

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
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

藥物介紹：Lenalidomide

許世韻¹、何俊杰

前言

多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 為血液漿細胞惡性腫瘤，好發於老年人，患病平均年齡為 60-70 歲，男性罹患率比女性高。由於全球人口老化，以及其它不明原因，發生率逐漸上升。

目前主要治療方式有以下幾種：(1)骨髓細胞移植(2)放射性治療(3)支持療法(4)化學治療，如：Melphalan + Prednisone、VAD (Vincristine, Doxorubicin, Dexamethasone) (5) 新型治療藥物，如：Thalidomide、Bortezomib、Lenalidomide、Pomalidomide、Carfilzomib、Panobinostat。

以下介紹本院藥品 Lenalidomide (Revlimid[®]) 25 mg/cap，為第二線的多發性骨髓瘤用藥。

治療用途

衛生福利部核准的適應症為：與 Dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。相關健保使用規定如下：

1. 每人以 12 個療程為上限（每療程為 4 週）。
2. 每天限使用 1 粒。

3. 使用 4 個療程後，必須確定 paraprotein (M-protein) 未上升（即表示對藥物有反應或為穩定狀態）或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。
4. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 4 個療程為限，每 4 個療程須再次申請。
5. 本品不得與 bortezomib 合併使用。

另外，在美國 FDA 核准適應症中，除了多發性骨髓瘤之外，還有 myelodysplastic syndrome 及 mantle cell lymphoma。

作用機轉

Lenalidomide 具有抗腫瘤新生、免疫調節和抗血管新生的特質，但確實作用機制仍有待進一步釐清。Lenalidomide 能抑制周邊血液單核球分泌促進發炎的細胞激素，並增加抗發炎細胞激素的分泌。能抑制某些細胞的增殖，但抑制強度 (IC50s) 不一，也未必能抑制所有的細胞株。在測試過的細胞株中，能有效抑制 Namalwa 細胞（人類 B 細胞淋巴瘤細胞株，少一個第 5 號染色體）的生長，然而，對於 KG-1 細胞（人類骨髓瘤細胞株，也少一個第 5 號染色體）和其他沒有第 5 號染色體缺失的細胞，抑制生長效果有限。Lenalidomide 能誘導細胞週期中止與凋亡，進而抑制患者身上取得的多發性骨髓瘤細胞之生長。

¹ 嘉南藥理科技大學藥學系實習生

藥物動力學

空腹時口服吸收迅速，在用藥後 0.625 小時至 1.5 小時之間，達到最高血漿濃度。若與食物併服，不會影響藥物吸收程度（AUC），但藥物最高血漿濃度（C_{max}）下降 36 %。具線性藥物動力學特質，C_{max} 與 AUC 的提升幅度與劑量成正比。

體外實驗顯示，(¹⁴C)-lenalidomide 與血漿蛋白結合的比例約為 30 %。約有 2/3 以原型 Lenalidomide 透過尿液排出，排出的速度高於腎絲球過濾率，因此藥物可能部分或完全經由主動分泌；排除半衰期約 3 小時。

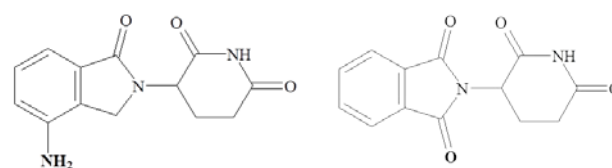
劑量及用法

建議起始劑量為每日 25 mg，在 28 天用藥週期的第 1-21 天，每日服用 25 mg。腎功能不全者需調整劑量，CL_{cr} 30-60 mL/min，劑量調整為 10 mg qd；CL_{cr} < 30 mL/min，劑量調整為 15 mg qod；洗腎患者於每次洗腎之後給予 5 mg。

不良反應及注意事項

常見副作用有貧血（31.4 %）、便秘（40.5 %）、腹瀉（38.5 %）、疲累（43.9 %）、虛弱（38.4 %）、抽筋（33.4 %）、呼吸困難（23.5 %），較嚴重的副作用有嗜中性球缺少症、血小板缺乏症、血管性水腫、深部靜脈血栓、肺部血栓、腫瘤溶解症候群、Stevens-Johnson syndrome（SJS）、Toxic epidermal necrolysis（TEN）。

Lenalidomide 是 Thalidomide 的分子類似物（如圖 1），Thalidomide 為已知的人類致畸藥物，會導致嚴重且致命的人類先天畸型。若於懷孕期間服用 Lenalidomide，可能導致胎兒先天畸型，或甚至胎死腹中。故女性患者於服用 Lenalidomide 期間應避免懷孕。



