

LEUNASE® 樂拿舒注射劑

L-Asparaginase 10,000 IU/vial

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

常見適應症：(FDA 未允許藥物上市，屬日本藥，為原生 EC-ASP): 急性淋巴白血症、惡性淋巴瘤。

原生 EC-ASP (E.coli-Asparaginase, leunase) 存在歐盟和其他國家，但已於 2012 年從美國市場撤出。與 EC-ASP 相比，新的 pegylated asparaginase 具有更長的半衰期、更少的給藥頻率（持續 3-4 週與 EC-ASP 相比 <3 天）、更低的超敏反應/產生抗體風險以及相等的抗白血病等優勢。

歷史藥物發展：L-asparaginase 商品名 Leunase 是一種用於治療急性淋巴細胞白血病 (ALL) 的藥物。它通過分解氨基酸 asparagine，是癌細胞生長所必需的。Asparagine 的耗盡，導致癌細胞死亡。L-asparaginase 通常與其他化療藥物結合使用以提高其有效性。藥物的開發歷史悠久。L-asparaginase 的最早來源於細菌，例如 Escherichia coli 或 Erwinia chrysanthemi。這些藥物的早期版本在治療 ALL 方面非常有效，但它們也有明顯的副作用，例如過敏反應和凝血障礙。

在 1960 年代和 1970 年代，科學家們開始開發更純化形式的 L-asparaginase，其副作用更少且功效更高。其中第一個是由英國白血病研究基金開發的 Leunase。來自大腸桿菌所開發的 Leunase，給藥途徑可以靜脈 (IV) 或肌肉 (IM) 注射。然而，Oncaspar 和 Erwinase 則由肌肉給藥，一些研究證實，靜脈注射時可能有更高機會發生免疫過敏。但靜脈注射的痛苦較小，在特定情況下可能更方便。

在 20 世紀 80 年代，科學家開發基因重組的 L-asparaginase，使用基因工程技術製造的 L-asparaginase 的藥物副作用較少，而且比早期版本 L-asparaginase 更穩定。其中最著名的一種是 Erwinase。

後來開發 Pegylation of L-asparaginas (商品名 Oncaspar) 以增加穩定性並減少給藥頻率。目前 L-asparaginase 是治療 ALL 的標準成分，並與其他化療藥物聯合使用以改善治療效果。

其他含有 L-Asparaginase 的產品包括：

- Elspar : L-asparaginase 與 L-argininosuccinic acid 的組合
- Erwinase : L-asparaginase 基因重組
- Oncaspar : pegylated L-asparaginase

重要副作用，L-asparaginase 會引起嚴重的副作用，包括胰腺炎、過敏反應和凝血障礙。因此，它通常在密切的醫療監督下進行給藥。

在不同治療 protocols，加入使用 asparaginase，證實總存活率大大的提高。

Study	Overall survival	Regimen
1-DFCI 77-01.	71±9% vs. 31±11	ASNase vs. Non-ASNase regimen
2-Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP).	93.7% vs. 88.6%	With prolonged vs. without prolonged use of ASNase
3-Amylon et al.	71.3% vs. 57.8%	High-dose ASNase vs. lower-dose ASNase regimen

ASNase :Asparaginase Reference : DOI: 10.1016/j.htct.2019.07.010

GRAALL-2005 study

Study [↙]	N [↙]	Median age (range), y [↙]	Asparaginase dose/schedule [↙]	CR, % [↙]	Inductio n death, ↓ n (%) [↙]	OS, % [↙]	DFS/EFS, % [↙]
GRAALL-2005 J Clin Oncol, 36 (24) (2018), pp. 2514-2523 [↙]	787 [↙]	36.1 (IQR, 24.8 - 48.4) [↙]	EC-ASP, 6000 IU/m ² IV, × 1 dose on Days 20, 22, 24, 26, and 28 of Induction and of Intensified Induction; × 1 dose on Days 8, 10, 12, 18, 20, and 22 of Late Intensification [↙]	91.9 [↙]	44 (6) [↙]	5-y = 59 [↙]	5-y EFS = 52 [↙]

