

新藥介紹 Nilotinib 400mg/cap (Tasigna[®] 泰息安[®])

陳靖儀 程思偉

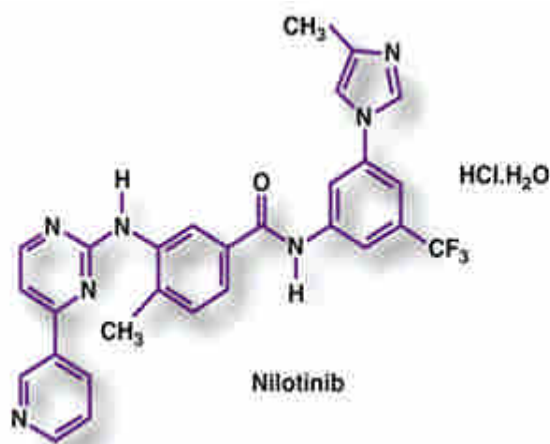


圖 1.Nilotinib 之化學結構

一、前言

慢性骨髓性白血病(Chronic Myelogenous Leukemia;CML)是從全功能幹細胞(pluripotent stem cell)的細胞系中,經過白血病變性作用(leukemic transformation)而成的一種血液癌症。抑制正常造血功能,造成白血球、紅血球、血小板減少,而且出現不成熟或不正常的白血球,CML 的致病機轉最重要的就是第 9 對以及第 22 對染色體轉位, t(9:22)-又稱為費城染色體(Philadelphia Chromosome)。這種染色體轉位會造成原來位在第 9 對染色體的 ABL proto-oncogene 接到第 22 對染色體的 BCR 基因上,形成 BCR-ABL chimeric 基因。(圖 2.)正常的 ABL 基因在轉錄轉譯後產生的 tyrosine kinase 會受到嚴密的調控;但發生費城染色體所形成的 BCR-ABL fusion 基因則失去正常的調控機轉,造成 tyrosine kinase 過度表現的情形。CML 主要好發於老年人,病人在診斷出白血病之後,通常可再存活幾年,甚至在沒有治療的情形下亦是如此。CML 在臨床上有三個階段:慢性期(chronic phase)、加速期(accelerated phase)和急性轉化期(blastic

crisis),患者經歷這些階段,也意味著疾病逐漸惡化。CML 只有靠異體的(allogeneic)骨髓移植(bone marrow transplant, BMT)才能治癒,然而此種移植雖有很高的成功率,但是一部份的病患移植後會產生相關的併發症,而且約有 1/3~1/2 的病患仍無適合的骨髓捐贈者。在無法進行 BMT 的病患,可使用 α -干擾素(interferon-alpha)或 hydroxyurea 治療。 α -干擾素可以緩慢白血病細胞的增殖、延長病患的存活期約 1-2 年,但是並無法治癒白血病。另外 α -干擾素的毒性較大,發燒、頭痛、疲勞、肌肉酸痛和注射的不方便,以致病患往往接受度不佳。Hydroxyurea 為口服藥,適用時機於無法忍受 α -干擾素的病患的另一種選擇,其缺點是無法延長病患存活期。Imatinib 為目前 CML 第一線用藥,但是臨床上發現約有 30-40% 的患者接受一線用藥 Imatinib 治療後,會產生抗藥性或耐受性不佳。所以二線用藥 Nilotinib 的出現,為 CML 病人新的治療的希望。

