

DOXLOX 得露斯微脂體注射劑

Doxorubicin HCl, Liposome

20 mg/10mL/vial

專業人員版 | 陳貞臻 撰寫

洪維宏、方麗華 審稿

常見適應症 (藥物於 1995 年 FDA 允許上市)

Doxorubicin 發展歷史悠久，可用於多種疾病如乳癌、淋巴癌、及軟組織肉瘤等。1995 年美國 FDA 根據藥物動力學及安全性試驗(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01815294 核可第一個奈米藥物 Doxil®，為一個使用奈米等及聚乙二醇 (PEG) 連接之微脂體包覆之 doxorubicin 藥品(PLD)，認為這樣的劑型設計可以延長藥物循環時間，並且被動釋放到腫瘤處，達成更好的治療效果。

目前美國 FDA 核可的適應症有愛滋病相關的卡波西氏肉瘤、多發性骨髓瘤和晚期卵巢癌。在歐洲，也核可其使用於轉移性的乳癌。另外，ASCO 也建議可使用於其他可用 doxorubicin 治療的癌症，以減低心臟相關毒性。

ref:

J Clin Oncol 35.8 (2017): 893-911.

Drug resistance updates 29 (2016): 90-106.

Drugs 71 (2011): 2531-2558.

藥物發展史 (藥師意見)

20 世紀 60 年代開始探索使用脂質體作為藥物輸送載體的概念。脂質體是由脂質雙層組成的球形囊泡，可以包裹水溶性和疏水性藥物，保護它們免受降解，增強其生物利用度。

引入聚乙二醇化技術：在 1970 年代，研究人員開始探索蛋白質和藥物的聚乙二醇化，即將聚乙二醇 (PEG) 鏈附加到分子上。聚乙二醇化改善了藥物的藥代動力學，通過增加其溶解性、穩定性和循環半衰期，以及降低免疫原性(immunogenicity)和毒性來提升藥物的效果。

聚乙二醇化脂質體藥物：將聚乙二醇化技術應用於脂質體藥物輸送系統是一項關鍵進步。在脂質體表面添加 PEG（創造“隱形”脂質體）顯著減少了它們被單核吞噬細胞系統識別和清除，有更長的身體循環時間和增強滲透性和滯留效應（EPR 效應）來增強對腫瘤靶向效應。

脂質體在藥物遞送方面，尤其是對於癌症治療來說，因其能夠包裹藥物，改善向腫瘤部位的遞送同時減少系統性毒性而被認為是重大的創新。然而，它們在癌症治療中面臨幾個挑戰，讓後來的 Antibody-Drug Conjugates (ADCs) 超前。

- 製造複雜性：脂質體的配製需要精密的技術以確保尺寸一致性、穩定性和包裹效率。生產的複雜性可能導致成本提高和大規模商業生產的困難。
- 穩定性問題：脂質體在血流中可能不穩定，會在到達目標部位之前過早釋放其載體。確保脂質體在儲存和給藥後的穩定性仍然是一個挑戰。
- 藥物裝載限制：脂質體攜帶治療劑的能力，特別是疏水性藥物，可能有限。這影響了藥物遞送系統的有效性和其治療潛力。
- 生物障礙：儘管具有定向能力，脂質體在藥物遞送中仍面臨生物障礙，包括被單核吞噬細胞的免疫清除、腫瘤微環境的複雜性和進入細胞的障礙。
- 癌症的異質性：癌症是一種高度異質性的疾病，脂質體藥物的效果在不同類型的癌症甚至在同一類型癌症的不同患者之間可能有顯著差異。這種變異性可以使脂質體藥物的臨床開發和使用變得複雜。
- 監管挑戰：脂質體藥物的批准過程與傳統藥物相比可能更為複雜，需要廣泛的安全性和有效性監管數據。可能減緩新脂質體配方的開發和商業化進程。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Breast cancer, metastatic, failure of first- or second-line	Phase 3, open label, RCT PLD (n=-150) vs comparator chemotherapy	PLD vs comparator chemotherapy: mPFS: 2.9 months vs 2.5 months p =.11	PLD (50 mg/m2 every 28 days) vs vinorelbine (30 mg/m2 weekly) OR mitomycin C (10

