

新藥介紹-Carfilzomib(Kyprolis®)

陳冠韡 吳奕璋

一. 前言

多發性骨髓瘤為一惡性漿細胞疾病，在血漿或尿液中可以測得由漿細胞所過量製造的單株免疫球蛋白，會引起潛在的器官受損，例如：腎臟、骨頭、骨髓、神經及免疫系統障礙¹。

每個患者的疾病進程皆不同、治療反應及存活率也不同：化學治療初期，多發性骨髓瘤的病人雖治療效果顯著，但抗藥性也隨之而來，最終仍會復發(復發型多發性骨髓瘤)，相當多的患者也會變得更難以治療(頑固型多發性骨髓瘤)。

還有水滴狀乾癬 (guttate psoriasis)，超過復發型或頑固型多發性骨髓瘤的治療

選擇包含造血幹細胞移植、沿用前次的化學治療或使用新的治療方案，所以決定治療方案時，除了根據骨髓瘤的危險分層、曾使用過的治療以及對這些治療的反應時間之外³，也應考慮患者的共病症、衰弱與易受傷害性、治療所生之不良反應以及治療目標。治療目標常以病患可接受的治療不良反應及生活品質基礎下控制病情，所以大多患者會選擇蛋白酶體抑制劑(Proteasome inhibitors)：bortezomib(第一代)、carfilzomib(第二代)併用免疫調節藥物：thalidomide 或 lenalidomide的組合治療方案²。

二. 適應症及用法用量⁷

Carfilzomib 與 lenalidomide 以及 dexamethasone 併用可治療之前曾用過1~3種療法之復發型多發性骨髓瘤成年病人。

單用 carfilzomib(一個療程28天)：

1. 起始劑量20 mg/m²；可增至27 mg/m²
第1個療程：第1、2天給予20 mg/m² Carfilzomib，輸注至少10分鐘，若病患可耐受，則在第1個療程的第8、9、15、16天調整carfilzomib劑量至27 mg/m²，輸注至少10分鐘。
第2-12個療程：第1、2、8、9、15、16天

給予27 mg/m² carfilzomib，輸注至少10分鐘。

第13個療程：改為只給予療程中第1、2、15、16天的carfilzomib用藥，直至疾病惡化或出現無法耐受的毒性。

2. 起始劑量20 mg/m²；可增至56 mg/m²
第1個療程：第1、2天給予20 mg/m² carfilzomib，輸注至少30分鐘，若病患可耐受，則在第1個療程的第8、9、15、16天調整carfilzomib劑量至56 mg/m²，輸注至少30分鐘。

第2-12個療程：第1、2、8、9、15、16天給予56 mg/m² carfilzomib，輸注至少30分鐘。

第13個療程：改為只給予療程中第1、2、15、16天的carfilzomib用藥，直至疾病惡化或出現無法耐受的毒性。

Carfilzomib與dexamethasone及lenalidomide併用(一個療程28天)

每個療程的第1-21天給予口服25mg lenalidomide 25mg及第1、8、15、22天時給予口服或靜脈輸注40mg dexamethasone。

第1個療程：第1、2天給予20 mg/m² Carfilzomib，輸注至少10分鐘，若病患可耐受，則在第1個療程的第8、9、15、16天調整carfilzomib劑量至27 mg/m²，輸注至少10分鐘。

第2-12個療程：第1、2、8、9、15、16天給予27 mg/m² carfilzomib，輸注至少10分鐘。

第13-18個療程：改為只給予療程中第1、

2、15、16天的carfilzomib用藥。第19個療程開始停用carfilzomib；lenalidomide以及dexamethasone則持續使用直至疾病惡化或出現無法耐受的毒性。

