

常見適應症 (藥物於 2010 年 FDA 允許上市)

- 2010年首次上市用於轉移性乳癌，並且此病人過去必須至少接受過兩次針對轉移性乳癌所採取的化療(過去的化療須包含有Anthracycline及Taxane)。與 capecitabine 治療比，包括非內臟疾病、> 2 個轉移器官、最後一次化療後疾病進展 > 6 個月、三陰性乳腺癌和 HER2 陰性乳腺癌的病人所獲得療效好處較高。

US FDA 適應症 治療角色	試驗設計	試驗結果	用法劑量
Refractory metastatic breast cancer who have received an anthracycline and a taxane in either the adjuvant or metastatic setting, and at least two prior chemotherapeutic regimens	(EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study Lancet . 2011 Mar 12;377(9769):914-23.	762 pts (508 eribulin) OS 13.1 months (eribulin) vs 10.6 months (physician's choice (TPC) p=0.041). ADE : asthenia or fatigue (54% vs 40% TPC) and neutropenia (52% (eribulin) vs 30% TPC). Peripheral neuropathy was the most common adverse event leading to discontinuation from eribulin (5%)	Eribulin (1.4 mg/m ²) IV during 2-5 min on days 1 and 8 of a 21-day cycle)

作用機轉

Eribulin 是海洋軟海綿素 B (halichondrin B)的全合成大環酮類似物，母分子是一種有效的天然有絲分裂抑制劑，是在海綿屬軟海綿中發現的獨特作用機制。屬非紫杉醇的微小管抑制劑，主要是作用於細胞間期的細胞分裂，抑制微小管的聚合，使細胞無法完成有絲分裂過程而死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：18 % (低致吐性)
- 抑制血球生長程度：嗜中性球減少(82 %，其中3-4級者為:28-29 %)、Anemia(58 %，其中3-4 級者為:2 %)、血小板減少(1 %)。

注意事項及常見副作用

- 心血管方面副作用: 周邊水腫(5-10 %)、心電圖異常(<1 %)。
- 消化系統副作用:噁心(35 %)、便秘(25 %)、嘔吐(18 %)、腹瀉(18 %)、食慾降低(20 %)、黏膜發炎(9 %)、腹痛(5-10 %)、味覺異常(5-10 %)、消化不良(5-10 %)、嘴巴發炎(5-10 %)、口乾(5-10 %)。
- 中樞神經副作用:疲勞(10-54 %)、周邊神經痛(35 %，Grade3-4:≤ 8%)、頭痛(19 %)、憂鬱(5-10 %)、頭暈(5-10 %)、失眠(5-10 %)、肌肉無力(5-10 %)，當有感受到手腳有麻木、刺痛、燒灼感請告知您的醫師。
- 神經、骨骼肌肉副作用:無力(10-54 %)、關節痛(10-22 %)、背部疼痛(16 %)、骨痛(12 %)、四肢疼痛(11 %)、肌肉痙攣(5-10 %)。
- 肝臟副作用:ALT上升(18 %)。
- 皮膚副作用:落髮(45 %)、起疹子(5-10 %)。
- 眼睛副作用:流淚(5-10 %)。
- 內分泌及代謝副作用:體重減輕(21 %)，低血鉀(5-30 %)、低血磷 (20%)。
- 呼吸系統副作用:呼吸困難(16 %)、咳嗽(14 %)、上呼吸道感染(5-10 %)。
- 泌尿道副作用:尿道感染(10 %)。
- 其他方面副作用：發燒(21 %)。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標