taxane-containing regimen <i>J Clin Oncol.</i> 2004;22(19):3893-3901	(vinorelbine or mitomycin+vinblastine, n=151) PLD: pegylated liposomal doxorubicin	mOS : 11.0 months vs 9.0 months p =.71 ORR: 10% vs 12% In anthracycline-naïve patients, PLD vs comparator mPFS: 5.8 v 2.1 months; p =.01 (n = 44) ADR : PLD group had more palmar-plantar erythrodysesthesia (37%), and stomatitis (22%)	mg/m² day 1 and every 28 days) plus vinblastine (5 mg/m² day 1, day 14, day 28, and day 42) every 6 to 8 weeks.
Advanced ovarian cancer, <i>J Clin Oncol.</i> 2010;28(20):3323-3329.	Phase III, open label, RCT CD: Carboplatin+ PLD (n=466) vs CP: Carboplatin + Paclitaxel (n=507) PLD: pegylated liposomal doxorubicin	CD vs CP mPFS: 11.3 vs 9.4 months p =.005 ADR : More non-hematologic toxicity in CP arm, including hypersensitivity, sensory neuropathy, alopecia. More hand-foot syndrome, nausea, and mucositis in CD arm.	PLD (30 mg/m² IV on day 1) and carboplatin (AUC 5 based on the Calvert formula on day 1) at 4-week intervals. vs paclitaxel (175 mg/m² IV on day 1) and carboplatin (AUC 5 IV on day 1) at 3-week intervals.

CR: complete remission, mOS : median overall survival, mPFS :median progression-free survival, DoR : Duration of response, RCT : randomized control trial, RR: Response rate

作用機轉

細胞毒性藥物。可鑲嵌到細胞的 DNA 上，抑制 DNA、RNA 合成及造成 DNA 雙股斷裂和細胞死亡。Doxorubicin 微脂體劑型是利用接上聚乙二醇保護微脂體，以延長藥物在腫瘤組織、血液循環的時間。

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：嗜中性白血球減少(12-62%)、白血球減少(36%)、血小板減少(13-65%)、貧血(6-74%)。可能發生次發性白血病。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：胸痛(1-10%)、心律不整(1-10%)是短暫藥物副作用，停藥皆可恢復。心肌病變($\leq 11\%$) 是長期副作用，需追蹤。
2. 皮膚系統：掉髮(9-19%)、皮疹(5-29%)、手足症候群 (hand-foot syndrome，5-51%)。請參考《副作用症狀解釋與自我照顧》。
3. 代謝及內分泌系統：週邊水腫(11%)、體重減輕(1-12%)，電解質不平衡 (血中的鈉、鉀或鈣降低) 。
4. 胃腸道系統：噁心(18-46%)、口腔黏膜破損(5-41%)、嘔吐(8-33%)、便秘(31%)、腹瀉(5-21%)、缺乏食慾(20%) 及腹痛(11%)。請參考《副作用症狀解釋與自我照顧》。
5. 骨骼肌肉方面副作用：背痛($\leq 12\%$)。可使用止痛藥緩解。
6. 神經方面副作用：無力(7-40%)、頭痛(10%)、神經痛(17%)、感覺異常($\leq 10\%$) 及週邊神經病變($\leq 10\%$)。
7. 精神方面副作用：疲倦(36%)。請參考《副作用症狀解釋與自我照顧》。
8. 呼吸方面副作用：咳嗽($\leq 10\%$)。
9. 其它方面副作用：發燒(drug fever 21%。通常除了發燒外，無其它身體不適。輸注反應(7-11%)

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

- 常用劑量：IV 給藥速率因方案而異；請參閱方案。須以 5% 葡萄糖溶液稀釋，可 IV infusion。微脂體 doxorubicin 與傳統 doxorubicin 不同，為刺激性化療藥品，避免外滲。若外滲，須立即停止輸注，並且冰敷。
- 腎功能不全劑量調整：無須劑量調整。
- 肝功能不全劑量調整：Bilirubin 1.2-3.0 mg/dL，首次劑量應降低 25%；bilirubin > 3.0 mg/dL，首次劑量應降低 50%。若病人對第一次調整劑量給藥的耐受度良好，則可將第二次劑量增加 25%；此後，若可以耐受，即應投以全劑量。
- 副作用劑量調整

