

NINLARO®
免瘤諾膠囊

Ixazomib

4mg; 3mg; 2.3mg/capsule

專業人員版 | 洪維宏藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2015 年 FDA 允許上市)

- 治療成人多發性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM) · 並至少用過一線的治療方式。(2015年)

US FDA 適應症	治療角色	試驗設計	試驗結果	用法劑量
Multiple myeloma	Relapsed/ Refractory	Randomized control trial, double blind, phase 3 Ixazomib/lenalidomide /dexamethasone(Ixazomib group) vs lenalidomide/dexamethasone(Placebo group) NEJM 374.17 (2016): 1621-1634.	Ixazomib(N=360) vs Placebo(N=362) ORR 78% vs 72%, p=0.04 VGPR+: 48% vs 39%, p=0.01 mPFS(Months): 20.6 vs 14.7, p=0.01 Common grade 3/4 AE: Thrombocytopenia	口服Ixazomib 4mg在第1,8,15天, 1週期為28天。持續直到疾病惡化或副作用無法耐受。

* mPFS: medium progression free survival; ORR: overall response rate; VGPR+: Very good partial response or better; AE: Adverse events

作用機轉

標靶藥物。為一種蛋白酶體 (proteasome) 抑制劑。細胞中即將被分解的蛋白質被標記後，會藉由蛋白酶體加以清除。Ixazomib 口服後水解成的活性代謝物可逆性抑制此蛋白酶體的作用，而阻斷細胞訊息傳遞路徑，因此達到抑制腫瘤細胞生長，誘使細胞凋亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐 (有10-30% 的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度:中度抑制
 - 血小板減少(78% ; 3-4級: 26%)，血小板低點約出現在第14-21天之間
 - 白血球減少(67% ; 3-4級: 26%)

注意事項及常見副作用

- 心血管方面副作用: 周邊水腫(25%)
- 皮膚方面副作用: 皮疹(19%)
- 胃腸方面副作用：便秘(34%)、腹瀉(42%)、噁心(26%)、嘔吐(22%)。
- 神經系統副作用：末梢神經病變(28% ; 3級: 2%)。
- 骨骼肌肉方面副作用：背痛(21%)。
- 呼吸系統副作用：上呼吸道感染(19%)。
- 其他副作用: 眼睛疾病(26%)。

註：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。

註：藥物副作用的記錄，是將用藥這段時間所有發生副作用都算是此藥的副作用。本藥的使用時間長達多年以上，因此受收載的藥物不良反應，就顯得很多。是否真是此藥所引發的副作用，未必有因果關係。有一些則未知，有些則與本身疾病有關

劑量調整

- 常用劑量：口服Ixazomib 4mg在第1,8,15天，1週期為28天。
- 腎功能不全劑量調整：
 - 開始治療前腎功能不全者：
 - ✓ CrCl <30 mL/minute: 降低起始劑量至3mg
 - ✓ ESRD requiring dialysis: 降低起始劑量至3mg，因Ixazomib無法被透析，因此不需考量進行透析的時間點。
 - 治療後發生腎功能惡化者: 3-4級副作用發生，須暫停Ixazomib直到副作用降回1級。若確定為Ixazomib之副作用，重新開始時需調降一階劑量。
- 肝功能不全劑量調整
 - 輕度肝功能不全者(bilirubin \leq 1 times ULN and AST >ULN or bilirubin >1 to 1.5 times ULN): 無須劑量調整。
 - 中/重度肝功能不全者(bilirubin >1.5 to 3 times ULN/bilirubin >3 times ULN): 降低起始劑量至3mg
 - 治療後發生肝功能不全者:
3-4級副作用發生，須暫停Ixazomib直到副作用降回1級。若確定為Ixazomib之副作用，重新開始時需調降一階劑量。
- 劑量調整方式

起始劑量	4mg
第一階調降劑量	3mg
第二階調降劑量	2.3mg
若2.3mg仍無法耐受	停止Ixazomib

警告/注意事項與不良反應有關的處理

毒性	症狀	處置	
骨髓	絕對嗜中性白血球數 $\leq 500/\text{mm}^3$	第一次發生	暫停Ixazomib/Lenalidomide，考慮使用白血球生成素。待絕對嗜中性白血球數 $> 500/\text{mm}^3$ 後，Lenalidomide調降一階劑量，Ixazomib維持原劑量，重新開始治療。