出現毒性時調整carfilzomib劑量

起始正常劑量為27 mg/m²，出現毒性時第一次調降至20 mg/m²，第二次調降至15 mg/m²，若毒性仍存在，則停止治療。

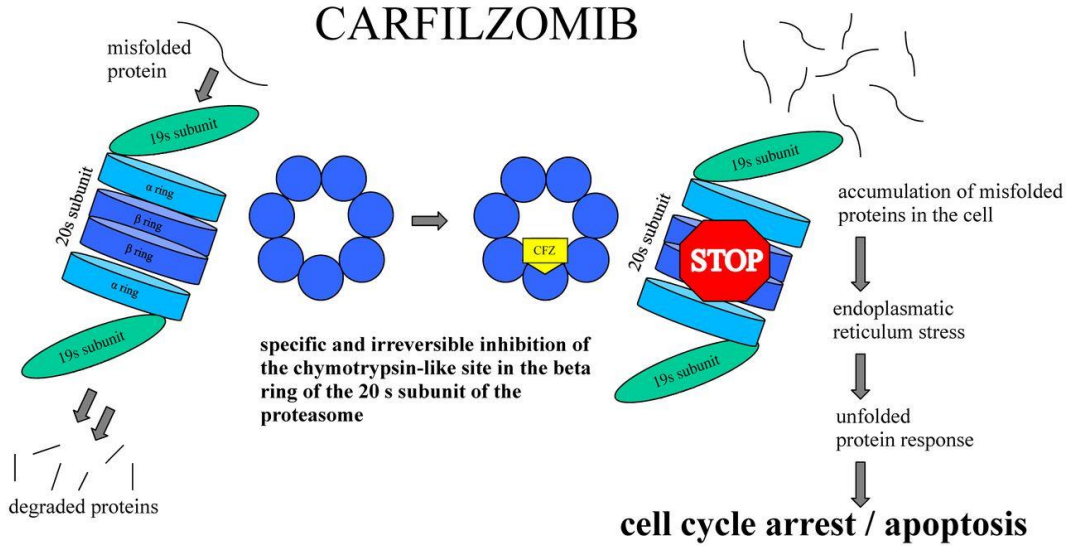
起始正常劑量為56 mg/m²，出現毒性時第一次調降至45 mg/m²，第二次調降至36 mg/m²，第三次調降至27 mg/m²，若毒性仍存在，則停止治療。

肝腎功能不良劑量調整方面，若輕度或中度肝功能不全的病患只能給予75%的carfilzomib正常劑量，重度肝功能不全病患則是目前尚未提供劑量建議；末期腎功能不全且接受血液透析的病患，carfilzomib不需調整劑量但需於血液透析結束後再給予。

三. 作用機轉及藥物動力學

Carfilzomib為一種具細胞通透性的四胜肽環氧酮蛋白酶體抑制劑⁴，穩定且不可逆地結合於20S蛋白酶體的ChT-L活性區(chymotrypsin-like site)(見圖一)，具有專一性，不與其他蛋白酶體結合；高劑量時還可以抑制trypsin-like及caspase-like 活性區⁵，造成細胞毒性、抑制腫瘤細胞生長(特別是

血液腫瘤)、減少不良反應改善病患耐受性⁸，用於對bortezomib產生抗藥性的病患也相當有效；值得注意的是體外研究證實carfilzomib與蛋白酶體的持續結合並不顯著影響蛋白酶體活性的恢復速率(24小時內所有組織中恢復50%至100%)⁶。