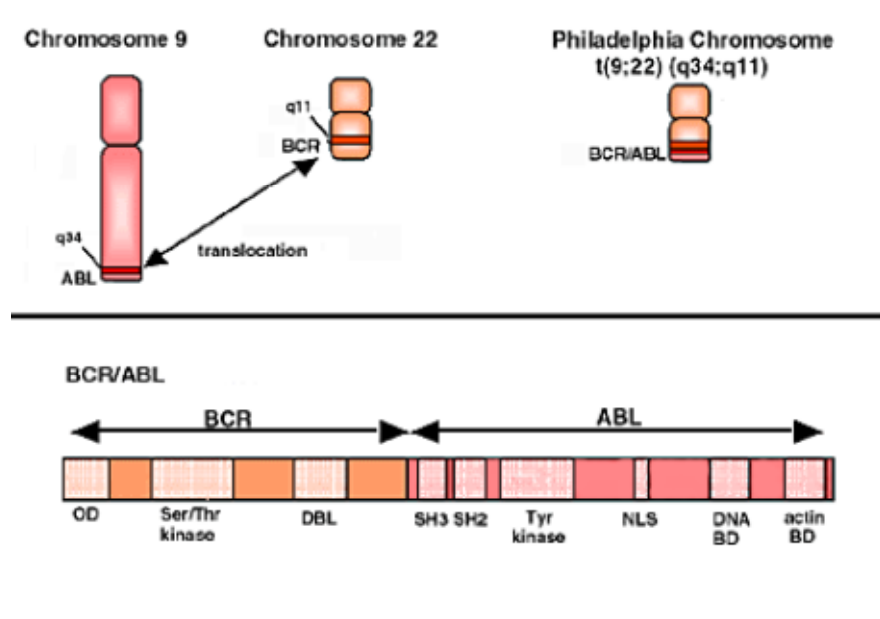


圖 2.CML 之致病機轉

二、藥理作用

Nilotinib 是選擇性酪胺酸抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor; TK 抑制劑)，作用機轉與 Imatinib 相似，但是作用能力較 Imatinib 強，它可以結合並穩定 ABL 蛋白激酶的不活躍態 (inactive conformation)，Bcr-Abl 是費城染色體

上所表現出的酪胺酸激酶致癌基因，TK 抑制劑可以有效抑制費城染色體上的 Bcr-Abl 基因自磷酸化 (autophosphorylation) 轉譯成 Bcr-Abl TK 致癌基因，抑制致癌細胞的產生，進而縮小腫瘤的尺寸。(圖 3.)

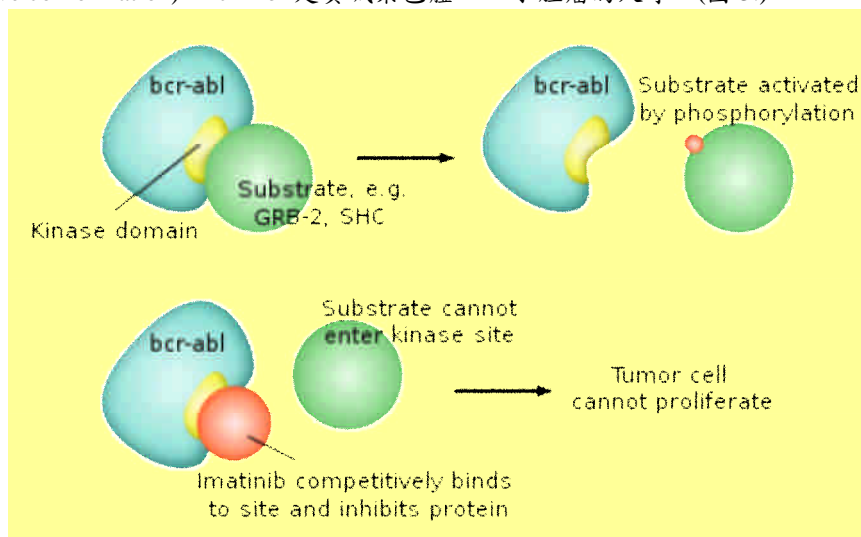


圖 3. Nilotinib 作用機轉

三、適應症

治療費城染色體陽性 (Philadelphia chromosome positive, PH+) 的慢性骨髓性白

血病患者，並且對傳統 Imatinib 療法反應不佳或無法耐受的慢性期及加速期患者。

四、臨床試驗

所有臨床試驗收集的對象都是先前接受過 Imatinib 治療，卻對 Imatinib 產生阻抗性 (resistant) 或不耐受性 (intolerate) 的病人。

Imatinib $\geq 600\text{mg/day}$ ，治療時間 ≥ 3 個月。對 Imatinib 產生阻抗性的定義：

(i)CML 慢性期病人:
(A) ≥ 3 個月無完全血液學反應 (complete hematologic response)。

(B) ≥ 6 個月無任何細胞基因學反應 (cytogenetic response)。

(C) ≥ 12 個月無主要細胞基因學反應 (major cytogenetic response)。

(ii) CML 加速期病人:

(A) 在 Imatinib 治療期間 CML 的病程由慢性期發展至加速期。

(B) 在 Imatinib 治療期間白血球、嗜鹼性球、血小板的數目 $\uparrow \geq 50\%$ 。

(C) 在 Imatinib 治療 4 星期後缺乏骨髓血液反應 (haematologic response in bone marrow)。

對 Imatinib 產生不耐受性的定義:

在 Imatinib 治療期間，病人因為產生 2-4 級的副作用而停止用藥，所以沒有產生主要細胞基因學反應 (major cytogenetic response)。

