

新藥介紹 Bendamustine(Innomustine®)

張為筑 程思偉

一、背景

慢性淋巴細胞白血病(CLL)是一種B細胞淋巴惡性腫瘤，好發於65至70歲的中老年人。約25%的患者是在例行體檢時，出現異常的數值如白血球數升高、血色素低和血小板減少等，才意外得知得病的，其他常見臨床症狀為淋巴結腫大、脾和肝臟腫大；僅有5至10%的病人可能有全身性症狀，如發燒，盜汗，以及體重減輕等，少數較嚴重的併發症如嚴重感染、自體免疫性溶血性貧血或血小板減少性紫斑症等，出現的機率是較低的，其發病的病程和預後情形都會因為體質而有所不同。病情發展遲緩，針對大部分早期或無症狀的患者，通常先觀察等待。慢性淋巴細胞白血病一般不易治癒，但還是有些患者可以存活超過10年，超過50%的患者於疾病早期就有

惡化的風險。鑑定疾病是否有加速惡化的風險，或是否受益於早期治療，亦為臨床上重要的課題。

CLL的第一線治療通常是Chlorambucil，Fludarabine，或Fludarabine加Cyclophosphamide，或是額外合併或單獨使用Rituximab。先前已有研究指出，相較於chlorambucil，Fludarabine用於較年輕並未做過治療的患者，有較高的治療反應，較長的持續時間，以及較高的生存率。然而，新的治療選擇依然是我們所企盼的。Bendamustine為一個近似結合烷化劑(alkylating agent)和嘌呤類似物(purine analogues)的特殊藥物，儘管已在國外被廣泛使用於各種惡性血液病的治療，但直到2008年，FDA才批准用於CLL的治療。

二、作用機轉及藥物動力學

■ 作用機轉

Bendamustine 是一種具有獨特藥理活性的烷化劑藥品，具有雙重功能的mechlorethamine衍生物，包含一個類purine的benzimidazole環。Mechlorethamine和其衍生物會形成親電

烷基團，這些基團會與充滿電子的親核基形成共價鍵結，導致DNA鏈之間的交聯(crosslink)。雙重功能的共價結合會經由數種路徑導致細胞死亡。雖然Bendamustine對靜止和分裂中細胞有作用，但確實作用機轉仍就未知。

■ 藥物動力學

➤ 吸收/分佈

在藥物動力學方面，Bendamustine在單劑量注射下的血中最大濃度會出現在輸注結束時，與人類血漿蛋白結合比例高達94-96%，在人體中的平均穩定狀態分佈體積(V_{ss})約25L。

➤ 代謝/排除

Bendamustine主要經過CYP1A2代謝，經水解作用被代謝成具有低細胞毒性的代謝物，另兩個次要的活性代謝物為M3和M4。Bendamustine在人體的清除率大約是700mL/minute，在單劑量靜脈注射一小時後，原化合物的

中間產物半衰期將近40分鐘，M3和M4的擬似終端排除半衰期(apparent terminale liminationt 1/2)平均值分別將近三小時和30分鐘。Bendamustine大約有90%的藥物在注射後於排泄物中回收，其中以糞便為主。

➤ 特殊族群

Bendamustine對於輕或中度腎功能不全的病患，使用上面仍須注意，不應使用於CrCL<40mL/min的病患身上；此外，Bendamustine不應使用於中度(AST或ALT 2.5-10×ULN和總膽紅素1.5-3×ULN)或重度(總膽紅素>3×ULN)肝功能不全病患。

三、適應症及治療劑量

行政院衛生署核可適應症為1. Binet分類stage B及C之慢性淋巴球白血病(Chronic lymphoid leukemia, CLL)，一般的建議用法為：在28天的週期，第1和2天以30分鐘靜脈輸注給予100mg/m²，達六個週期。2. 曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤，六個月內曾以

rituximab 治療失敗之單一治療(Non-Hodgkin's lymphoma, Indolent B-Cell, refractory to rituximab or rituximab-containing regimens)，建議劑量則為在21天週期中，第1和2天以60分鐘靜脈輸注給予120mg/m²，達8個週期。