CR :complete response, OS :overall survival,

作用機轉

Asparaginase 將 L-asparagine 水解為氨和 L-aspartic acid，導致 asparagine 耗盡。白血病細胞尤其是淋巴母細胞，需要外源性 asparagine；正常細胞可以合成 asparagine。白血病細胞中的 asparagine 消耗導致蛋白質合成和細胞凋亡的抑制。Asparaginase 對 G1 期具有周期特異性。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中度致吐 (有 30-90% 的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：低度抑制。抗凝血酶 III 缺乏症導致栓塞、低纖維蛋白原血症(>10%，可能降低凝血因子五、七、八、九，而造成出血)、貧血(<1%)、白血球減少(<1%)、血小板減少(<1%)。會常規監測血中的凝血功能。

注意事項及常見副作用

- 注意事項及常見或嚴重副作用：
 1. 免疫系統：過敏反應(33-75%，包括發燒、紅疹、蕁麻疹、關節疼痛、低血壓、支氣管痙攣、呼吸費力。過敏性休克 15-35%)。
 2. 代謝及內分泌系統：高血糖 10% (糖耐量降低、糖尿病酮症酸中毒)、高尿酸(1-10%)、高血鉀(<1%)、高血脂(<1%)、閉經、高氨血症 (伴有代謝性腦病的臨床症狀)、高甘油三酯血症、低白蛋白血症、低膽固醇血症、血清澱粉酶升高。
 3. 胃腸道系統：噁心、嘔吐(50-60%)、腹絞痛(70%)、急性胰臟炎(15%)、口腔黏膜破損(1-10%)、喪失食慾。腹痛、急性胰腺炎、膽汁淤積、腹瀉、出血性胰腺炎、腸穿孔 (罕見)。噁心與嘔吐 (常見，但很少嚴重；可能繼發於血尿素氮升高和尿酸升高)。
 4. 肝臟系統：肝功能指數升高(>10%)。膽汁淤積性肝炎、肝功能衰竭、肝損傷、肝炎、肝腫大、肝毒性、血清 GOT、GPT 升高、血清鹼性磷酸酶升高、血清膽紅素升高、黃疸、脂肪肝。

5. 神經系統：嗜睡(>10%)、癲癇(>10%)。
6. 精神系統：焦慮不安(>10%)、憂鬱(>10%)、幻覺(>10%)。
7. 腎臟系統：氮血症(66%)、急性腎衰竭(<1%)。

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

- 腎功能調整
 - 不需要調整劑量
- 肝功能不全
 - 輕度至中度：不需要調整劑量
 - 禁用：ALT 或 AST > 最大正常值範圍 10 倍或 total bilirubin 大於最大正常值範圍(ULN)的 3 倍。
- 依藥物副作用調整劑量：用於成人
 - 過敏反應/超敏反應：嚴重反應時停藥。
 - 神經毒性（可逆性後腦病變症候群；PRES）：中斷治療；控制血壓並密切監測癲癇發作。
 - 胰腺炎：永久停止。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

副作用	處理
高氮血症：Asparaginase 可能會導致過量的氮生成。代謝性腦病變/症狀包括意識模糊、昏迷。	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2 級毒性：繼續治療。如果發生 3 級毒性，則將劑量減少 25%；當毒性 ≤ 2 級時恢復全劑量。如果發生 4 級毒性，則將劑量減少 50%；當毒性 ≤ 2 級時恢復全劑量

<p>超敏反應：治療期間可能會發生過敏反應，尤其是已知對其他類的 L-asparaginase 過敏的病人。反應通常發生在給藥後 30 至 60 分鐘（儘管也可能發生在該時間之後）。給藥期間應立即治療超敏反應。</p> <p>先前 asparaginase 過敏的危險因素；IV 給藥（與 IM 或 SUBQ 給藥相比）和較年輕也可能與超敏反應有關。</p> <p>對 Escherichia coli asparaginase 有過敏反應也可能對 asparaginase (Erwinia) 或 pegaspargase 有反應。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 如果無支氣管痙攣、低血壓、水腫或需要腸胃道處理。蕁麻疹可繼續給藥 ■ 如果出現喘息或其他症狀性支氣管痙攣或不伴蕁麻疹、血管性水腫、低血壓和/或危及生命的超敏反應，則停用 asparaginase。 ■ Densitization for L-asparaginase hypersensitivity. ■ Dexamethasone (2 mg/kg IV) and pheniramine hydrogen maleate (1 mg/kg IV) were administered 1 hour before each of the following L-asparaginase administrations. Subsequently, 0.1%, 1%, 5%, 10%, and the remaining 84% of the total dose of L-asparaginase (10,000 IU/m²) were each prepared in 240 mL 0.9% saline and infused over 4 hours (20 h in total). <p>Reference : J Pediatr Hematol Oncol. 2011 Jan;33(1):78</p>
<p>神經毒性：在接受 asparaginase 治療（與其他化療藥物聯合使用）的病人中觀察到可逆性後腦病變症候群；PRES。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ PRES 的症狀包括精神狀態改變、頭痛、高血壓、癲癇發作和/或視力障礙。
<p>腫瘤溶解症候群</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 必須採取適當措施預防腫瘤溶解症候群和隨後的高尿酸血症和尿酸性腎病。考慮抗高尿酸血症治療、水化和鹼化尿液。



