

ARRANON®

注射劑

Nelarabine

250mg/50ml/vial

專業人員版 | 方麗華師撰寫

常見適應症 (於 2014 年 4 月 FDA 允許上市)

藥物發展歷史：

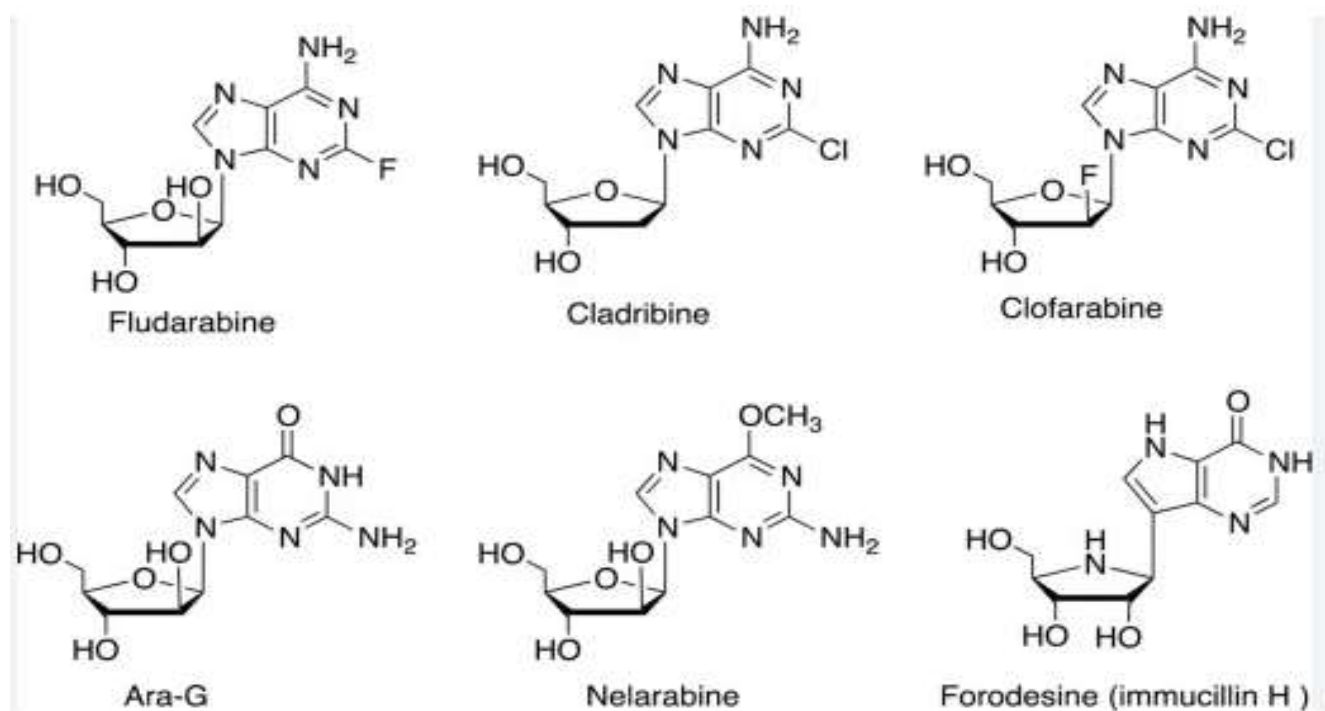
Nelarabine 是 ARA-G 的前驅藥，用於治療 T 細胞性急性淋巴細胞性白血病(T-ALL)和 T 細胞性淋巴細胞性淋巴瘤(T-LBL)的化療藥物。這種藥物是一種嘌呤類似物，會干擾 DNA 的合成和功能，導致細胞死亡。

