

常見適應症 (於 2014 年 4 月 FDA 允許上市)

➤ 卡斯爾曼氏病 (Castleman's disease)

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Multicentric Castleman's disease (MCD), HIV negative, HHV-8 negative.	NCT01024036, phase II RCT. 79 pts. (2:1) (siltuximab vs placebo) Ref: Lancet Oncol. 2014 Aug;15(9):966-74.	Median f/u: 422 days. Durable tumor and symptomatic response: 34% (1 complete and 17 partial) vs 0%. * Tumor response: 38% vs 4% * mDOR: 383 days.	1. Siltuximab 11 mg/kg IV infusion for 1 hour Q3W. 2. Placebo.

- f/u: following-up period; HHV: human herpesvirus; HIV: human immunodeficiency virus; mDOR: median duration of response; pts: patients.
"*" denotes statistically significant.

作用機轉

作用於人類白介素 6 (Interleukin-6, IL-6) 之單株抗體，能透過結合 IL-6 抑制其活性，進而降低卡斯爾曼氏病相關的過度發炎反應。

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：血小板低下 (15% ; 3~4 級 : 4%)、白血球減少 (13% ; 3~4 級 : 4%)、貧血 (9% ; 3~4 級 : 4%)

注意事項及常見副作用

- 常見副作用為皮膚癢、紅疹、體重增加、高尿酸血症、上呼吸道感染。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 心臟血管方面副作用：水腫 (26% ; 3~4 級 : 2%)、低血壓 (4% ; 3~4 級 : 2%)。
 2. 皮膚方面副作用：搔癢 (28% ; 3~4 級 : 2%)、色素沉澱 (4%)、濕疹 (4%)、乾癬 (4%)、皮膚乾燥 (4%)。
 3. 中樞神經方面副作用：頭痛 (8%)、食慾降低 (4%)。
 4. 代謝及內分泌方面副作用：體重增加 (19% ; 3~4 級 : 2%)、高尿酸血症 (11% ; 3~4 級 : 2%)、高血糖 (8%)、高膽固醇血症 (4%)、脫水 (4% ; 3~4 級 : 2%)。
 5. 腸胃道方面副作用：腹脹或腹絞痛 (12%)、噁心感 (9% ; 3~4 級 : 2%)、便秘 (8%)、咽喉疼痛 (8%)。
 6. 免疫方面副作用：上呼吸道感染 (26% ; 3~4 級 : 2%)、下呼吸道感染 (8% ; 3~4 級 : 4%)、過敏或輸注反應 (4.9%)。
 7. 腎臟方面副作用：腎功能不全 (8%)。

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：

無調整相關建議。藥物動力學研究顯示，在腎功能較差 (creatinine clearance 90-15 mL/min) 組別與正常腎功能 (creatinine clearance $\geq$ 90 mL/min) 組別的 siltuximab clearance 並無顯著差異；而末期腎病變的病人則無相關資料。

- 肝功能不全調整：
無調整相關建議。藥物動力學研究顯示，在 Child-Pugh Class A 或 B 的病人兩組的藥物排除速率 (siltuximab clearance) 並無顯著差異；然而在 Child-Pugh Class C 病人上則尚未被研究。

- 依據血液學檢驗異常調整：

初次血液學檢驗異常	調整劑量
$ANC \leq 1.0 \times 10^9 /L$	➤ 待 ANC 恢復至 $1.0 \times 10^9 /L$ 以上再給藥。
$Plt \leq 75 \times 10^9 /L$	➤ 待 Plt 恢復至 $75 \times 10^9 /L$ 以上再給藥。 ➤ 若為 siltuximab 治療期間異常，則待 Plt 恢復至 $50 \times 10^9 /L$ 以上再給藥。
$Hb > 17 \text{ g/dL}$	➤ 待 Hb 恢復至 17 g/dL 以下再給藥。

ANC: absolute neutrophil count; Hb: hemoglobin; Plt: platelet.