副作用	處理
<p>高血糖症: asparaginase 可能導致高血糖症/葡萄糖不耐受（可能是不可逆的）；已觀察到糖尿病酮症酸</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 繼續治療無併發症的高血糖症。 ■ 如果高血糖需要胰島素治療，停用 asparaginase（和任何伴隨的皮質類固醇）直到血糖得到控制；以之前的劑量恢復給藥。

中毒病例。高血糖可能需要抗高血糖治療和/或停藥。	<ul style="list-style-type: none"> ■ 危及生命的高血糖症或需要緊急處理的毒性反應，停用 asparaginase (和皮質類固醇) 直到胰島素控制血糖；恢復 asparaginase，不用補上錯過的劑量。
--------------------------	---

副作用	處理
高三酸甘油血症：	<ul style="list-style-type: none"> ■ 如果三酸甘油酯值 < 1,000 mg/dL，繼續使用 asparaginase 但密切監測胰腺炎。 ■ 如果三酸甘油酯值 > 1,000 mg/dL，停用 asparaginase 並進行監測；在三酸甘油酯恢復到基準值後，以先前的劑量恢復治療。

副作用	處理
肝臟：膽汁淤積性肝炎、肝功能衰竭、肝損傷、肝炎、肝腫大、肝毒性、血清 GOT、GPT 升高、血清鹼性磷酸酶升高、血清膽紅素升高、黃疸、肝脂肪變性	<ul style="list-style-type: none"> ■ ALT 或 AST > 3-5 ULN：停止治療 ■ ALT/AST > 5 至 20 倍 ULN：延遲下一劑直至降至 < 3 倍 ULN。 ■ ALT/AST > 20 倍 ULN：如果 ALT 或 AST 需要 > 1 週才能恢復到 < 3 倍 ULN，則停止治療。 ■ Direct bilirubin < 3 mg/dL：繼續治療。 ■ Direct bilirubin 3.1 至 5 mg/dL：停用並在直接膽紅素 < 2 mg/dL 時恢復；考慮改用其他替代產品。 ■ Direct bilirubin > 5 mg/dL：停用 asparaginas；不要用其他 asparaginase 替代；不要補足錯過的劑量。
胰臟炎：降低 insulin 合成或引起胰臟細胞發炎。儘管 amylase 值正常，也可能發生胰臟炎，嚴重可致命。監測 blood glucose, amylase, lipase。	<ul style="list-style-type: none"> ■ 無症狀的澱粉酶或脂肪酶 > 3 倍 ULN 或僅影像檢查異常：繼續使用 asparaginase 並密切監測。 ■ 有症狀的澱粉酶或脂肪酶 > 3 倍 ULN：保持 asparaginase 直到澱粉酶或脂肪酶值穩定或下降。 ■ 有症狀性胰腺炎或臨床胰腺炎（澱粉酶或脂肪酶 > 3 倍 ULN 持續 > 3 天和/或發生胰腺假性囊腫）：永久停用 asparaginase。

--	--

➤ 凝血功能不全：可能發生凝血酶原時間(prothrombin time)、部分凝血活酶時間增加(partial thromboplastin time)和低纖維蛋白原血症(hypofibrinogenemia)；有腦血管血栓和出血的報導。有潛在凝血病的病人慎用。如果纖維蛋白原 <100mg/dL 或 ATIII <60%，應開始替代治療；如果無效，最好暫停 asparaginase 治療，只有在實驗室數值恢復正常後才可以恢復治療。