Phase I trial

a. 對象: 106 位 Ph+ CML 慢性期、加速期或急性轉化期病人，對 Imatinib 治療產生阻抗性。

b. Nilotinib 劑量範圍: 50、100、200、400、600、800、1200mg/QD，或是 400、600mg BID (若病人治療效果不佳或是沒有產生明顯的副作用，投予劑量皆可往上作調整)。

c. 平均治療期: 4.9-5.1 個月 (急性轉化期的病人為 2.9 個月)。

(1) 33 位急性轉化期的病人: 6% 產生 CHR，18% 產生 MCR。

(2) 56 位 CML 加速期病人: 46% 產生 CHR，27% 產生 MCR。

(3) 17 位 CML 慢性期病人: 65% 產生 CHR，35% 產生 MCR。

(4) 有一些的病人對 Nilotinib 的初期治療並沒有產生良好的反應，所以每日投予劑量增加 50-400mg，變成 600mg/QD 或 400mg/BID (當治療劑量 ≥ 600 mg 時，只有 $< 10\%$ 的病人需要增加劑量)，劑量增加後 23 位 CML 加速期或急性轉化期的病人有 57% 產生血液學反應。

Phase II trial

A.

a. 對象: 280 位 Ph+ CML 慢性期病人，對 Imatinib 治療產生阻抗性 (69%) 或不耐受性 (31%)。大部分的病人先前均接受過 Interferon-

α (66%) Hydroxyurea (83%) 及/或 Cytarabine (25%) 治療。

b. 平均 CML 發病期: 57 個月

結果:

48% 的病人在平均治療期 2.8 個月時產生 MCR，此試驗在一年時，存活率為 95%，只有 4% 的病人在產生 MCR 後六個月因為病程或死亡的關係，終止 Nilotinib 的治療。

B.

a. 對象: 119 位 Ph+ CML 加速期病人，對 Imatinib 治療產生阻抗性 (81%) 或不耐受性 (19%)。大部分的病人先前均接受過 Interferon- α (58%) 及/或 hydroxyurea (92%) 治療。

b. 平均 CML 發病期: 71 個月；之前接受 Imatinib 平均治療期: 32 個月

c. 投予劑量: 400mg/BID (可提高至 600mg/BID)，平均治療劑量: 790mg/day。

結果:

29% 的病人在平均治療期 2 個月時產生 MCR，26% 的病人在平均治療期 1 個月時產生 CHR，此試驗在一年時，119 位病人的存活率為 79%。

C.

a. 對象: 135 位 Ph+ CML 急性轉化期病人，對 Imatinib 治療產生阻抗性或不耐受性。大部分的病人 (74%) 先前均接受過 Interferon- α 及/或 Hydroxyurea 治療。

b. Nilotinib 平均治療期: ≈ 3 個月；之前接受 Imatinib 平均治療期: 15.9 個月

c. 投予劑量: 400mg/BID，平均治療劑量: 800mg/day。

結果:

39% 的病人產生血液反應，24% 的病人產生 CHR

D.

a. 對象: 67 位 Ph+ CML 病人，27 位在慢性期，15 位在加速期，25 位在急性轉化期，對 Imatinib 治療產生阻抗性或不耐受性。並對 Dasatinib 治療失敗。

b. Nilotinib 平均治療期: ≈ 3 個月

c. 投予劑量: 400mg/BID，平均治療劑量: 800mg/day

結果:

約 1/3 慢性期的病人產生 MCR，1/4 加速期或急性轉化期的病人產生血液反應，此試驗結果建議可將 Nilotinib 用於某些病患，用來克服對 Dasatinib 產生阻抗性的問題。

註:

- Complete Hematologic Response (CHR) -血液學完全緩解
指病患經治療後達到 (a) WBC < $10 \times 10^3/\text{ul}$ (b) platelet < $450 \times 10^3/\text{ul}$
血球細胞分化正常，無不成熟細胞，已無脾臟腫大等疾病徵兆
- Complete Cytogenetic Response (CCR) -染色體完全緩解
指病患經治療後達到骨髓檢查顯示：費城染色體陽性細胞減至 0%
- Major Cytogenetic Response(MCR)- 染色體完全緩解指病患經治療後達到骨髓檢查顯示：費城染色體陽性細胞減至 0% 或染色體部份緩解，指病患經治療後達到骨髓檢查顯示：費城染色體陽性細胞減至 1~34%