四、臨床效益及安全性

一項歐洲多國多中心、隨機分派、開放性、平行分組的第三期臨床試驗(02CLLIII 試驗)以1:1方式隨機抽樣，納入319位罹患Binet分期B期(3 淋巴侵犯處，

包括肝臟和脾臟腫大)或C期(貧血和/或血小板低下，無論淋巴腫大幾處) CLL 並需要治療的病人，分派成bendamustine治療組62人或chlorambucil 對照組157人。

平均年齡落在63-64歲，Binet B期佔71.2%，WHO日常體能狀態0級佔67.4%、1級佔27.6%，48.6%的病人沒有B-symptoms。結果顯示整體反應率ORR主要療效指標：bendamustine組顯著比chlorambucil組有較高的ORR($p < 0.0001$)，依次為67.9%和30.6%。無惡化存活期PFS主要療效指標：中位數PFS在bendamustine組顯著比chlorambucil組長($p < 0.0001$)，依次為21.6個月和8.3個月。此外，兩組在追蹤期各有31人和41人死亡，其中死因為CLL者各有13人和21人，兩組整體存活期沒有統計上顯著差異。Bendamustine組和chlorambucil組不良事件發生率依次為89%和81%。Neutropenia發生率在兩組依次佔27%和14%，其中第

3或4級反應者各佔23%和11%；兩組總計783個和733個療程中，分別有3%和0.3%的病人需要注射白血球生長激素。貧血在兩組依次佔22%和14%，其中第3或4級反應者各佔2.5%和0%；在兩組所有療程中，bendamustine組中有0.5%需要注射紅血球生長激素，chlorambucil組為0.3%。Thrombocytopenia在兩組依次佔25%和21%。常見胃腸系統不良反應包括噁心、嘔吐和腹瀉，bendamustine組和chlorambucil組各有36%和4%需要止吐劑。發生第3或第4級嚴重感染症者，在bendamustine組和chlorambucil組各有8%和3%。Bendamustine組有1個案新發惡性腫瘤，2個案發生腫瘤溶解症候群。

五、不良反應

Bendamustine一般常見(>10%)的不良反應有以下：周邊水腫(≤13%)，疲勞(9-57%)，發燒(24-34%)，頭痛(≤21%)，寒顫(6-14%)，頭暈(≤14%)，失眠(≤13%)，皮疹(8-16%)，脫水(≤14%)；腸胃道方面也會有噁心(20-75%)，嘔吐(16-40%)，腹瀉(9-37%)，便秘(≤29%)，厭食(≤23%)，體重減輕(7-18%)，口腔炎(≤15%)，腹痛(5-13%)，食慾不振

(≤13%)，消化不良(≤11%)等；血液方面的不良反應更有以下：骨髓抑制，淋巴細胞減少(68-99%)，白血球低下(61-94%)，貧血(88-89%)，血小板低下(77-86%)，嗜中性白血球低下(75-86%)等；另外，肝功能方面也會有膽紅素升高(≤34%)，其他呼吸系統上則是咳嗽(4-22%)，呼吸困難(≤16%)等的不良反應產生。

六、警示或注意事項

■ 特別處置

此藥品為細胞毒性物質，在使用或

接觸時須需謹慎小心預防碰觸。

■ 骨髓抑制

骨髓抑制（包括有嗜中性白血球減少症，血小板減少和貧血）是很常發生的不良反應，研究中指出，嚴重時更有發生嗜中性球低下發熱(febrile neutropenia) 或嚴重的小板低下症等併發症的案例。一旦發生骨髓抑制的不良反應，必須延緩療程或減少劑量，直至ANC恢復到 $\geq 1000/\text{mm}^3$ ，血小板 $\geq 75,000/\text{mm}^3$ 之際，治療週期才可以再開始，使用過程必須嚴格監測血液數值。