Lenalidomide

Thalidomide

圖一、Lenalidomide 與 Thalidomide 的化學結構

臨床療效

MM-015 Trial 是一個第三期的試驗，將 459 位新診斷為 MM 且未接受骨髓移植的病人，隨機分為三組，MPR-R 組在第 1-9 週期（4 週為 1 週期）給予 melphalan-prednisone-lenalidomide，第 10 週期開始給予 lenalidomide 維持治療直至疾病惡化或發生無法接受之副作用；MPR 組在第 1-9 週期給予 melphalan-prednisone-lenalidomide，第 10 週期開始給予安慰劑；MP 組在第 1-9 週期給予 melphalan-prednisone，第 10 週期開始給予安慰劑。結果顯示，MPR-R 組顯著延長無惡化存活期（progression free survival, PFS），MPR-R 組：MPR 組= 31 個月：14 個月（HR=0.49; P<0.001），MPR-R 組：MP 組= 31 個月：13 個月，（HR=0.40; P<0.001）。

另一 FIRST[®] Trial，是一個開放型（open-label）的第三期試驗，將 1,623 位新診斷為 MM 且未接受骨髓移植的病人，隨機分為三組，第一組持續給予 Lenalidomide+Dexamethasone；第二組給予 Lenalidomide+Dexamethasone 18 週期；第三組（MPT 組）給予 Melphalan+Prednisolone+Thalidomide 12 週期。三組之 PFS 依序為 25.5 個月、20.7 個月及 21.2 個月；相較於 MPT 組，持續給予 Lenalidomide+Dexamethasone 組明顯改善其 PFS（HR: 0.72; 95%CI: 0.61-0.85; P<0.001）。四年之 OS 則分別為 59 %、56 %，及 51 %。

綜合 MM-015 Trial 及 FIRST[®] Trial，發

現持續使用 Lenalidomide 可延緩疾病的惡化，但對於總體存活率則沒有明顯的改善。

型治療藥物有 Thalidomide (Thado[®])、Bortezomib (Velcade[®])、Lenalidomide (Revlimid[®])，比較如表二。

院內同類藥品比較

院內目前用於治療多發性骨髓瘤的新

表二、院內同類藥品比較

學名	Lenalidomide		Thalidomide	Bortezomib
商品名	Revlimid		Thado	Velcade
劑量規格	25 mg/cap		50 mg/cap	3.5 mg/vial
投予途徑	PO		PO	IVP
藥理性質	Antineoplastic and Immunomodulating Agents			
衛福部核准適應症	與 dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)患者。		治療新診斷多發性骨髓瘤。使用時須和 prednisolone 及 oral melphalan 併用，或和 pamidronate 併用骨髓移植後之治療。	1. Velcade 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病人及 2. 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瘤病人 3. 曾接受過至少一種治療方式的被套細胞淋巴瘤 (Mantle cell lymphoma, MCL) 病人
一般建議劑量	25 mg QD 1-21 day/Q4W		200-400 mg QD	1.3 mg/m ² BIW 2 wk/Q3W
腎功能不佳劑量調整	CrCl 30-60	10 mg qd	尚未有建議資料	不需調整劑量
	CrCl < 30	15 mg qod		
	HD	5 mg after HD		
肝功能不佳劑量調整	尚未有建議資料		尚未有建議資料	中至重度 :0.7-1 mg/M ² or 0.5 mg/M ² in subsequent cycles
副作用	嗜中性球缺少症、貧血、血小板缺乏症、便秘、腹瀉、疲勞、虛弱、抽筋、呼吸困難		白血球減少、低血鈣、便秘、疲勞、乏力、震顫、頭昏、肌肉無力、呼吸困難	嗜中性球缺少症、貧血、血小板缺乏症、便秘、腹瀉、皮疹、精神疾患、低血壓
懷孕分級	X		X	D
健保價(元) [104.04.15 更新]	8,746		253	36,914
每年花費(元)	2,387,658		184,690 - 554,070	2,559,370

結論

目前多發性骨髓瘤藥物治療的研究結果，大都顯示只能延緩疾病的惡化而無法治癒疾病，因此相關的治療藥物與治療策略仍然持續在研發中。

Lenalidomide 為治療多發性骨髓瘤新一代的藥物，需與 Dexamethasone 合併服用。因為有致畸胎的風險，因此懷孕婦女禁忌使用；另外，需注意可能引發血液毒性，用藥期間應定期做血液學檢驗。Lenalidomide 是口服劑型，一天服用一顆，服藥方便性與病人的接受度也比較高，提供多發性骨髓瘤病人另一治療選擇。

參考資料

1. Revlimid[®] 藥品仿單。
2. Lotfi Benboubker, M.D et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. N Engl J Med. 2014 Sep 4;371(10):906-17.
3. Antonio Palumbo, M.D et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1759.
4. Kim M.Y. et al. Pharmacoeconomic Implications of Lenalidomide Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. Oncology. 2014 Jul 18;87(4):224-31.