➤ Asparaginase 可以造成出血或血栓，有時可發生在治療後或幾周以後。出血主要原因是依賴 Vit-K 的凝血因子減少、fibrinogen 降低、降低血小板的凝集。造成靜脈血栓是 antithrombin III, proteins C and S 下降。大部份的血栓都發生於中樞神經系統 (CNS)。應監測凝血功能，一旦凝血功能異常，可預防式的投與 fresh frozen plasma 加上低劑量的 heparin 或給藥後投與低劑量 3-4 天的 heparin。監測 fibrinogen, INR, APTT。

副作用	處理
中樞神經系統：血栓：	<ul style="list-style-type: none"> ■ 血栓：實驗值異常但沒有臨床相關性的症狀:繼續治療。 ■ 發生 3 級毒性，則停止治療；如果有中樞神經 (CNS)症狀，等完全恢復後，以較低劑量和/或更長的劑量間隔恢復治療。 ■ 4 級毒性 :停止治療。
中樞神經系統：出血	<ul style="list-style-type: none"> ■ 出血：停止治療。 ■ 不要因異常實驗數值，但沒有臨床相關性的症狀而停止治療。 ■ 發生 3 級毒性，則停止治療；如果有中樞神經 (CNS)症狀，等完全恢復後，可以以較低劑量和/或更長的劑量間隔恢復治療。 ■ 4 級毒性 :停止治療。
非中樞神經系統: 血栓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 血栓：異常實驗數值，但沒有臨床相關性的情況下繼續治療。

	<ul style="list-style-type: none"> ■ 如果發生 3 級或 4 級毒性，停止治療直至急性毒性和臨床症狀緩解並且抗凝治療穩定。不要因沒有臨床相關性的異常實驗數值而停止治療。 ■ 對於靜脈血栓 (VTE) 的急性處理，如果預計會出現嚴重的血小板減少症 (血小板 $<50,000/\text{mm}^3$)，則考慮使用低分子肝素；嚴重血小板減少症解決後，在沒有相關禁忌症的情況下，考慮直接口服抗凝劑。對於危及生命的靜脈栓塞 (例如，中心靜脈血栓、中心肺栓塞)，考慮短期同時使用抗凝血酶濃縮物，直至臨床穩定並建立治療性抗凝血治療。建議將抗凝血酶濃縮物 (Antithrombin concentrate) 用於抗凝血酶 (Antithrombin) 值低於 50% 至 60% 的情況，建議補充目標為 80% 至 120%。對高風險事件 (例如，中心靜脈/竇血栓、肺栓塞、近端深靜脈血栓、動脈血栓) 暫時停止 asparaginase 治療；直到血栓事件穩定後，再恢復給藥。
非中樞神經系統:出血	<ul style="list-style-type: none"> ■ 如果發生 2 級出血並伴有低纖維蛋白原血症，停止治療直至出血 ≤ 1 級。 ■ 對於 3 級或 4 級出血，停止治療直至出血 ≤ 1 級，直至急性毒性和臨床症狀緩解並且以凝血劑替代療法穩定出血。