圖一、Carfilzomib機轉示意圖⁵

Carfilzomib在體內可以非常快分佈至各組織中(除了大腦)，蛋白質結合率約97%，全身清除率高且半衰期並不長，代謝方面主要透過肝外蛋白酶及水解，極少

被細胞色素P450代謝，因此若carfilzomib與強力P450誘導劑/抑制劑併用時並不會改變其藥物動力學¹⁰。

四. Carfilzomib(Kyprolis) versus Bortezomib(Velcade)⁵

儘管carfilzomib與bortezomib同為蛋白酶體抑制劑，但因其作用機轉及產生抗藥性不同，所產生之不良反應及療效也

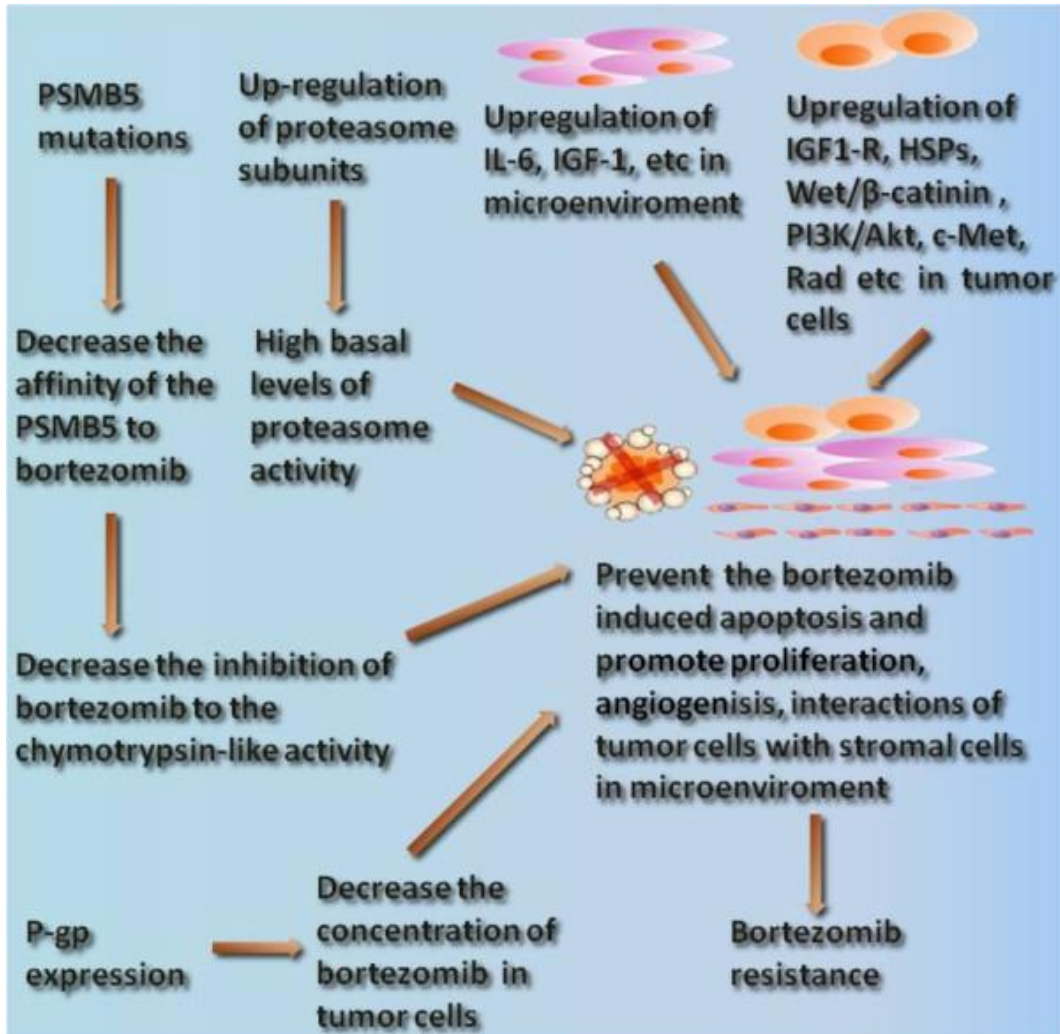
不同，相較之下carfilzomib毒殺腫瘤細胞的能力較好、耐受性較佳、不良反應也較少，兩者比較詳請見表一。

	Carfilzomib	Bortezomib
藥品許可證適應症	Carfilzomib與lenalidomide以及dexamethasone併用可治療之前曾用過1到3種療法之復發型多發性骨髓瘤成年病人。	1. Bortezomib可合併其他癌症治療藥品使用於未接受過治療的多發性骨髓瘤 (Multiple myeloma) 病人及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癌病人 2. 被套細胞淋巴瘤Mantle Cell Lymphoma (MCL) 病人

表一、Carfilzomib(Kyprolis) versus Bortezomib(Velcade)

	Carfilzomib	Bortezomib
用法用量	起始劑量：20 mg/m ² 第二週增加至27 mg/m ² 第18個療程後停用之	1.3 mg/m ² /dose 第1-4個療程：每週兩次 第5-9個療程：每週一次
作用機轉	專一性且不可逆結合20S的ChT-L、 trypsin-like、caspase-like活性區	可逆結合20S的ChT-L、caspase-like 活性區以及serine proteases(較易有 周邊神經病變)
抗藥性原因	Up-regulation of P-gp	(見圖二)
脫靶效應	較少	較易
價格	自費46200元	自費40606元(有健保給付)