Nelarabine 的發展歷史可以追溯到幾十年前：

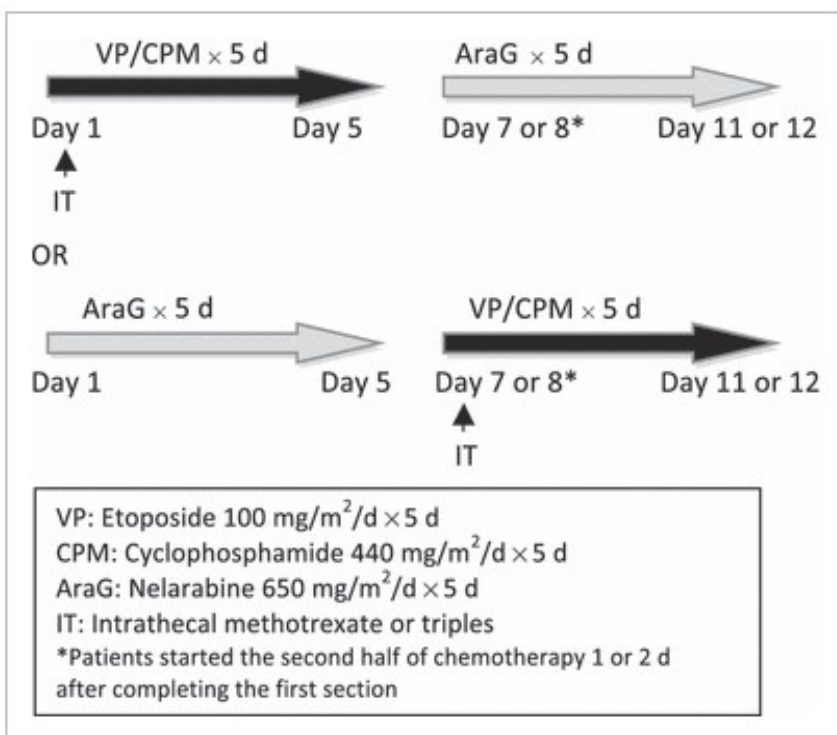
1970--1980 年代：開始開發用於治療各種惡性腫瘤的嘌呤類似物 (結構式類似于 Fludarabine, clofarabine, cladribine)，此類行藥物對淋巴球都有很強殺傷力，常用于淋巴瘤有關的疾病。在此期間，合成了 Ara-G (9-β-D-arabinofuranosylguanine-阿拉伯糖苷鳥苷)，也就是 nelarabine 的活性代謝物，被認為是一種有潛力的抗白血病藥物，特別是淋巴白血病。

1990 年代：由於 nelarabine (也被稱為 506U78) 能夠更有效地轉成 Ara-G，所以進行了其開發。前臨床試驗在 T 細胞性癌症細胞中顯示出療效，並開始了首次人體臨床試驗。

2006 年：Nelarabine 商品稱 Arranon 被 FDA 批准用於治療至少接受過兩種化療方案治療無效或復發的 T-ALL 和 T-LBL 病人。接受 Nelarabine 單一治療，兒童和成人的中位總生存期分別為 13.1 週和 20.6 週。1 年生存期為 14% 和 28%。Nelarabine 的毒性一般可以接受，但部分病人可能發生嚴重神經不良事件而限制其治療。



US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Nelarabine (Arranon) for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lympho ma Oncologist . 2008 Jun;13(6):709-14.	Two phase II trials, Pts : pediatric 39, adult 28 first or subsequent relapse and/or were refractory to first-line therapy.	CR : 13% (pediatric) CR with incomplete hematologic or bone marrow recovery (CR*) : (23%) Adult : 28 pts CR : 18% CR+CR* : 21%. ADR : Neurologic toxicity was dose limiting for both pediatric and adult patients.	Nelarabine in the pediatric and adult studies were 650 mg/m ² for 5 days and 1,500 mg/m ² i.v. on days 1, 3, and 5, repeated every 21 days.



Salvage therapy with nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed/refractory paediatric T-cell lymphoblastic leukaemia and lymphoma. Follow by stem cell transplantation

Br J Haematol . 2010 Aug;150(3):345-51.

➤ CR: complete remission

作用機轉

Nelarabine 是 ara-G 的前驅藥物，被 adenosine deaminase 去甲基化為 ara-G，然後轉化為 ara-GTP。Ara-GTP 摻入到白血病母細胞的 DNA 中，導致 DNA 合成受到抑制並誘導細胞凋亡。Ara-GTP 會高濃度積累在 T 細胞中，這與臨床反應相關。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：微致吐風險 (< 10%)
- 抑制血球生長程度：重度至極重度抑制。貧血 (95% 至 99% ; 兒童和青少年，3 級：45% ; 成人，3 級：20% ; ≥4 級：10% 至 14%)，嗜中性球減少症 (兒童和青少年：94% ; 成人：81% ; 3 級：14% 至 17%，兒童和青少年，≥4 級：62%，成人，≥4 級：49%)，血小板減少症 (86% 至 88% ; 成人 3