注：siltuximab 對於治療前有貧血的病人，有 61% 病人其 Hb 能達到 1.5 g/dL 以上的上升，因此仿單列有上限建議。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 針對副作用的劑量調整：
Ruxolitinib 最常見的副作用為貧血與血小板低下，其中又以血小板低下影響針對副作用的處理：

副作用	處理
嚴重感染	➤ 感染期間暫停用藥，待痊癒後再開始給藥。
嚴重過敏反應、輸注相關反應、cytokine release syndrome	➤ 永久停藥

➤ 對胎兒的影響：

為 category C。Siltuximab 目前尚未研究於懷孕婦女上。由於資料不全，仿單仍建議懷孕期間禁用此藥，若有生產計畫則須停藥 3 個月以上，期限前都必須做好避孕措施。

動物研究顯示 siltuximab 並無致畸胎性，也不會對母體造成額外毒性，但會降低母體與胎兒體中免疫蛋白的濃度。

➤ 對哺乳的影響：

Siltuximab 目前尚未研究於人類乳汁上。由於資料不全，且大多抗體有藉由乳汁分泌給嬰兒之情形，因此仿單建議用藥期間禁止哺乳。

藥物交互作用

➤ 目前尚未有 siltuximab 的藥物交互作用研究。

➤ 然學理上 siltuximab 對 IL-6 的抑制，會造成 CYP450 酵素的活性回升，可能使主要經 CYP450 酵素代謝的藥物濃度降低。開始用藥或停藥期間，須密切注意受 CYP450 酵素影響之藥物反應，特別是治療區間 (Therapeutic window) 狹窄的藥物，如 cyclosporine、warfarin 等。

臨床監測項目

➤ CBC (ANC、Plt、Hb)、CRP。

➤ 皮膚相關副作用、過敏或輸注相關反應。

機轉

- Siltuximab 為人類 interleukin-6(IL-6)的單株抗體，能有效與其結合，並避免其與 IL-6 受體結合後引發的 JAK-STAT 訊息傳遞。這條訊息傳遞路徑能促進 B 細胞的增生，而 MCD 病人的 IL-6 的表現量與全身性症狀的嚴重程度高度正相關，因此抑制 IL-6 的相關訊號能有效控制 MCD。

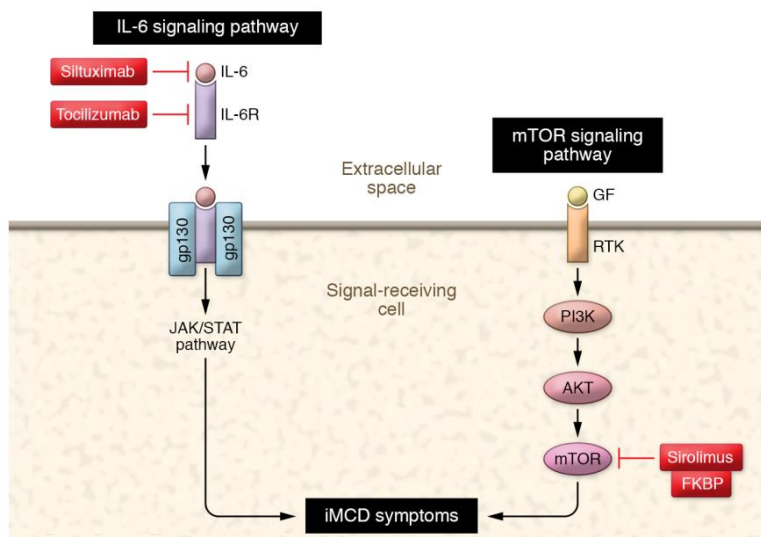


Figure 1. Inhibition of the IL-6 and mTOR pathways in iMCD influences symptoms.

Reference: J Clin Invest. 2019;129(10):4086-4088.

References :

1. Product Information: SYLVANT(R) intravenous injection, siltuximab intravenous injection. Janssen Biotech Inc (per FDA), Horsham, PA, 2018.
2. van Rhee, F. et al. Siltuximab for multicentric Castleman' s disease: a randomised, double- blind, placebo- controlled trial. *Lancet Oncology*. 15, 966–974 (2014).
3. van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2018;132(20):2115-2124. doi:10.1182/blood-2018-07-862334
4. Stern RM, Berliner N. Targeting the mTOR pathway in idiopathic multicentric Castleman disease. *The Journal of clinical investigation*, 2019;129(10):4086-4088. doi:10.1172/JCI131332.

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。
 - ✓ 其他感染相關徵兆。
 - ✓ 呼吸困難。
 - ✓ 胸悶、胸痛。
 - ✓ 胃絞痛、胃部不適。
 - ✓ 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. 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。
4. 此藥對於孕婦及胎兒的影響未知。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師，並於停藥後的三個月內都須執行避孕措施。
5. 目前仍未知此藥是否能透過乳汁分泌，用藥期間請避免哺乳。