		第二次發生	暫停Ixazomib/Lenalidomide，考慮使用白血球生成素。待絕對嗜中性白血球數 $>500/\text{mm}^3$ 後，Lenalidomide維持第一次調降之劑量，Ixazomib調降一階劑量，重新開始治療。	
		再次發生	再度調降一階Lenalidomide及Ixazomib劑量	
	血小板 $\leq 30,000/\text{mm}^3$	第一次發生	暫停Ixazomib/Lenalidomide，待血小板 $>30,000/\text{mm}^3$ 後，Lenalidomide調降一階劑量，Ixazomib維持原劑量，重新開始治療。	
		第二次發生	暫停Ixazomib/Lenalidomide，待血小板 $>30,000/\text{mm}^3$ 後，Lenalidomide維持第一次調降之劑量，Ixazomib調降一階劑量，重新開始治療。	
		再次發生	再度調降一階Lenalidomide及Ixazomib劑量	
	皮膚	2-3級皮疹	第一次發生	暫停Lenalidomide，待副作用降回1級後，Lenalidomide調降一階劑量，Ixazomib維持原劑量，重新開始治療。
			第二次發生	暫停Ixazomib/Lenalidomide，待副作用降回1級後，Lenalidomide維持第一次調降之劑量，Ixazomib調降一階劑量，重新開始治療。
			再次發生	再度調降一階Lenalidomide及Ixazomib劑量
4級皮疹		停用整個治療		
神經	1-2級末梢神經病變	暫停Ixazomib，待副作用降回1級後，Ixazomib維持原劑量，重新開始治療。		
	2(伴隨疼痛)-3級末梢神經病變	暫停Ixazomib，待副作用降回1級後，Ixazomib調降一階劑量，重新開始治療。		
	4級末梢神經病變	停用整個治療		

胃腸道	胃腸道副作用含括: 便秘、腹瀉、噁心、嘔吐等。		
	1-2級	不須停藥。密切監測及症狀治療。處理方法，攝取足夠的水份與補充電解質，必要時給予止吐藥或止瀉藥。	
	3-4級	3級以上暫停Ixazomib至副作用降至1級或緩解，重新開始時須降低一階劑量。	
肝臟	肝功能異常 急性肝衰竭	建議在肝功能不全或患有肝炎者密集監測肝功能相關指數 (AST,ALT,bilirubin等)，如發生AST,ALT,bilirubin升高之情形，考慮先停藥。並按照上方建議做劑量調整。	
其他系統	周邊水腫	1-2級	約1/4的人會發生，使用支持性療法，並排除其他可能造成周邊水腫的原因。
		3-4級	需要調降Ixazomib或Dexamethasone之劑量。
	帶狀皰疹	需注意病人處於免疫低下，尤其需注意帶狀皰疹感染。可考慮預防性給予Acyclovir。	

➤ NCI CTCAE v5.0 :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	< LLN to 1500 / μ L	1000-1500 / μ L	500-1000 / μ L	< 500 / μ L
Thrombocytopenia	< LLN to 75 k/ μ L	50-75 k/ μ L	25-50 k/ μ L	< 25 k/ μ L
Peripheral sensory neuropathy	無症狀；喪失深層肌腱反射	中度症狀；限制獨立生活功能活動 (eg., 家事、出門)	嚴重症狀；限制自我照護能力 (eg., 吃飯)	危及性命；急需介入處置

Constipation	偶有症狀； 偶爾需軟便劑	持續症狀，需常態使用軟便劑； 限制獨立生活功能活動	阻塞而需人工挖除疏通/挖除； 限制自我照護能力	危及性命；急需介入處置
Diarrhea	排便次數較平常增加 < 4次/day；造口滲出物略增	排便次數較平常增加4-6次/day；造口滲出物中度增加	排便次數較平常增加 ≥ 7次/day；失禁；造口滲出物大增；影響日常自我照護能力	危及性命；急需介入處置
Vomiting	24小時內1-2次發作（間隔5分鐘）	24小時內3-5次發作（間隔5分鐘）	24小時內 ≥ 6次發作（間隔5分鐘）	危及性命；急需介入處置
Urticaria	< 10 % BSA；僅需局部外用藥	10-30 % BSA；需口服用藥	> 30 % BSA；需IV藥物處置	
Skin and subcutaneous tissue disorders	無症狀或症狀輕微；僅需觀察	中度症狀；僅局部或淺程；影響獨立生活功能活動	嚴重或明顯需要藥物介入，但並未危及生命；導致住院或延長住院；限制日常自我照護能力	危及性命；急需介入處置
Chronic kidney disease	eGFR < LLN-60ml/min/1.73m ² or Proteinuria ² +; urine protein/Cr > 0.5	CrCL or eGFR 59-30ml/min/1.73m ²	CrCL or eGFR 59-30ml/min/1.73m ²	CrCL or eGFR < 15ml/min/1.73m ² 需洗腎或移植