級：37%；兒童和青少年，3 級：27%；≥4 年級：32%；成人，≥4 年級：22%），淋巴細胞減少（兒童和青少年：38%；3 級：14%；≥4 級：7%），嗜中性球減少發燒（成人：12%，3 級：9%；成人，≥4 級：1%），出血點（成人：12%；3 級：2%）

注意事項及常見副作用

- 常見副作用為血球抑制、神經毒性。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 心臟血管方面副作用：周邊水腫（成人：15%）、水腫（成人：11%）、低血壓（成人：8%）、竇性心跳過速（成人：8%）、胸痛（成人：5%）
 2. 肝臟系統：血清轉氨酶升高（GOT, GPT 兒童和青少年：12%）、血清膽紅素升高（兒童和青少年：10%）、血清門冬氨酸轉氨酶升高（GOT 成人：6%）：
 3. 中樞神經方面副作用：疲勞（成人：50%）、嗜睡（成人：23%；兒童和青少年：7%）、頭暈（成人：21%）、感覺遲鈍（成人：17%；兒童和青少年：6%）、頭痛（15%至 17%）、刺痛感（成人：15%；兒童和青少年：4%）、周邊感覺神經病變（6%至 13%；兒童和青少年，3 級：6%）、共濟失調（成人：9%；兒童和青少年：2%）、混亂（成人：8%）、肌無力（成人：8%）、肌肉強直（兒童和青少年，3 級：1%）、發冷（成人：8%）、失眠（成人：7%）、周邊運動神經病變（4%至 7%；3 級：1%至 2%）、步態異常（成人：6%）、憂鬱（成人：6%）、意識障礙（成人：6%）、癲癇發作（兒童和青少年：6%；成人，3 級：1%）、非心臟性胸痛（成人：5%）、健忘（成人：3%）、平衡受損（成人：2%）、異常感覺症狀（1%至 2%）、灼熱感（成人：1%）、腦神經麻痺（第三和第六對腦神經，兒童和青少年：1%）、昏迷（成人，4 級：1%）、注意力障礙（成人：1%）、語言障礙（1%）、腦病變（兒童和青少年，4 級：1%）、腦水腫（兒童和青少年：1%）、顱內出血（成人，4 級：1%）、腦白質病變（成人，4 級：1%）、精神狀態變化（兒童和青少年：1%）、神經麻痺（成人：1%）、癱瘓（兒童和青少年：1%）、神經痛（成人：1%）

4. 代謝及內分泌方面副作用：血清鉀降低（兒童和青少年：11%）、血清白蛋白降低（兒童和青少年：10%）、血清鈣降低（兒童和青少年：8%）、脫水（成人：7%）、血糖降低（兒童和青少年：6%）、血清鎂降低（兒童和青少年：6%）、高血糖（成人：6%）
5. 消化系統：噁心（成人：41%）、腹瀉（成人：22%）、嘔吐（成人：22%；兒童和青少年：10%）、便秘（成人：21%）、腹痛（成人：9%）、食慾不振（成人：9%）、口腔炎（成人：8%；3級：1%）、腹脹（成人：6%）、味覺異常（成人：3%）
6. 感染：感染（5%至9%）
7. 神經肌肉骨骼系統：關節痛（成人：9%）、背痛（成人：8%）、肢體疼痛（成人：7%）、顫抖（4%至5%）
8. 眼科：視力模糊（成人：4%）、眼球震顫
9. 腎臟：血清肌酐升高（兒童和青少年：6%）
10. 呼吸系統：胸腔積液（成人：10%）、鼻出血（成人：8%）、肺炎（成人：8%）、努力呼吸困難（成人：7%）、鼻竇炎（成人：7%）、喘息（成人：5%）、鼻竇頭痛（成人：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：