準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) · 常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1 級)、中級(2 級)、嚴重(3 級)、致命(4 級)或死亡(5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 給藥方式:目前僅有IV方式給藥，每個Eribulin施打的Cycle為21天，而施打的日期為每個cycle內的D1及D8。每個cycle間隔時間至少2週。以人體表面積進行劑量計算(下方劑量計算均以Eribulin mesylate的鹽類作計算。人體表面積的計算是由Actual body weight計算得，即使是肥胖病人也是採用此種計算方式)。
- 腎功能不全劑量調整：不須調整。
 - Ccr $\geq$ 50 mL/min：無須調整劑量；
 - Ccr: 30-50 mL/min：初始劑量 $1.1 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$
 - Ccr: < 30 mL/min：目前臨床試驗尚無研究。
- 肝功能不全劑量調整
 - Mild hepatic impairment (Child-Pugh class A): $1.1 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ ；
 - Miderate hepatic impairment (Child-Pugh class B): $0.7 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$
 - Severe hepatic impairment (Child-Pugh class C):目前無臨床研究。
 - AST,ALT的數值高於正常值上限3倍者或血漿中Bilirubin濃度高於正常值上限1.5倍者，臨床試驗上發現有較高機率出現grade 4 neutropenia或febrile neutropenia。
- 施打前必須確認下方情況均符合後，才得以給藥：ANC>1000、PLT>75000、鉀及鎂的血中濃度於正常範圍、沒有出現Grade3及4級的非血液性毒性。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 骨髓抑制作用：發生了血液學毒性，包括嚴重的嗜中性球減少症和嗜中性球減少發燒。嗜中性球減少敗血症（致命性）也有報導（病例報告）。ALT 或 AST $> 3 \times \text{ULN}$ 或膽紅素 $> 1.5 \times \text{ULN}$ 的病人發生 4 級嗜中性球減少症和嗜中性球減少發燒機率較高。血液學毒性可能需要延

遲治療和減少劑量。

副作用: 血液毒性	處理
ANC <1,000/mm ³ 或血小板 <75,000/mm ³ 或第 1 天或第 8 天有 3 或 4 級非血液學毒性(如:周邊神經病變、QT prolong)。	停藥；可能將第8天的劑量延遲1週。 如果毒性在第15天消退至 ≤ 2級，則減少劑量並等待至少 2 週，然後再開始下一個週期。如果到第15天仍未達至≤ 2 級，則省略劑量。減量後不要重新增加劑量。
ANC <500/mm ³ 大於 >7 days ANC <1000/mm ³ ，並有發燒或感染。 Platelets <25,000/mm ³ Platelets <50,000/mm ³ 並需要輸血。 出現Grade 3/4非血液性毒性 在前一個週期的第 8 天由於副作用導致停藥或延遲給藥 在前一個週期的第 8 天由於副作用導致停藥或延遲給藥。	原本使用1.4 mg/m ² /dose者，使用調降劑量1.1 mg/m ² /dose。
發生上述任何事件時： 若已經將eribulin劑量從1.1 mg/m ² 降低至0.7 mg/m ² ； 或是如果在 0.7 mg/m ² 劑量還出現上述副作用，則停止治療。	則停止治療。

- 末梢神經病變：末梢神經病變很常見。末梢神經病變可能會延長（5%的轉移性乳腺癌病人會超過1年，接近60%的脂肪肉瘤病人>60天）；在一項臨床試驗中，超過60% 脂肪肉瘤病人有末梢神經病變在隨訪約6個月(中位)內未能康復。脂肪肉瘤病人再次發生末梢神經病變（任何嚴

重程度的中位時間為5個月（範圍：3.5 至9個月）。末梢神經病變可能需要延緩治療或停藥。

副作用: 末梢神經病變	處理
Grade1 神經病變: 無症狀。失去深部肌腱反射或出現感覺異常 (parathesia)。	觀察，無治療共識。
Grade2 神經病變: 中度症狀，工具性日常生活活動能力(如:煮飯、洗衣服、逛街)受到限制。	觀察，無治療共識。
Grade3 神經病變: 重度症狀，自我照顧能力受到限制。(如穿衣、吃飯、生活起居)。需要輔具。	停藥直到恢復 ≤ 2 級，降一級劑量開始。 藥物治療選項: gabapentin、duloxetine、Tramadol。
Grade4 神經病變: 出現危及生命之狀況，須要緊急介入處理。。	停藥直到恢復 ≤ 2 級 藥物治療選項: gabapentin、duloxetine、Tramadol。

- QT 間期延長：在eribulin治療的第8天觀察到QT間期延長（在一項非對照研究中）。對心臟衰竭、心律過緩心律不整、伴隨並用已知可延長QT間期的藥物或電解質失衡的病人，監測病人心電圖。治療前糾正低鉀血症和低鎂血症；治療期間定期監測電解質。避免用於有先天性長QT症候群病人。

副作用: QTc期間延長	處理
Grade1: QTc:450-480 ms	電解質檢查、排出藥物相關
Grade2: QTc:481-500 ms	電解質檢查、排出藥物相關
Grade3: QTc:至少有兩次ECG圖均發現	停藥。

≥501 ms	電解質檢查、排出藥物相關
Grade4: QTc:≥501 ms或>60 m改變並出現有Torsade de pointes或polymorphic ventricular tachycardia或嚴重的心律不整(出現症狀)	停藥。 電解質檢查、排出藥物相關醫療處理。

