

# 新光藥訊

## 皮下注射Bortezomib於 多發性骨髓瘤

102年12月第126期

楊涵鈞 黃美智

### 一、前言

多發性骨髓瘤(multiple myeloma; MM)是一種骨髓漿細胞(plasma cell)的惡性腫瘤，約占了所有血液惡性腫瘤的10%。它是會侵襲骨髓的一種漿細胞，由於不明原因造成過度生長且產生不正常的單株免疫球蛋白。當這些細胞沉積在骨髓處時，就會造成骨骼多處受到破壞，產生骨折和骨質疏鬆等。其大部分被診斷出MM是因為骨骼疼痛(約有70%的人會出現)或骨折就醫時發現，其他症狀還有高血鈣、貧血、感染及腎臟衰竭(約25%)。多發性骨髓瘤發生率與年紀有關，常發生於60歲以上成年人，男性發生率比女性高。

**本院ADR通報專線  
#2165 或 線上通報**

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

### 二、背景

在過去缺乏有效藥物治療的年代，病人存活率是很低且生活品質很差。但在過去10年期間因為autologous transplant(自體幹細胞移植)技術和新的藥物如lenalidomide, thalidomide和bortezomib上市，對於MM病人的整體存活率大幅提升。當病人診斷出疾病且出現症狀時，治療就應該開始。目前治療MM的方式有類固醇、傳統化學治療、標靶新藥治療及自體幹細胞移植等。從早期使用melphalan和prednisone (MP)面臨到抗藥性和毒性較高的情形，到近年來化療標靶藥物的發展讓病人有更好的治療選擇及效果。美國食品藥物管理局 (FDA)於2003年核准bortezomib(Velcade)用於治療復發或頑固型的多發性骨髓瘤。

## 本期要目

皮下注射Bortezomib於  
多發性骨髓瘤

楊涵鈞藥師 P1

新機轉乳癌標靶藥物- Everolimus

林奕志藥師 P6

口服排鐵劑 Exjade

吳秋蓉藥師 P10

新光吳火獅紀念醫院102年8、9月藥品異動總覽

編輯室 P17

藥物不良反應相關公告 編輯室 P21

這些新一代標靶藥物有較高的反應率所以對於整體存活率和延緩疾病惡化的時間有改善。根據American Society of Clinical Oncology表示，於2020年會有2550到4080位腫瘤科醫師短缺。而且這樣的情況是會影響到整體護理人員的服務。大部分的護士和腫瘤科醫師都認為只有少數的護理人員從事腫瘤科且在人員編制上也是不足的。另外藥物所造成的副作用也是主要的考慮。基於這樣的預測，利用不同的給藥途徑方式來增加治療效果/節省時間(更有效率的方式)是迫切需要。

Bortezomib 是第一個屬於 26s proteasome (蛋白酶)的抑制劑，主要是阻斷骨髓瘤細胞中NF-KB訊息傳遞途徑(幫助

腫瘤轉移)，由於此途徑需依賴 proteasome 才能產生活化作用，所以一旦抑制 proteasome 後，也抑制癌細胞的生長。陸續一些大型研究如APEX trial已經證實單用bortezomib或與類固醇合併使用治療多發性骨髓瘤有顯著的效果。一般建議治療方式是以3-5秒靜脈灌注1.3 mg/m<sup>2</sup>，依不同的療程給藥時間也有所不同。儘管臨床治療效果已被證實有效，但約有55%的病人使用bortezomib治療期間會出現週邊神經病。根據神經病變症狀的嚴重度，可藉由降低劑量或從一週兩次改成一週一次或停藥等。其次是施打途徑(靜脈灌注)和所需治療的時間(一個禮拜兩次)，增加病人訪視的次數。

### 三、藥效學和藥物動力學(PD/PK)

皮下注射bortezomib於大腿或腹部都不會影響藥效或藥物動力學。如果肝功能受損介於中到重度(bilirubin >1.5-3 or >3 x upper limit normal [ULN])，平均濃度會增加約60%。建議起始劑量在第一次療程為

每次0.7 mg/m<sup>2</sup>，之後依據病人的耐受性可增加到 1mg/ m<sup>2</sup> 或降低至0.5mg/ m<sup>2</sup>。對於腎功能受損病人則是不須調整劑量，對於洗腎病人則建議洗腎過後再給予 bortezomib。(Table 1)

### 四、臨床效益(Therapeutic efficacy)和耐受性(Tolerability)

於2011年發表於Lancet Oncology的隨機分派研究，共222位病人分成兩組,給予一樣的單次劑量(Philippe Moreau)比較使用皮下注射和傳統標準靜脈灌注，結果顯示這兩組不論是在中位數延緩疾病惡化時間或一年整體存活率和整體存活率，在治療上的效益沒有不一樣。

另一篇發表在2013年於Annal of Pharmacology期刊，比較不同的施打途徑對於臨床效能上和病人的喜好及滿意度是否有所不同。統計結果顯示，皮下注射組平均縮短到院訪視時間(169 vs 123分鐘；p<0.001)。此研究約60%的病人完成問卷調查後，多數的人表示皮下注

