的血中濃度，建議病人應在接受血液透析後再給予；另外，bortezomib 主要是由肝臟進行代謝，肝功能異常可能會減少 bortezomib 的排除，但，明確劑量的調整目前尚缺乏相關藥物動力學的研究，建議有潛在肝臟疾病的患者(如：如肝炎)使用本藥物時應小心監控肝功能變化，若出現黃疸(jaundice)或相關肝臟疾病症狀則應考慮停藥。

(3) 臨床療效

Bortezomib 通過美國食品暨藥物管理局審核核准用於多發性骨髓瘤的治療主要根據兩項 Phase II 及一項 Phase III 的臨床試驗。

第一項 Phase II 臨床試驗為 Study of Uncontrolled Multiple Myeloma Managed with Proteasome Inhibition Therapy (SUMMIT)，為一項開放標示(open-label)、非隨機的(non-randomized)臨床試驗，參與者共有 202 位，60%為男性，平均年齡為 60 歲，病患在接受本項試驗前皆至少接受過兩種藥物治療，92%病人接受過 alkylating agents，81%接受過 anthracyclines，83%接受過 thalidomide，64%接受過幹細胞移植，所有的病人都接受過 corticosteroid 的治療。病患以 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 的劑量，分別在第 1、4、8 及第 11 天給予 bortezomib，21 天為一個治療週期，所接受的最大治療週期數以 8 個週期為限。若病人在接受 2 個治療週期後仍出現疾病惡化(progressive disease)，或在接受 4 個治療週期後仍無反應則在給予 bortezomib 後，再給予 dexamethasone 每天口服 20mg。試驗結果顯示，整體治療反應率(overall response rate)達 35%，另有 27%的病人因疾病惡化而離開本項試驗，還有 22%的病人因副作用而停止治療。而對治療有反應的病人，平均疾病惡化時間(median time to progression)為 14 個月，平均整體存活時間(media overall survival)為 23 個月。

第二項 Phase II 的臨床試驗為 The Clinical Response and Efficacy Study of Bortezomib in the Treatment of Relapsing Multiple Myeloma(CREST)，為一項開放標示(open-label)、隨機試驗(randomized)的臨床試驗。共有 54 位之前已接受過其他藥物治療，平均至少三種，且對於傳統治療出現耐受性(refractory)或再復發(relapsed)的病人，分別以 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 及 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ 兩種劑量分為兩組給予治療。治療的週期、給藥時間如同 SUMMIT 試驗，也在同樣條件中當病人對治療反應不佳時給予口服 dexamethasone 20mg。試驗結果顯示，單獨使用 bortezomib 治療的

病人以 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 及 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ 其整體反應率(overall response rate)分別為 50%及 33%，而併用 dexamethasone 後，整體反應率(overall response rate)提高為 62%及 44%。

再則，唯一項的 Phase III 的臨床試驗為一項大型跨國研究 APEX trial。共有 669 位在接受之前一到三項的藥物治療後產生耐受性(refractory)或再復發(relapsed)的病人，分為兩組給藥。第一組給予口服高劑量 dexamethasone 40mg 從第 1 天到第 4 天、第 9 天到第 12 天、第 17 天到第 20 天，每 5 週為一週期，連續四個週期，之後再繼續同樣劑量給藥，第 1 天到第 4 天，每 28 天為一週期，連續再給藥五個周期。第二組則是給予 bortezomib $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 分別在第 1、4、8、11 天給予靜脈注射，每三個禮拜為一週期，連續八個週期，之後再繼續給予同樣劑量在第 1、8、11 及第 22 天給藥，每 5 週為一週期，持續給予三個週期。臨床試驗結果顯示接受 bortezomib 的病人與接受高劑量 dexamethasone 的病人相較，整體反應率(overall response rates)分別為 38%及 18%，完全反應率(complete response rate)為 6%及 0.6%；平均疾病惡化時間(median time to progression)為 6.2 個月及 3.5 個月；1 年存活率 bortezomib 組為 80%，Dexamethasone 組為 66%。整體治療效果 bortezomib 優於高劑量類固醇療法，但相對腸胃道症狀、疲倦、末梢神經病變、發燒、骨髓抑制等副作用的發生率 bortezomib 組也高於 dexamethasone 組，有近三分之一的病人因副作用的發生而停止 bortezomib 藥物的治療。

(4) 副作用

Bortezomib 常見的副作用包括了噁心、嘔吐、食慾不振、皮疹、嗜中性白血球低下(neutropenia)、血小板低下(thrombocytopenia)、末梢神經病變(peripheral neuropathy)、呼吸道感染等。