- 藥物的劑量一旦調降為永久調降，不建議回復提升劑量。

藥物交互作用

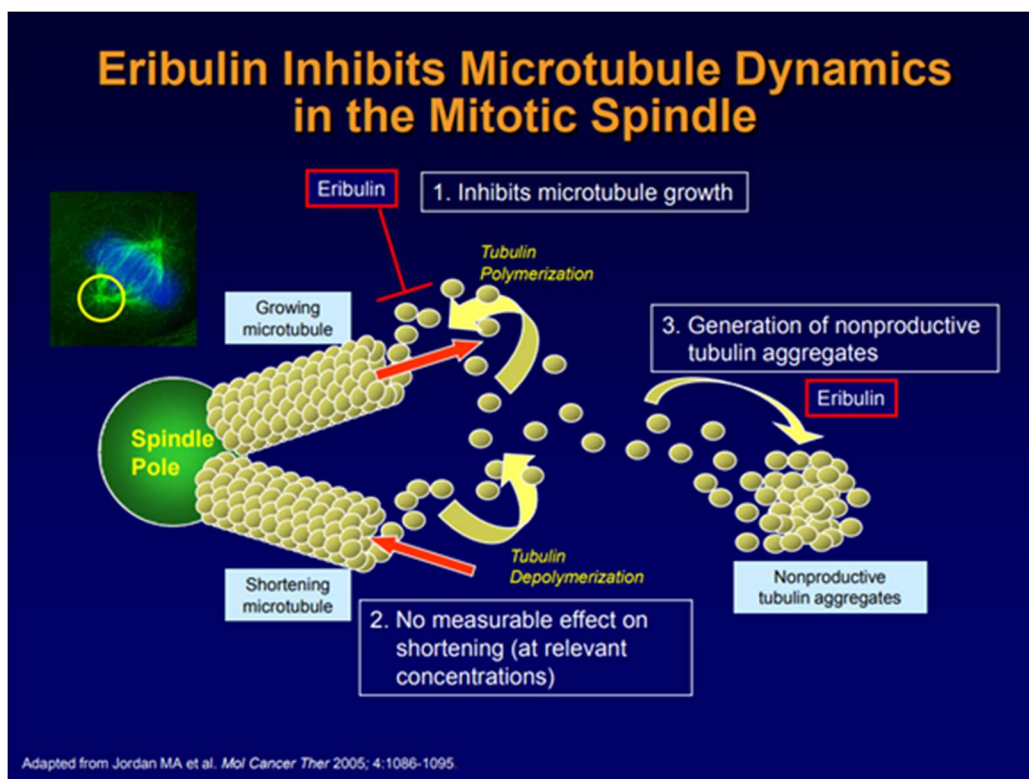
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細資訊。

臨床監測項目

- 每次施打藥物前: CBC、肝腎功能、電解質(特別是鉀及鎂)
- 評估病人的周邊神經病變狀況。
- ECG: 對於具有心衰竭、Brady-arrhythmia、或者是有並用具有QT prolong副作用的藥物的病人，建議使用心電圖監測病人是否出現QT prolong。對於先天具有long QT syndrome病人，不建議使用此藥物。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有HBV感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉

Eribulin is a non-taxane microtubule inhibitor which is a halichondrin B analog. It inhibits the growth phase of the microtubule by inhibiting formation of mitotic spindles causing mitotic blockage and arresting the cell cycle at the G₂/M phase; suppresses microtubule polymerization yet does not affect depolymerization.



藥師小叮嚀

1. 絕對嗜中性白血球數量低於 1,000 cells/mm³ 時或血小板低於 <75,000/mm³ 或第1或第8天出現3或4級非血液毒性反應：會暫停給藥。
2. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥2周後才可進行哺乳。
3. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後（男性3.5個月；女性2周）應採有效避孕措施並避免哺乳。
4. 化療後期間若有出現：發燒、打顫、咳嗽、喉嚨痛等症狀，請盡速就醫。
5. 骨髓抑制血球的恢復有賴於好的營養照護與避免感染機會。使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。
6. 若在用藥後有出現或加重周邊神經病變的情形，請告知醫師(如：手腳出現麻木、刺痛、燒灼感)。
7. 副作用等級3/4級即表示該副作用需要入院接受治療。
8. 臨床監測項目：血球計數、定期監測心電圖和電解質。