藥物交互作用：

- 沒有已知的顯著相互作用。

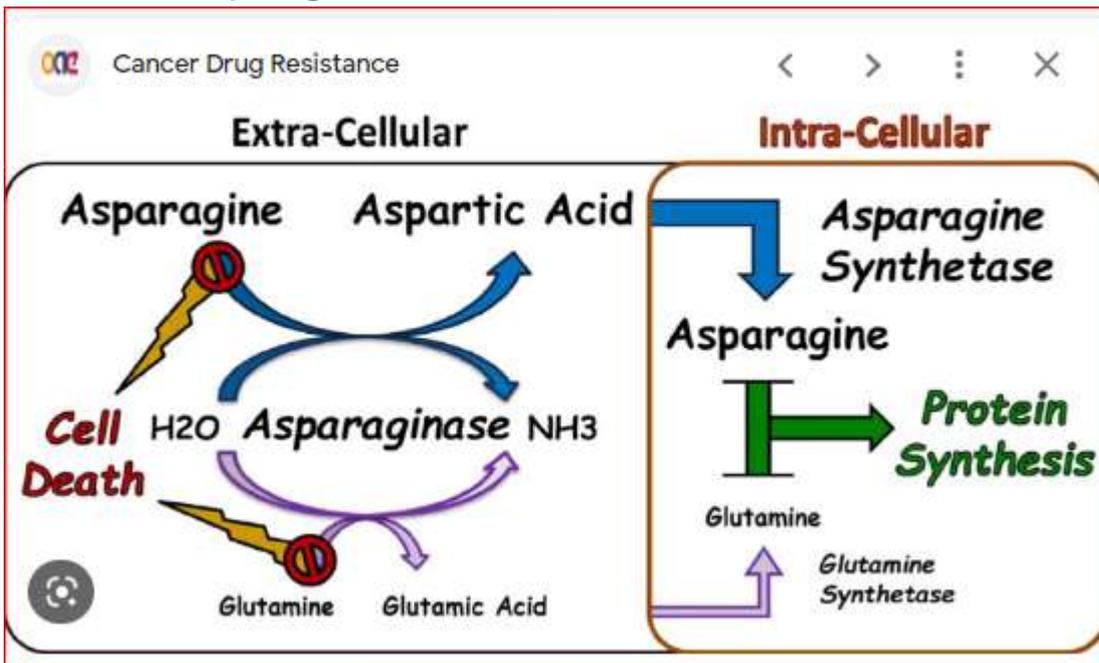
5. 臨床監測項目

- CBC 血液計數
- 澱粉酶、脂肪酶、三酸甘油酯、肝功能 (基礎值和治療期間至少每週一次)、凝血參數 (基礎值、每次注射前、治療期間和治療後定期)、血糖 (依臨床需要)、腎功能、尿酸。
- 考慮在 asparaginase 治療過程中每週監測抗凝血酶 (antithrombin) 值。

- 給藥期間監測生命徵兆。給藥後監測過敏反應。監測胰腺炎的徵兆/症狀（如腹痛）、精神狀態改變或代謝性腦病（如意識模糊、昏迷、昏迷）、可逆性後腦病變症候群、癲癇發作活動、血栓事件和腫瘤溶解症候群。
- 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。

6.機轉 (附圖與 reference)

Asparaginase 將 L-asparagine 水解為氨和 L-aspartic acid，導致 asparagine 耗盡。白血病細胞，尤其是淋巴母細胞，需要外源性 asparagine；正常細胞可以合成 asparagine。白血病細胞中的 asparagine 消耗導致蛋白質合成和細胞凋亡的抑制。Asparaginase 對 G1 期具有周期特異性。



Cancer Drug Resist 2019;2:242-55.

藥師小叮嚀

1. 觀察在輸注時，是否有皮膚或其他過敏反應。
2. 此藥不會影響血球。但可能發生出血或血栓。如有意識改變，或四肢紅腫熱痛，請告知醫護人員。
3. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，故在服藥期間至停藥後，病人應採取有效的避孕措施並避免哺乳。
4. 有中度的致吐性，建議可搭配使用止吐藥物，以減緩噁心、嘔吐所帶來不舒服的感覺。
5. 若出現第 3/4 級的副作用即表示病人需要安排入院接受後續治療。
6. 腫瘤溶解症候群：由於該藥物對於腫瘤毒殺的效果良好，造成大量惡性細胞壞死，代謝過程中可能會導致急性腎功能衰竭，嚴重的話甚至會危及性命。好發於開始治療的第一個週期，預防方式可以透過維持每日適當的輸液、監控血中鉀離子(K)和尿酸(uric acid)濃度。
7. 臨床監測：CBC 血液計數、澱粉酶、脂肪酶、三酸甘油酯、肝功能（基礎值和治療期間至少每週一次）、凝血參數（基礎值、每次注射前、治療期間和治療後定期）、血糖（依臨床需要）、腎功能、尿酸。
8. 給藥期間監測生命徵兆。給藥後監測過敏反應。監測胰腺炎的徵兆/症狀（如腹痛）、精神狀態改變或代謝性腦病變（如意識模糊、昏迷、昏迷）、可逆性後腦病變症候群、癲癇發作活動、血栓事件和腫瘤溶解症候群。