是比較滿意的施打途徑 ( $p < 0.0002$ )。  
(Table 2)

皮下注射所造成的副作用如腸胃不適、  
血小板減少、注射部位反應和週邊神經病

變與靜脈灌注是相同的。但皮下注射造成週邊神經病變的發生率明顯的比靜脈灌注低 ( $p < 0.05$ )。(Fig. 1)

## 五、目前健保給付bortezomib用於多發性骨髓瘤的治療

1. 合併其他癌症治療藥品使用於多發性  
骨髓瘤病人：

- (1) 每人以8個療程為上限。
- (2) 需經事前申請後使用，每次申請4個  
療程。
- (3) 使用4個療程後，必須確定藥物使用  
後 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 之比率為療效依  
據，方可申請使用後4個療程。
- (4) 若病患於前4個療程符合前項規定3)

之療效，則後續4個療程可保留，於疾病  
復發時，再行申請使用。

2. 曾接受過至少一種治療方式復發或無效  
後的被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell  
Lymphoma (MCL) 病人：

- (1) 每人以8個療程為上限。
- (2) 每日最大劑量 1.5mg/m<sup>2</sup>/day; 每個療  
程第 1,4,8,11 日給藥。
- (3) 使用4個療程後須再評估，確定有效  
後，則可再使用4個療程。
- (4) 需經事前審查核准後使用。

## 六、結論

根據臨床研究證實，皮下注射  
bortezomib用於多發性骨髓瘤的效果與靜  
脈注射方式是相同的，且發生週邊神經病  
變的機率降低、治療品質比靜脈注射方式  
更好。尤其是對於之前曾發生過神經病變

或是屬於高危險群的病人，皮下給藥途  
徑是一個替代的方式。甚至在未來如有  
足夠的資料及臨床使用皮下注射的經驗  
下，自己在家施打是一個令人期待的治  
療方式。

**Table 1 Bortezomib的PK/PD**

Treatment	Mean $C_{max}$ (ng/mL)	Mean $AUC_{last}$ (ng · h/mL)	Median $t_{max}$ (min)
SC BOR	20.4	155	30
IV BOR	223	151	2

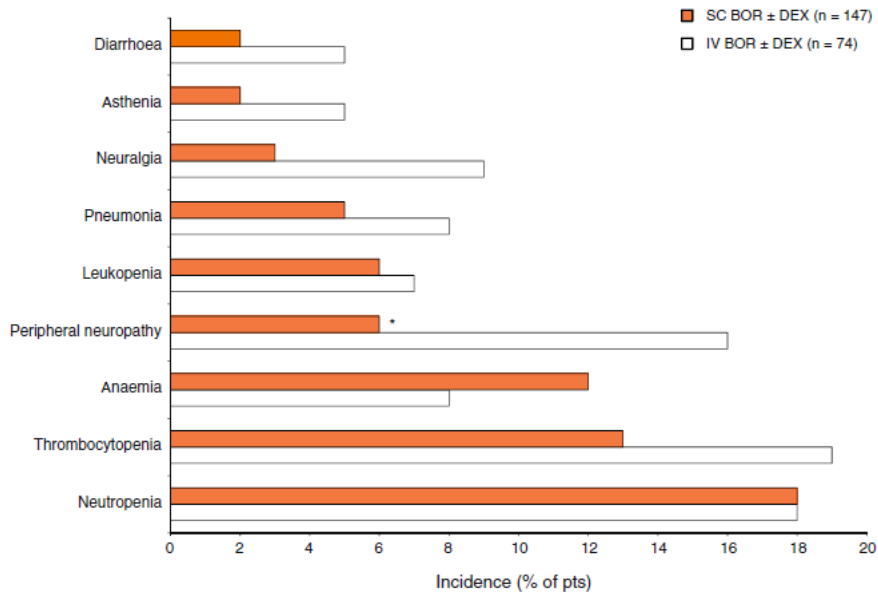
$AUC_{last}$  area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable timepoint (72 h), *BOR* bortezomib,  $C_{max}$  maximum plasma concentration, *IV* intravenous, *SC* subcutaneous,  $t_{max}$  time to  $C_{max}$

**Table 2 滿意度調查結果**

Outcome	Preferred Administration Route	
	Subcutaneous	Intravenous
Patients, n (%) <sup>a</sup>	19(68)	7(25)
p value	0.0002	0.46
Injection site reactions, n (%)	6(32)	5(71)
p Value	0.09	

<sup>a</sup>Two (7%) patients of the 28 surveyed patients expressed no preference for one administration route over the other.

**Fig. 1 Bortezomib常見的副作用**



## 七、參考資料

1. Lexicomp [online]. <http://online.lexi.com>. Accessed 10 Oct 2013.
2. Barbee MS, Harvey RD, Lonial S. Subcutaneous versus intravenous bortezomib: Efficiency practice variables and patient preferences. *Annals of Pharmacotherapy*. 47(9) 1136-1142.
3. Mateos MV. Subcutaneous bortezomib: a step towards optimized drug use. *Lancet Oncol*. 2011 May; (12)5:410-1.
4. Hoy SM. Subcutaneous Bortezomib. *Drugs*. 2013 73:45-54.