CrCl $\geq$ 50 mL/minute: 無需調整

CrCl < 50 mL/minute: 沒有資料。

- 肝功能不全：無需調整。
- 依據臨床調整：

治療中	調整劑量
神經毒性 ≥ 2 級	➤ 停止治療
血液毒性或其他非神經毒性	➤ 考慮治療延後。

警告/注意事項與不良反應有關的處理



副作用	處理
骨髓抑制：淋巴細胞減少症、血小板減少症、貧血和嗜中性球減少症（包括嗜中性球減少性發燒）與 Nelarabine 治療有關。	定期監測血球細胞計數。
中樞神經系統抑制：Nelarabine 可能會在治療期間和治療後幾天引起嗜睡，這可能會損害身體或智力。	➤ 必須警告病人執行需要精神警覺性的任務（例如，操作機器或駕駛）。
神經毒性：[美國黑框警告]：已報告嚴重的神經毒性，包括精神狀態改變、嚴重嗜睡、癲癇發作和周邊神經病變（從麻木和感覺異常到運動無力和癱瘓）。	➤ 在治療期間經常監測神經毒性的症狀；如果 ≥ 2 級則停止。也有與 Guillain-Barré 症候群外觀相似的脫髓鞘和上行周圍神經病變相關的不良反應的報導。治療停止後，神經系統毒性可能無法完全恢復到基礎水平。神經毒性的常見症狀包括嗜睡、頭痛、感覺異常、感覺遲鈍、頭暈、神經病變（感覺和運動）、小腦功能紊亂、震顫，以及在嚴重情況下發生昏迷、癲癇持續狀態、顱脊髓脫髓鞘和上行性神經病變。

	從第一次輸注開始出現症狀的中位時間通常為 5 至 8 天 (範圍：1 至 269 天)，中位持續時間為 2 至 6 天 (範圍：1 至 393 天)。每次治療期間和治療後至少 24 小時密切監測神經毒性。同時或過去進行鞘內化療或既往顱脊髓放療病人的神經毒性風險可能增加。
腫瘤溶解症候群：腫瘤溶解症候群 (TLS) 可能是白血病治療的結果。可能導致危及生命的急性腎功能衰竭。	➤ 確保在治療前和治療期間充分補充水份，以預防高尿酸血症和腫瘤溶解症候群；考慮預防性抗高尿酸血症治療。密切監視。
與疾病相關的問題： • 肝損傷：密切監測毒性。嚴重肝功能障礙的不良反應風險可能更高。 • 腎功能損害：密切監測毒性。 Ara-G 清除率可能會隨著腎功能不全而降低，並且在中度至重度受損的病人中不良反應的風險可能更高。如嚴重感染。	➤

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。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