藥物交互作用

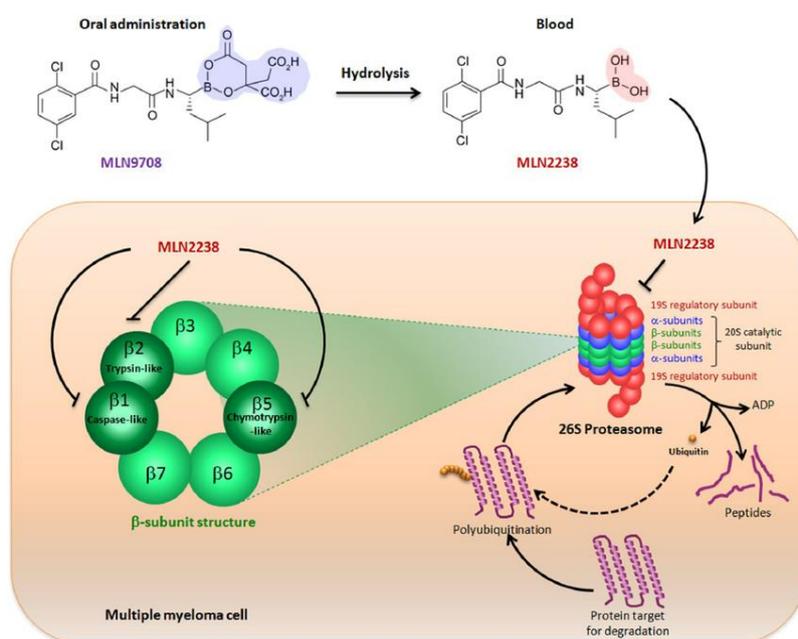
- Substrate of P-glycoprotein/ABCB1
- 詳細藥物交互作用請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

臨床監測項目

- 全血球計數Complete Blood Count及白血球分類Differential Count
- 血小板 (至少每個月測一次，前3個週期建議更頻繁監測)
- 腎功能、肝功能
- 注意周邊水腫及周邊神經病變相關症狀
- 注意腸胃道副作用及皮膚方面副作用
- 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) 抗體。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

Ixazomib (MLN9708) administered orally as a capsule is rapidly absorbed and hydrolyzed to the biologically active form (MLN2238) when it comes in contact with aqueous plasma. Ixazomib blocks protein degradation by inhibiting the 20S catalytic subunit of the 26S proteasome. More specifically, at lower concentrations, MLN2238 inhibits the β 5 chymotrypsin-like



subunit, which cleaves proteins after hydrophobic residues. At high concentrations, MLN2238 inhibits the β 1 caspase-like subunit and β 2 trypsin-like subunit, which cleave proteins after acidic and basic residues, respectively.

ixazomib: Potential in the treatment of multiple myeloma. Drug Design, Development and Therapy. 10. 217. 10.2147/DDDT.S93602.

藥師小叮嚀

1. Ixazomib為每週服用一次，吃三週休息一週。請依照指示時間規律服藥，服藥時須空腹，至少餐前1小時或餐後2小時。整顆吞服不可咬破、咀嚼或將膠囊打開。
2. 若忘記服藥，想起來的時間在原服藥時間算起的第四天內，可以補服，請勿在下次吃雙倍劑量。若發生嘔吐情形，也不需要補服藥品，直接服用下一次的劑量即可。
3. 若您有同時在服用其他藥物，請告知藥師及醫師，為您的用藥做評估。
4. 使用Ixazomib前需檢測是否懷孕，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90天，應採有效避孕措施並避免哺乳。
5. 副作用等級3/4級表示該副作用需要入院接受治療
6. 臨床監測項目含括全血球計數、血小板、腎功能、肝功能，並注意是否有周邊水腫、末梢神經病變、腸胃道、皮膚方面副作用。