

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：Eribulin mesylate

侯思妤¹、蔡淑珍

前言

乳癌為常見之女性癌症，依照腫瘤的大小、淋巴結轉移數量、以及是否發生遠處轉移等三大要素可將乳癌分為四級。當腫瘤發生遠處轉移，如轉移至腦部、肺臟、肝臟、骨頭等器官，即為第 4 級轉移性乳癌（Metastatic Breast Cancer, BRC）。

轉移性乳癌之治療，目標著重於延長壽命、緩解症狀與維持生活品質。治療藥物可依據患者賀爾蒙受體（雌激素受體、黃體素受體）及人類表皮生長因子第二型受體（HER2）狀態，選擇以賀爾蒙藥物或/與標靶藥物合併化學治療。而常用於轉移性乳癌的化學治療可區分為單一治療或多種藥物合併療法。以下介紹用於轉移性乳癌單一治療的藥物-Eribulin mesylate（Halaven[®]）。

劑型規格

Eribulin mesylate 為抗癌成分-halichondrin B 的合成類似物，結構式如圖一。每小瓶含 2 mL，每 mL 之藥液含 0.5 mg 之 Eribulin mesylate。

核准適應症

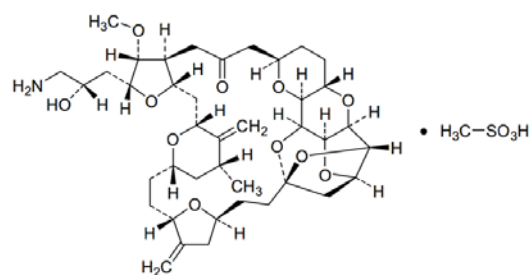
2010 年美國食品藥物管理局核准

Eribulin mesylate 用於曾接受過兩種以上化學藥物治療失敗之轉移性乳癌患者。先前治療應包括 anthracycline 與 taxane 用於輔助性與轉移性治療。衛福部於 2013 年核准上市，健保給付規定如下：

1. 用於治療轉移性乳癌患者且先前曾接受過 anthracycline 和 taxane 兩種針對轉移性乳癌之化學治療輔助性治療。
2. 需經事前審查核准後使用，每次申請療程以三個月為限，如發現病情惡化應停止使用。再申請應檢附前次治療結果評估資料。

作用機轉

Eribulin mesylate 為非紫杉醇類微小管抑制劑（non-taxane antimicrotubules），與微管的(+)端有高度親和力，藉由與微管(+)端的 β -微管蛋白（ β -tubulin）結合而抑制微小管的生長，但不會影響微小管(-)端的縮短。同時，它還可以促使游離微小管結合變成沒有功能的聚合物；導致 G2/M 細胞週期阻斷，最終造成細胞死亡。



圖一、Eribulin Mesylate 之結構式

¹ 中國醫藥大學藥學系實習生

臨床療效

The EMBRACE Study 為一開放性隨機分配研究，收錄 762 位復發性或轉移性乳癌受試者，每位受試者均曾經接受過 2 至 5 次化學治療，且在接受最後一次化學治療後的六個月內病情惡化。受試者以 2:1 的比例隨機分配為 Eribulin 組與對照組。Eribulin 組在每 21 天治療週期之第一與第八天給予 Eribulin mesylate 1.4 mg/m²；對照組則給予醫師選擇的治療方式（97 %化學治療，3 %荷爾蒙治療）。研究結果顯示相較於對照組，Eribulin 組有較長之整體存活率（13.1 個月 vs 10.6 個月，p=0.041）。

藥物動力學

約 91 %以原型藥排除（82 %由糞便排除，9 %由尿液排除），且無主要代謝物。其藥物動力學為線性，平均排除半衰期為 40 小時。

劑量與用法

可以原液給藥或以 100 mL 之 0.9 %氯化鈉溶液稀釋後給藥。一般建議使用劑量為 1.4 mg/m²，於第一天與第八天以靜脈注射 2 至 5 分鐘，每 21 天為一週期。

若患者有肝功能與腎功能不全者，須調整起始劑量，參見表一。若使用期間產生毒性時，須調降劑量，參見表二。

藥物交互作用

幾乎不經肝臟代謝，故不會與 CYP3A4 抑制劑、CYP3A4 誘導劑或 P-glycoprotein（P-gp）抑制劑產生藥物交互作用。

不良反應

最常見副作用：

1. 血液及淋巴系統：嗜中性白血球減少症

（82 %）、貧血（58 %）。

2. 神經系統：周邊神經病變（35 %）、頭痛（19 %）。
3. 全身性障礙：乏力/疲勞（54 %）、發熱（21 %）。
4. 胃腸消化系統：便秘（25 %）、腹瀉（18 %）、噁心（35 %）、嘔吐（18 %）。
5. 骨骼肌肉與結締組織：關節痛/肌痛（22 %）、背痛（16 %）、骨骼痛（12 %）、四肢疼痛（11 %）。
6. 臨床檢查：體重下降（21 %）。
7. 代謝與營養方面：缺乏食慾（20 %）。
8. 呼吸道、胸腔與橫膈方面：咳嗽（14 %）、呼吸困難（16 %）。
9. 皮膚與皮下組織方面：禿髮（45 %）。
10. 感染方面：尿道感染（10 %）。

