

成大醫院藥誌

Pharmacy Forum

發行人：沈 孟 儒
總編輯：鄭 靜 蘭
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06) 2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

新藥介紹：Ixazomib

鄭祺翰、余蕙宏

前言

Ixazomib (Ninlaro® Capsules, 中文商品名：免瘤諾膠囊) 為作用可逆的口服蛋白酶體抑制劑，偏好與 20S 蛋白酶體 $\beta 5$ 次單元結合並抑制其凝乳蛋白酶活性[1]。衛福部核可之適應症為與 lenalidomide 及 dexamethasone 合併用於接受過至少一線治療的多發性骨髓瘤病人。Ixazomib 膠囊總共有 4 mg、3 mg、2.3 mg 三種劑量，健保給付 4mg 及 3 mg 劑量，成大醫院目前進用 4 mg 膠囊。

藥品特性

多發性骨髓瘤為骨髓內的漿細胞惡性增生所造成的血液腫瘤，不正常增生的漿細胞會分泌大量單株免疫球蛋白，又稱為 M-protein。常見臨床表徵 “CRAB” 為取自以下字首的縮寫：高血鈣 (Calcium elevation)、腎功能不全 (Renal insufficiency)、貧血 (Anemia)、骨頭病灶 (Bone lesion)。

蛋白酶體會分解細胞內摺疊錯誤或未折疊的蛋白質，而蛋白酶體抑制劑可抑制其作用，導致這些受損的蛋白質累積在內質網無法被分解，一段時間過後就會誘發細胞啟動

自我凋亡作用，達到抗腫瘤效果。

相較於其他蛋白酶體抑制劑如 bortezomib、carfilzomib 須注射給藥，ixazomib 為口服藥、每週服藥 1 次，大幅提升治療便利性，為多發性骨髓瘤病人提供新的用藥選擇。

相關文獻

2016 年發表於新英格蘭雜誌的 TOURMALINE-MM1 trial，共收納 722 位 relapsed or/and refractory multiple myeloma 病人，以 1:1 的比例隨機分派到 ixazomib 組 (ixazomib + lenalidomide + dexamethasone) 和安慰劑組 (lenalidomide + dexamethasone)，主要研究終點為無惡化存活期。結果顯示 ixazomib 組的無惡化存活期中位數的表現優於安慰劑組 (20.6 vs. 14.7 months, HR=0.74, 95% confidence interval [CI], 0.59-0.74; $p=0.01$)；較常發生於 ixazomib 組的副作用包含血小板減少 (any grade: 31% vs. 16%; grade 3/4: 17% vs. 11%、腹瀉 (any grade: 45% vs. 39%; grade 3: 6% vs. 3%)、皮疹 (any grade: 36% vs. 23%; grade 3: 5% vs. 2%)、嘔吐 (any grade: 23% vs. 12%; grade 3: 1% vs. <1%)[2]。周邊神經病變方面，兩組則無明顯差異 (any grade: 27% vs. 22%)。

2017 年發表的 TOURMALINE-MM1 trial 事後分析發現，對於有高風險細胞遺傳異常的病人 (del(17p), t(4;14), and/or t(14;16))

，ixazomib 組的無惡化存活期中位數優於安慰劑組(21.4 vs. 9.7 months, HR=0.543, 95% CI, 0.321-0.918; p=.021)。有任一高風險細胞遺傳異常或 1q21 amplification 者，ixazomib 組的無惡化存活期中位數亦優於安慰劑組(17.5 vs. 11.1 months, HR=0.664, 95% CI, 0.474-0.928)[3]。

Cantillana 等人於 2019 年間接比較 carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone 和 ixazomib + lenalidomide + dexamethasone 治療復發型多發性骨髓瘤的療效，主要分析 ASPIRE 與 TOURMALINE-MM1 trial 的結果。Carfilzomib 藥品組合相較 ixazomib 藥品組合，無論是無惡化存活期(HR=0.93, 95% CI, 0.69-1.26)或是客觀緩解率(RR=1.19, 95% CI, 0.79-1.79)，在兩組間沒有統計上的差異[4]。

注意事項

Ixazomib 以 28 天為一個口服給藥週期，於第 1, 8, 15 天服用 ixazomib，第 1 至 21 天每天服用 lenalidomide，第 1, 8, 15, 22 天服用 dexamethasone，如表一所示。在 28 天療程中，前 3 週使用 ixazomib 時，需要在每週同一天且大約相同的時間服用。須告知病人不應同時服用 ixazomib 及 dexamethasone，因 dexamethasone 建議隨餐使用，而 ixazomib 應於餐前至少一小時以前，或是餐後兩小時以後使用。

表一、給藥時程

週數	天數	Ixazomib	Lenalidomide	Dexamethasone
第 1 週	第 1 天	✓	✓	✓
	第 2-7 天		✓	
第 2 週	第 8 天	✓	✓	✓
	第 9-14 天		✓	
第 3 週	第 15 天	✓	✓	✓
	第 16-21 天		✓	
第 4 週	第 22 天			✓
	第 22-28 天			

如果忘記服藥，距離下次服藥時間大於 72 小時可以盡快服用，若小於 72 小時則不要再服用。膠囊不可以壓碎、咀嚼或打開服用。如果服藥後發生嘔吐，不要補服藥物，必須等到下一劑預定服藥時間到了才可再次使用。接受 ixazomib 治療病人，應考慮使用抗病毒預防藥物，以降低帶狀皰疹復發的風險(接受預防投藥 vs. 未預防投藥之帶狀皰疹發生率：<1% vs. 6%)。