五、藥物動力學

吸收—口服投藥後通常可在3小時(Tmax)達到最高血漿濃度(Cmax)。食物可以增加 Nilotinib 生體可用率，所以 Nilotinib 不應該隨食物一起服用，而應該在餐後兩小時服用，或在服用藥物後至少一個小時之內，不應該進食。

分布—主要經由細胞代謝產物與人類血漿蛋白質結合，結合的比率為98%。

代謝—由CYP P450 酵素系統CYP 3A4 代謝。排除—90%的劑量會在七天經內由糞便排出，其中69%為原型態。

年齡、體重、性別、種族並不會影響 Nilotinib 的藥物動力學。

六、劑量與用法

成人:口服投與 400mg，一天兩次。兩次投藥間隔時間應為 12 小時，空腹使用。膠囊應搭配開水服用，請勿打開膠囊。

小孩:Nilotinib 不建議使用於小孩。

msec，Nilotinib 的投予劑量需降低為 400mg/QD，劑量降低後，QTcF 值仍到 480 msec，則應停用 Nilotinib，每次在劑量調整後 7 天，就需作一次心電圖檢查。

劑量調整:

a. 肝功能不全

當膽紅素(bilirubin)或肝轉胺酶(hepatic transaminase)值上升至最大上限值3倍或以上，應該停用 Nilotinib，當膽紅素(bilirubin)或肝轉胺酶(hepatic transaminase)值下降至最大上限值2倍或以下，則 Nilotinib 的投予劑量可恢復為 400mg/QD。

b. QT Prolongation

當心電圖上 QTc interval 為 ≥ 480 msec，應該停用 Nilotinib。當血中的 K⁺ 及 Mg²⁺ 濃度低於正常值下限，須適時補充電解質。如果 QTcF 值在兩個星期內回到 450 msec 且跟原本的值差在 20msec 之內，Nilotinib 可調整回先前的使用劑量，兩個星期後，若 QTcF 值上升至 450~480

c. 嗜中性白血球減少症及/或血小板減少症

當 CML 慢性期或加速期的病患正服用 Nilotinib 400 mg/BID，嗜中性白血球數目 (*absolute neutrophil count*, ANC) 小於 $1 \times 10^9/\text{liter}$ (L)，血小板數目小於 $50 \times 10^9/\text{L}$ ，且與其他疾病無關時，此時應該停用 Nilotinib。兩星期內，若 ANC 增加至 $1 \times 10^9/\text{L}$ 、血小板數目增加至 $50 \times 10^9/\text{L}$ 則可重新使用 Nilotinib。若 ANC 及血小板的數目持續下降超過 2 星期，則 Nilotinib 的劑量須降低為 400mg/QD。

d. Serum Lipase or Amylase

當血中 lipase 或 amylase 值上升至 3 級以上，此時應該停用 Nilotinib，當血中 lipase 或 amylase 值下降至最大上限值 2 倍以下，則可重新投予 Nilotinib 400mg/QD。

七、副作用

常見的副作用

水腫(1.1% to 86.1%)、熱潮紅(13% to

17%)，紅疹(up to 49.8%)、體重增加(up to 32%)、腹瀉 (3% to 58.2%)、噁心(3%

to 73%)、嘔吐 (2% to 58%)、關節疼痛 (12.3% to 40%)、痙攣(up to 62%)、骨骼肌肉疼痛 (up to 49%)、肌肉疼痛(9% to 32.2%)、無力感(15% to 21%)、暈眩 (12% to 16%)、頭痛(up to 36%)、失眠 (10% to 14%)、咳嗽(14% to 27%)、鼻咽炎(10% to 30.5%)、Pharyngolaryngeal Pain (18.1%)、咽頭炎(10% to 15%)、疲倦 (25% to 48%)、發燒(16.7% to 41%)、流行感冒(0.8% to 13.8%)、Rigor (10% to 12%)

嚴重的副作用

心包填塞、心因性休克、心臟衰竭(0.1% to 1%)、水疱性藥物疹(Bullous eruption) (0.1% to 1%)、多形性紅斑(0.01% to

0.1%)、Stevens-Johnson syndrome (0.01% to 0.1%)、毒性表皮壞死溶解症、胃腸道穿孔、胰臟炎(0.1% to 1%)、貧血 (up to 42%)、發熱性嗜中性球減少症(1% to 10%)、出血(1% to 53%)、嗜中性白血球減少症(up to 48%)、全血球減少症(1% to 10%)、血小板減少(up to 35%)、ALT level raised (up to 7%)、AST level raised (up to 4%)、腹水(0.1% to 1%)、肝壞死 (0.01% to 0.1%)、肝毒性(3% to 12%)、肝衰竭(0.01% to 0.1%)、腦水腫、顱內壓上升(0.01% to 0.1%)、視神經盤水腫 (0.01% to 0.1%)、急性腎衰竭(0.1% to 1%)、急性呼吸衰竭、肋膜積水、肺炎 (4% to 13%)