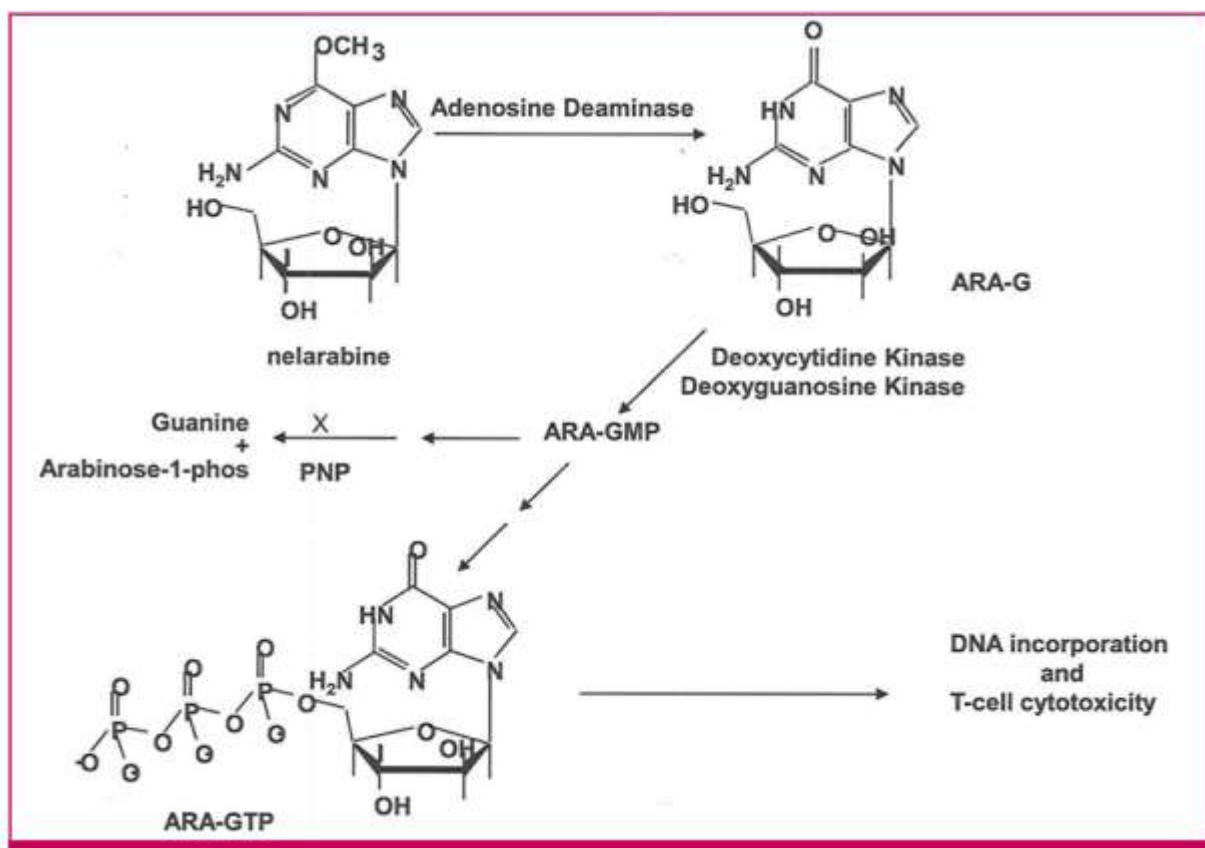
臨床監測項目

- 全血細胞計數及、肝腎功能。
- 在治療開始前驗證妊娠狀態 (在有生育能力的女性中)。密切監測神經毒性 (嚴重嗜睡、癲癇發作、周邊神經病變、意識模糊、共濟失調、感

覺異常、感覺減退、昏迷或顱脊髓脫髓鞘)，尤其是在每次治療期間和治療後至少 24 小時內；監測腫瘤溶解症候群；監測水合(hydration)狀態。

- 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



Nelarabine 是一種水溶性前驅藥，通過 adenosine deaminase 去甲基化為 9-β-D-arabinofuranosylguanine (ARA-G) (圖 1) Nelarabine 10 倍於 ARA-G 溶解度。作為一種細胞毒劑並抑制 DNA 合成。Nelarabine 屬 purine nucleoside analogues (嘌呤核苷類似物)類有高度免疫抑制和抗腫瘤活性。該類別的其他成員包括 fludarabine, clofarabine and

cladribine。給藥後，Nelarabine 在血液中被 adenosine deaminase 迅速脫甲氧基化為 ARA-G，由核苷轉運蛋白轉運到細胞中。一旦進入細胞，ARA-G 磷酸化並轉化為活性 5'-三磷酸 ARA-GTP。ARA-GTP 摻入白血病母細胞 DNA，導致 DNA 合成受到抑制並誘導細胞凋亡。其他作用機制包括抑制 RNA 合成和核糖核苷酸還原酶抑制(ribonucleotide reductase inhibition.)。ARA-G 被認為對 T 淋巴母細胞的毒性高於其他母細胞。由於 ARA-GTP 在 T 細胞中的積累增加以及 增加 ARA-GTP 從 B 細胞排除。
(Belg J Hematol 2011;2:70-4)

藥師小叮嚀

1. 此藥可能會減低您的免疫力，若有以下症狀請立即通知您的醫師，或前往就醫：
 - 發燒。冒冷汗或冷顫。
 - 持續咳嗽或呼吸困難。胸悶、胸痛。
 - 胃絞痛、胃部不適。
 - 其他感染相關徵兆。
 - 嘴唇腫脹、皮膚起紅疹。
2. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
3. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於治療期間至停藥後 3 個月，應採有效避孕措施。
4. 婦女使用此藥時不可以哺乳。
5. 因為會造成淋巴細胞的減少，會有(停藥後一年內)長時間免疫不全。會有較高的機會被感染，避開感冒的人，盡量避免受傷與生病，並請經常洗手保持好的衛生習慣。
6. 如有神經方面的毒性，請連絡臨床醫護人員。
 - 如周邊感覺神經病變、神經疼痛、混亂、肌無力、發冷、失眠。
 - 周邊運動神經病變、步態異常、肌肉強直、肌肉無力。
 - 憂鬱、意識障礙、癲癇發作、異常感覺症狀、腦神經麻痺、昏迷、語言障礙、腦病變、顱內出血、精神狀態變化、神經麻痺、癱瘓。
7. 副作用等級3/4級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
8. 治療期間不可施打活性疫苗，且施打疫苗前須向您的醫師確認時程與合宜性。
9. 臨床監測項目：全血球計數、肝腎功能、神經毒性症狀。保持身體足夠的溶液水分狀態與觀察足夠的尿量。