中度或重度肝功能不全、重度腎功能不全或末期腎臟病而需要透析的病人，建議起始劑量調降為 3mg。Ixazomib 無法透過透析排除，所以服用時不需考慮透析的時間。開始 ixazomib 治療週期前，絕對嗜中性白血球計數應至少達到 1,000/mm³，血小板計數應至少達到 75,000/mm³。如果治療期間發生嗜中性白血球減少症(<500/mm³)、血小板減少症(<30,000/mm³)、皮疹 2 級以上時，建議暫停服用 ixazomib 和 lenalidomide。待恢復後，建議依照處方資訊將 lenalidomide 劑量減少一級；若前述毒性再次發生，重新用藥時建議將 ixazomib 劑量減少一級。

具生育能力的男性或女性在治療期間至結束後 90 天內，應採取有效避孕措施；荷爾蒙避孕藥可能會受 dexamethasone 抑制 CYP3A4 而降低效果，因此建議使用荷爾蒙避孕藥之女性須同時使用阻隔避孕法。

健保給付規定，ixazomib 合併 lenalidomide 及 dexamethasone 用於接受過至少一線治療的多發性骨髓瘤病人。若病人為二線治療使用，則需為高風險細胞遺傳異常 del(17p)、t(4 ; 14)、t(14 ; 16) 或 1q21 amplification；三線以上治療使用則無以上限制。健保給付為事前審查，每次申請以 4 個療程為限，4 次療程後需附上 M-protein 未上升或對部分 non-secretory type 多發性骨髓瘤

病人以骨髓檢查漿細胞之療效證明才可繼續使用，而每人最多可申請 12 個療程。而 ixazomib 不得與 bortezomib 或 pomalidomide 併用。

不良反應

Ixazomib (Ninlaro®) 常見副作用為：

1. 血液淋巴：血小板減少(78%)、嗜中性白血球減少(67%)。
2. 腸胃：腹瀉(42%)、便秘(34%)、噁心(26%)、嘔吐(22%)。
3. 神經：周邊神經病變(28%)。
4. 骨骼肌肉：背痛(21%)。
5. 皮膚：皮疹(19%)。
6. 感染：上呼吸道感染(19%)、帶狀皰疹(4%)。
7. 眼睛：視力模糊(6%)、結膜炎(6%)、眼睛乾澀(5%)。
8. 其他：周邊水腫(25%)。

結論

Ixazomib 核准於接受過至少一線治療的多發性骨髓瘤病人，為第一個口服給藥的蛋白酶體抑制劑，可避免注射之不適感及頻繁來院治療，並提升用藥方便性。對於擁有高風險細胞遺傳異常 del(17p)、t(4; 14)、t(14; 16)的病人，ixazomib 相較安慰劑有較佳的治

療效果。Ixazomib 用藥期間建議定期監測血液學數值及相關副作用，留意病人用藥狀況與服藥順從性，並考慮給予預防性抗病毒藥物以降低帶狀皰疹復發的風險。

參考文獻

1. Ixazomib (Ninlaro®) 2021 年仿單。
2. Moreau et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-34.
3. Avet-Loiseau et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*. 2017;130(24):2610-2618.
4. Suarez et al. The Relative Clinical Efficacy of Carfilzomib and Ixazomib in Multiple Myeloma: An Indirect Comparison. *Revista De La Ofil. Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy* 29, no.2 (2019).
5. UpToDate. Lexicomp Drug Information [database on the Internet]. Waltham (MA): UpToDate. [cited 2021 Sep 7]. Available from: <http://www.uptodate.com>

表二、Ixazomib 與院內其他蛋白酶體抑制劑之比較

學名	Ixazomib	Bortezomib	Carfilzomib
商品名	Ninlaro®	Velcade®	Kyprolis®
規格	4 mg/tab	3.5 mg/vial	30 mg/vial
適應症	接受過至少一線治療的多發性骨髓瘤病人	- 未接受過治療、接受過至少一種療法且已經接受或不適宜接受骨髓移植的多發性骨髓瘤患者 - 被套細胞淋巴瘤	曾用過一到三種療法的多發性骨髓瘤成人病人
機轉	蛋白酶體抑制劑		
途徑	口服	靜脈注射	
建議劑量	4 mg	1.3 mg/m ²	20-70 mg/m ²
肝功能不全劑量調整	中、重度：3 mg	中、重度：0.7 mg/m ²	輕、中度：降低 25% 重度：無資料
腎功能不全劑量調整	重度、末期腎臟病： 3 mg	透析後輸注	透析後輸注
健保單價	45,048 元	13,175 元	14,154 元
總藥費(年)	約 162 萬元	約 68 萬元	約 150-200 萬元
副作用	- 血小板減少 - 嗜中性白血球減少 - 腹瀉、便秘 - 噁心、嘔吐 - 周邊神經病變 - 背痛 - 周邊水腫	- 周邊神經病變 - 低血壓 - 心臟、肺部毒性 - 可逆性後大腦白質病變症候群 - 胃腸道毒性 - 血小板減少 - 嗜中性白血球減少 - 腫瘤溶解症候群 - 肝毒性 - 血栓性微血管病變	- 周邊神經病變 - 高血壓 - 心臟、肺部毒性 - 可逆性後大腦白質病變症候群 - 胃腸道毒性 - 腫瘤溶解症候群 - 肝毒性 - 急性腎衰竭 - 呼吸困難 - 靜脈栓塞 - 血小板減少 - 血栓性微血管病變
注意事項	男性或女性治療期間到結束 90 天內應有效避孕	- 女性治療期間到結束 7 個月內應有效避孕 - 男性及其伴侶治療期間到結束 4 個月內應有效避孕	- 女性治療期間到結束 6 個月內應有效避孕 - 男性及其伴侶治療期間到結束 3 個月內應有效避孕