續表一、Carfilzomib(Kyprolis) versus Bortezomib(Velcade)



圖二、Bortezomib產生抗藥性的原因⁹

五. 注意事項與不良反應與注意事項⁷

最常見的不良反應(≥ 10%)包括心血管疾患：高血壓(15%-42%)、周邊水腫(20%-21%)、胸痛(3%-21%)；神經系統疾患：疲倦(40%-58%)、畏寒(12%-38%)、頭痛(24%-33%)、失眠(13%-29%)、頭暈(11%-29%)、感覺遲鈍、周邊神經病變；腸胃道疾患：噁心(35%-54%)、嘔吐(17%-33%)、腹瀉(25%-27%)、厭食(15%-21%)、便秘；血液方面：血小板減少症(37%-54%; ≥ grade 3: 25%-54%)、貧血(42%-49%; ≥ grade 3: 24%-29%)、淋巴細胞減少症(14%-33%; ≥ grade 3: 12%-33%)、白血球減少症、嗜中性白血球低下症；呼吸道疾患：呼吸困難(28%-58%)、咳嗽(22%-33%)、上呼吸道感染(19%-21%)、肺炎。治療期間應定期監測血液數值、血鉀、腎功能、肺功能(具有新的或惡化的肺部症狀)、肝功能、血壓。

注意事項：

1. 給予水分：第一個療程第一天給藥前48小時內需口服補充液體約30 mL/kg 並建議第一個療程的每次給藥前靜脈輸注250-500 mL生理食鹽水(或其他適當輸液)，給藥結束後若有需求可再補充水分。每次的療程均可以口服或靜脈輸注給予水分並持續視病人體液狀況需求調整。
2. 前置投藥：無論是單用carfilzomib或與其他藥品併用，均於給藥前30分鐘至4小時內投與口服或靜脈輸注的dexamethasone，用以減少輸注反應。
3. 數值監測：除接受血液常規檢查外，應定期監測血壓、血鉀濃度、腎功能、肺功能、肝功能檢測。

六. 結論

針對多發性骨髓瘤，carfilzomib是一有效的蛋白酶抑制劑，相較於第一代的bortezomib不僅有周邊神經病變的不良反應發生率較低的優點外，對於治療華氏巨球蛋白血症、淋巴瘤、澱粉樣蛋白疾病或自體免疫疾病等均有效⁶。

鑑於免疫和細胞療法不斷的發展下，

讓復發型/頑固型多發性骨髓瘤的治療方案推陳出新，可以預期細胞免疫療法將會成為此疾病的治療主流⁸，隨著這些標靶藥物的研發，漸漸使多發性骨髓瘤從無法治癒轉為將來可能被認為是慢性病，擁有較長期的存活時間並且保有相當的生活品質¹。

七. 參考文獻

1. J Adv Pract Oncol 2013;4(Suppl 1):5-14
2. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 9e: Chapter 113. Multiple Myeloma
3. Uptodate-Treatment of relapsed or refractory multiple myeloma
4. Carfilzomib仿單
5. K. Martin Kortuem and A. Keith Stewart, Carfilzomib, Blood 2013 121:893-897
6. Michael Wang, Comparative Mechanisms of Action of Proteasome Inhibitors, Oncology Journal, Volume 25
7. Lexicomp-Carfilzomib
8. Raphael E Steiner and Elisabet E Manasanch, Carfilzomib boosted combination therapy for relapsed multiple myeloma, OncoTargets and Therapy, 15 FEB. 2017
9. Shuqing Lü and Jianmin Wang, The resistance mechanisms of proteasome inhibitor bortezomib, Biomark Res. 2013; 1: 13.
10. Zhengping Wang, Jinfu Yang, Christopher Kirk, Ying Fang, Melissa Alsina, Ashraf Badros, Kyriakos Papadopoulos, Alvin Wong, Tina Woo, Darrin Bomba, Jin Li and Jeffrey R. Infante, Clinical Pharmacokinetics, Metabolism, and Drug-Drug Interaction of Carfilzomib, Drug Metabolism and Disposition January 2013, 41 (1) 230-237