在這些副作用中，有 43% 接受治療的病人會出現血小板低下(thrombocytopenia)，而血小板通常在給藥後的第 11 天會達到最低點，但其毒性不會產生蓄積，因此只有極少數的病人會發生嚴重血小板低下，而延誤下次給藥療程，大多數病人血小板數值會在下個給藥療程前上升至正常值。

另外，末梢神經病變(peripheral neuropathy)這項副作用的嚴重度，在許多臨床試驗中，是主要影響病人能否繼續接受治療的重要因素之一。有 35% 的病人在給藥後出別會出現不同程度的神經病變，尤其之前曾接受過也具有神經毒性的藥物治療，如 cisplatin、vincristine 的病人，有更高的機會發生末梢神經病變。

為降低末梢神經病變副作用的發生及嚴重度，美國食品暨藥物管理局已對於藥物劑量的調整提出建議，病人若發生：

- Grade 1 末梢神經病變，症狀包含感覺異常、失去生理反射動作，但無疼痛感，也未影響正常生理功能者，可繼續治療，不需調整劑量，維持藥物劑量 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 。
- Grade 1 末梢神經病變，但出現疼痛感，以及 Grade 2 末梢神經病變，其神

經病變的情形會干擾正常生理功能的表現，但尚不會影響日常生活者，可將劑量降低為 1.0mg/ m²。

- Grade 2 末梢神經病變，合併出現疼痛感，以及 Grade 3 末梢神經病變，其嚴重度已會影響日常生活的表現，則應暫停用藥直到症狀緩解，並在下次治療療程中將劑量降低為 0.7 mg/ m²。
- Grade 4 末梢神經病變，病人已喪失末梢神經功能的表現，應永久停止 bortezomib 的治療。

另有一項罕見的副作用是病人在接受 bortezomib 的治療後，出現大腦白質變異(leukoencephalopathy syndrome, RPLS)，臨床會表現出抽搐、高血壓、頭痛、昏眩、意識不清、視覺模糊等視覺或神經變異的情形，病人若經由 MRI 確診為 RPLS，則應停止 bortezomib 的治療。

(5) 禁忌使用與應謹慎評估使用者

由於 bortezomib 結構上是屬於 dipeptidyl boronic acid，成分中含有 mannitol 為賦形劑，因此對硼(boron)或 mannitol 過敏者為禁忌藥品。

本藥品懷孕分級為 D，至於是否會分泌於乳汁，目前沒有相關研究數據，因此還是不建議懷孕及授乳的婦女使用。

而過去曾有末梢神經感覺異常，如四肢有麻痺、疼痛、燒灼感等症狀的病人，在使用 bortezomib 前應先評估其效益是否大於其風險，同時也應避免併用會影響末梢神經的藥物，如：amiodarone、anti-virals、isoniazide、nitrofurantoin 及 statin 類降血脂藥物。藥物治療期間也應密切監測是否出現末梢神經病變的徵狀。

另外，2008 年 3 月，歐盟 EMEA 在經過評估後，對於 bortezomib 使用於有心、肺疾病的病人提出警語。病人曾經發生過充血性心衰竭(congestive heart failure)等心臟疾病，在使用 bortezomib 後，有較高機會促使充血性心衰竭發作或使病情加重；也有病人在接受過 bortezomib 治療後，發生病因不明的急性浸潤肺疾病(acute infiltrative pulmonary disease)的罕見報告(包括：肺浸潤和急性呼吸窘迫症候群、肺炎、間質性肺炎)，因此患有心臟疾病及急性浸潤肺疾病的病人不建議使用，也建議醫師在處方藥物時，先進行 X 光胸部檢查，審慎評估後再用藥。

(6) 安定性與儲存方式

Bortezomib 每瓶含 3.5mg 的藥品，平時應貯存於避光 15~30°C 的室溫下。配製時應以 3.5 ml 的 0.9% sodium chloride for injection 為溶劑，而配置後的再生溶液可保存於室溫，並應在 8 小時內給藥完畢。

三、 結語

Bortezomib 目前除了被使用於治療多發性骨髓瘤外，藥廠也積極研究希望 bortezomib 在其他癌症包括非小細胞癌、淋巴瘤、食道癌、大腸癌、乳癌、攝護

腺癌等也能具有良好治療成效。

在一項 Phase I 的研究顯示 bortezomib 與 oxaliplatin 及 capecitabine 併用於治療轉移性的固體腫瘤癌症(病患原發癌症包含：大腸癌、直腸癌、頭頸癌、胃癌、肺癌、膽囊癌)，可增加癌細胞對 fluoropyrimidines 及鉑金類(platinum agents)的活性，減低癌細胞對藥物的耐受性，增加整體治療反應率。值得進一步研究，評估 bortezomib 在其他癌症治療的發展。