八、藥品交互作用

與CYP3A4強抑制劑(例如ketoconazole、itraconazole、erythromycin、clarithromycin、atazanavir、indinavir、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telithromycin、voriconazole)或葡萄柚併用可能

會增加Nilotinib的濃度。

與CYP3A4誘發劑(例如dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、rifapentin、phenobarbital、聖約翰草)併用可能會減低Nilotinib的濃度。

九、懷孕與授乳婦的使用

Nilotinib的懷孕用藥分級D級，仍無法排除哺乳對嬰幼兒的風險。

十、患者用藥須知

有心臟方面問題、心跳不規律、本身有QTc延長現象或有此家族史、肝功能不佳、胰臟炎、低血鎂、低血鉀、乳糖不耐症 (Nilotinib的膠囊外殼含有乳糖)，已經懷孕、計畫懷孕或本身在哺乳的患者，使用Nilotinib須特別注意。

服用Nilotinib的期間需注意心跳不規律及暈眩，不正常的出血或瘀青、血便、血尿、不明原因的虛弱感，膚色及眼白變黃，臉部、手、腳、腳踝水腫及呼吸急促或突然腹部疼痛並伴隨噁心嘔吐的狀況。

有以下情形請先做心電圖

(Electrocardiography, ECG)

1. 第一次開始使用Nilotinib
2. 使用Nilotinib後第七天
3. 欲調整Nilotinib劑量
4. Nilotinib治療期間應規律的做ECG檢查

服用Nilotinib的期間醫生會做常規的血液測試及採集骨髓樣本(bone marrow sample)了解Nilotinib治療效果。

十一、結論

由於Nilotinib的治療追蹤時間尚短，因此目前仍無法確認是否可以延長病患存活期。由phase I及phase II的臨床實驗中可發現Nilotinib對於慢性期和加速期的慢性骨髓細胞白血病的療效較佳(CHR分別是65%和26%~46%，MCR分別是35%~48%和27%~29%)，在急性轉化期反應較差(CHR為6%~24%，MCR為16%)。Nilotinib已經首先在瑞

士上市，使用結果顯示效率高、耐受性好、安全性可管理。新藥的推陳出新，大幅降低了治療過程的副作用。展望這個新世紀，將持續會有許多突破性的進展出現，而改變整個治療的狀況。未來白血病的治療很有可能會是高治療率且低副作用，我們應該保持樂觀的心情拭目以待。

【表一】藥物比較

	Imatinib Mesylate (Gleevec)	Nilotinib Hydrochloride (Tasigna)	Dasatinib monohydrate (Sprycel)
兒童劑量	可用於兩歲以上的小孩	不建議用於小孩	小於18歲的小孩安全性尚未建立
懷孕分級	Imatinib: <u>D</u> (FDA) Imatinib: <u>D</u> (AUS)	Nilotinib: <u>D</u> (FDA)	Dasatinib: <u>D</u> (FDA) dasatinib: <u>D</u> (AUS)
劑型	Oral Tablet: 100 mg , 400 mg	Oral Capsule: 200 mg	Oral Tablet: 20 mg , 50 mg , 70 mg , 100 mg
投與劑量	成人: 400 to 800 mg orally daily 小孩: 260 mg/m ² orally once daily	成人: 400 mg orally every 12 hours.	成人: 70 mg orally every 12 hours.

十二、參考資料

1.UpTo Date

Robert S Negrin , MD , Charles A Schiffer , MD , Richard A Larson , MD , Deputy Editor
Rebecca F Connor , MD Initial treatment of chronic myelogenous leukemia in chronic phase
Last literature review version 17.1: 一月 2009

Robert S Negrin , MD , Charles A Schiffer , MD , Richard A Larson , MD , Rebecca F Connor , MD
Treatment of chronic myelogenous leukemia in accelerated phase or blast crisis
Last literature review version 17.1: 一月 2009

2. Greg L. Plosker and Dean M. Robinson Nilotinib ; Drugs 2008; 68 (4): 449-459

3.MicroMedx

4.Nilotinib仿單