表一、肝/腎功能損傷者建議起始劑量

患者狀態		建議起始劑量
肝/腎功能正常者		1.4 mg/m ²
肝功能損傷	輕度 (Child-Pugh A)	1.1 mg/m ²
	中度 (Child-Pugh B)	0.7 mg/m ²
	重度 (Child-Pugh C)	無資料
腎功能損傷	CrCl : 30-50 mL/min	1.1 mg/m ²
	CrCl < 30 mL/min	無資料

表二、降低劑量之建議

事件描述	建議劑量
● ANC < 500/mm³ 超過七天 ● ANC < 1,000/mm³ 合併發燒或感染 ● 血小板 < 25,000/mm³ ● 血小板 < 50,000/mm³ 需輸血 ● 三級或四級之非血液性毒性 ● 前一個週期因毒性而停止或延後第八天給藥	1.1 mg/m ²
※ 給予 1.1 mg/m ² 時發生上述任一事件，則調降劑量為 0.7 mg/m ² 。 ※ 給予 0.7 mg/m ² 時發生上述任一事件，則停止使用。 ※ 劑量調降後勿再調升。	

注意事項

1. 可能引發周邊神經病變與骨髓抑制等不良反應，每次給藥前須評估周邊神經狀況及全血球計數。
2. 懷孕婦女之使用，尚無充分研究，但 Eribulin mesylate 是微管抑制藥物，預期懷孕婦女投與可能會對胎兒造成傷害。若於懷孕期間使用本藥物或患者在服藥期間內懷孕，應告知其對胎兒之潛在風險。
3. 可能造成 QT 波延長。以 26 名患者進行無對照組開放性心電圖研究中，第八天觀察到 QT 波延長，其與 Eribulin mesylate 濃度並無相關。若使用於有鬱血性心衰

竭、緩脈性心律不整 (bradyarrhythmia)、使用其他會延長 QT 波之藥物及電解質異常之患者，建議監測心電圖。開始使用前與治療期間也須監測血鉀與血鎂濃度。有先天性 QT 波延長患者應避免使用。

4. 與葡萄糖溶液不具相容性，因此勿以葡萄糖溶液進行稀釋或是含葡萄糖溶液之靜脈注射管線給藥。

院內同類藥品比較

與本院治療乳癌之微管抑制劑比較，如表三。

表三、本院治療乳癌之微管抑制劑同類藥品比較表

	Eribulin (Halaven®)	Vinorelbine (Navelbine®)	Paclitaxel (Taxol/Phyxo®)	Docetaxel (Taxotere®)
作用機轉	Microtubule destabilizers	Microtubule destabilizers	Microtubule stabilizers	Microtubule stabilizers
劑量規格	1mg/2mL	50mg /10mg (IV) 30mg/20mg (PO)	30mg/5mL	80mg/4mL 20mg/mL
核准適應症	轉移性乳癌	- 非小細胞肺癌 - 轉移性乳癌	- 晚期卵巢癌 - 轉移性乳癌 - 非小細胞肺癌 - 愛滋病相關卡波西氏肉瘤	- 乳癌 - 非小細胞肺癌 - 前列腺癌 - 胃腺癌頭頸癌
健保價 (元)	12,715	IV : 6,895/1,380 PO : 3,543/2,545	1,234/1,745	17,278/4,559
懷孕分級	D	D	D	D
授乳建議	不建議	禁忌	禁忌	禁忌
肝功能不全劑量調量	輕度: 1.1 mg/m ² 中度: 0.7 mg/m ²	<u>Bilirubin:</u> 2.1-3 g/dL , 劑量調降 50% 3 mg/dL , 劑量調降 75%	依 Transaminase 與 bilirubin 調量	<u>下列情況應避免使用:</u> ➢ AST/ALT > 1.5 x ULN 與 Akaline phosphatase > 2.5 x ULN ➢ Total bilirubin > ULN
腎功能不全劑量調量 (ClCr: mL/min)	30-50: 1.1 mg/m ² < 30:無使用建議	不須調整劑量	不須調整劑量	不須調整劑量
外滲傷害	無	起泡性	起泡性/刺激性	起泡性/刺激性

結論

Eribulin mesylate 為第一個能有效延長轉移性轉乳癌患者整體存活率的單一療法；對多次治療失敗的轉移性乳癌患者，提供另一治療選擇。另外，相較於某些傳統化療藥物，不易引起過敏反應，藥物外滲時不會造成皮膚、血管組織傷害，亦不需要事先給予止吐藥物；然而，使用藥物期間仍須嚴密監測不良反應的發生。

參考資料

1. Eribulin mesylate (Halaven) 藥品仿單。
2. Cortes J., et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011; 377: 914-23.