■ 皮膚不良反應

皮疹，有毒的皮膚反應和大皰性皮疹(bullous exanthema)等的皮膚反應，都在無論是單一治療或是與其他抗腫瘤藥物合併使用時都有可能發生；可能是漸進式的，或是在持續治療中更惡化，必須密切監測。尤其在併用allopurinol或是其他可能造成皮膚毒性的藥品時，更須格外小心，有案例曾經發生史蒂芬強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)和毒性表皮壞死溶解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)也有案例在同時併用rituximab的治療過程中，發生毒性表皮壞死溶解症(TEN)。因此如在治療過程中發生嚴重或是持續惡化的皮膚反應時，請停止本品的使用。

■ 外滲

有報告指出如有外滲，可能導致紅斑，明顯腫脹，疼痛甚至導致住院的案例。為避免外滲，在給藥中後期間應採取預防措施，包括監控靜脈施打處之發紅、腫脹、疼痛、感染和組織壞死等。

■ 輸注反應和過敏反應

Bendamustine常發生輸注反應，症狀包括畏寒，發熱，瘙癢和皮疹。在極少數情況下，可能嚴重過敏和類過敏性反應，特別是在第二次和隨後的治療週期，對嚴重的反應應進行臨床監測並停止給藥。在一般情況下，經歷了第三級或更嚴重的過敏性反應的患者，不應再嘗試給藥。而經歷第一級或第二級輸注反應的患者，應考慮預防性用藥，如抗組織胺，退燒藥和皮質類固醇等。

■ 低鉀血症

使用過程中需密切監測血鉀濃度，尤其是有心血管疾病患者。

■ 感染

臨床試驗和上市後的報告中，皆有病患發生肺炎和敗血症等感染的發生，並已證實與住院治療，感染性休克和死亡有關。尤其是骨髓抑制的患者，更容易受到感染，須密切監測。

■ 惡性腫瘤

包括骨髓分化不良症候群(myelodysplastic syndrome)，骨髓增生異常疾病(myeloproliferative disorders)，急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia)和支氣管癌(bronchial cancer)及癌前疾病pre-malignant diseases等。在臨床試驗中，使用過bendamustine後皆有案例出現，目前不確定是否與用藥有直接的關連性。

■ 腫瘤溶解症後群Tumor lysis syndrome

腫瘤溶解症後群通常發生在第一個治療週期，可能會導致危及生命的急性腎功能衰竭甚至死亡。預防措施包括保持

適當的血管內容積狀態(adequate volume

status)，密切監測血清生化值。

七、結語

在臨床試驗的過程中，無論在不同的年齡族群或是之前的治療不同，Bendamustine單一藥物的使用，對於慢性淋巴球白血病的治療都可以擁有很高的

療效。因此在現階段的治療方式，它提供了一個更新的選項。然而進一步的研究評估，以及與其他活性藥物的組合使用分析等，仍有待日後持續進行。

八、參考文獻

1. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III Randomized Study of Bendamustine Compared With Chlorambucil in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:4378-84.
2. Gandhi D, Re´my G, Krino B, et al: Results From a Prospective, Open-Label, Phase II Trial of Bendamustine in Refractory or Relapsed T-Cell Lymphomas: The BENTLY Trial. *American Society of Clinical Oncology*. 2012.43.7285.
3. Janssens A, Foa R, Keating M, Ouwens M, Tatt I, Carr ES. Comparative Efficacy of First Line Therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia: a Systematic Review and Meta-Analyses. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009;114:3432-.
4. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®). National Cancer Institute 2012.
5. MICROMEDEX® Healthcare Series 2012.
6. UpToDate 2012.
7. Bendamustine(Innomustine®)仿單.