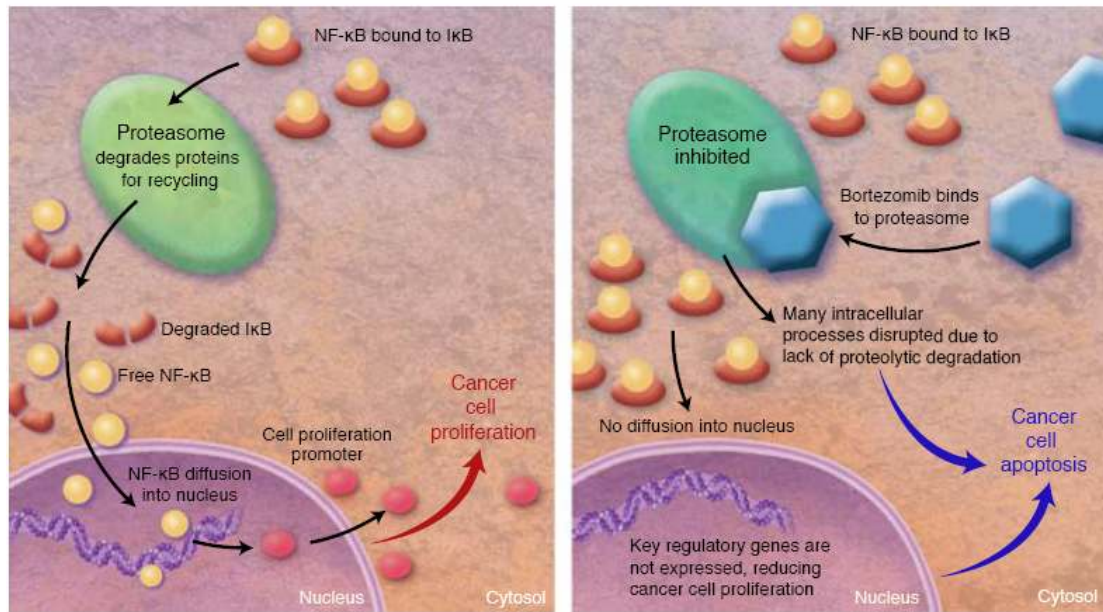
此外，由於 bortezomib 為目前唯一經 FDA 核准上市的蛋白酶體抑制劑，因此其價格居高不下，目前本院單一支藥品健保價為 4,1512 元。昂貴的藥價成為臨床使用與否的另一項重要考量，期盼未來治療的成效與經濟的現實考量能達到更平衡的狀態，也期待新一代蛋白酶體抑制劑—Carfilzomib 的上市能為病患帶來更好的治療成效與希望。

四、 參考文獻

1. Bruce A. Chabner et al ; Plasma cell disorders : *Harrison's Manual of oncology* . 2008 ; 275-288.
2. Kyle N. Utecht et al ; Bortezomib : A novel chemotherapeutic agent for hematologic malignancies. *Am J Health - Syst Pharm*. 2008;Jul 1;1221-1229.
3. Treatment of relapsed or resistant multiple myeloma . UptoDate. 2008.
4. George Kannarkat et al ; Neurologic complications of chemotherapy agents. *Neurology*. 2007;20;719-725.
5. James R. et al ; New drugs in multiple myeloma. *Supportive and Palliative Care*. 2008;2;204-210.
6. Multiple myeloma. *National comprehensive Cancer Network*.2008.
7. Paul G. Richardson , MD. et al ; Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* . 2005;352;2487-98.
8. Access Pharmacy .

圖一.

Figure 1. The left panel illustrates the nuclear factor kappa B (NF- κ B) functioning in a cancer cell. NF- κ B is primarily bound to inhibitor of kappa B ($\text{I}\kappa\text{B}$) in the cytosol. As $\text{I}\kappa\text{B}$ is degraded by the proteasome, NF- κ B is freed and diffused into the cell nucleus. In the nucleus, NF- κ B promotes the expression of key proliferative compounds that promote cancer cell survival and proliferation. The right panel illustrates how bortezomib disrupts the action of NF- κ B. Illustration by Taina Litwak, CMI.



Ref: *Am J Health - Syst Pharm.* 2008;Jul 1;1221-1229.