手足症候群	第一級	若未發生過 3/4 級手足症候群，不需調整劑量。若曾發生過 3/4 級手足症候群，延後治療兩週並降低 25% 劑量
	第二級	延後治療兩週或直到恢復至 0/1 級。若兩週內恢復至 0/1 級並且過去未發生過 3/4 級手足症候群，可使用原劑量，否則降低 25% 劑量
	第三、四級	延後治療兩週或直到恢復至 0/1 級，並且降低 25% 劑量。若兩週後未恢復，則停用藥品。
口腔黏膜炎	第一級	若未發生過 3/4 級口腔黏膜炎，不需調整劑量。若曾發生過 3/4 級口腔黏膜炎，延後治療兩週並降低 25% 劑量
	第二級	延後治療兩週或直到恢復至 0/1 級。若兩週內恢復至 0/1 級並且過去未發生過 3/4 級口腔黏膜炎，可使用原劑量，否則降低 25% 劑量

	第三、四級	延後治療兩週或直到恢復至 0/1 級，並且降低 25%劑量。若兩週後未恢復，則停用藥品。
輸注反應	第一到三級	暫時停止輸注直到症狀改善並以較低速率重新開始輸注
	嚴重或危及生命	永久停用藥品
骨髓抑制（嗜中性白血球低下或血小板低下）	第二、三級	延後治療直到 ANC $\geq 1,500/\text{mm}^3$ 且 platelets $\geq 75,000/\text{mm}^3$ 可使用原劑量。
	第四級	延後治療直到 ANC $\geq 1,500/\text{mm}^3$ 且 platelets $\geq 75,000/\text{mm}^3$ 降低 25%劑量或使用原劑量但給予白血球生長素支持。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 骨髓抑制：在乳癌及卵巢癌的臨床試驗中，微脂體 doxorubicin 劑量 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 所出現的骨髓抑制大多為輕到中度，可回復，而且與嗜中性白血球減少導致的感染或敗血症沒有關聯。相反的是，在愛滋病相關的卡波西氏肉瘤病患，骨髓抑制似乎是劑量限制不良反應 (dose-limiting adverse event)。由於可能出現骨髓抑制，在治療期間應定期進行血球數檢測，至少要在每次微脂體 doxorubicin 給藥之前進行。微脂體 doxorubicin 曾經被安全地與經常地使用於晚期乳癌及卵巢癌之標準劑量的化療併用，然而這種合併治療的效益，尚未被建立。
- 心臟毒性：微脂體 Doxorubicin 可能導致心肌損傷，包括急性左心室衰竭。累積蒽啶類藥物（病的風險為 11%。當 anthracycline）劑量在 450 至 $550 \text{ mg}/\text{m}^2$ 之間時，心肌一些患者在沒有記錄心肌病變證據的情況下出現了心力衰竭的徵兆/症狀。Doxorubicin 導致心肌病變的風險通常與累積暴露有關；在累積劑量的計算中包括先前使用其他蒽啶類藥物或蒽醌類（anthracenediones）藥物。在具有先前胸腔放射治療史的患者中，心肌病變的風險在較低的累積劑量下可能會增加。僅在潛在利益超過心血管風險的情況下，才能在具有心血管疾病史的患者中使用。
- 胃腸道毒性：Doxorubicin 可能造成口腔炎。第 2 級以上之口腔炎，若前次給藥之週數為第 4 週或第 5 週，應等一週後再評估（副作用等級降至 1 級以下。降低劑量 25% 再開始恢復使用）；若前次給藥後之週數已為第六週，且為第 3 級至第 4 級口腔炎，則應停藥。

- 手足症候群：Doxorubicin 與手掌-足底紅斑感覺異常 (hand-foot syndrome; HFS) 有關。HFS 的症狀包括刺痛感、疼痛、腫脹、皮膚出現斑點狀皮疹、紅腫伴壓痛和脫屑。長時間靜脈輸注 Doxorubicin 可能會觀察到 HFS。HFS 的發作通常在 Doxorubicin liposomal 治療二到三個週期後，且無論是否經過類固醇治療，多會在 1-2 週後消失。過去曾以 pyridoxine 50-150 mg/day 來預防及治療手足症候群；其他預防及治療方法為可在微脂體 doxorubicin 治療開始後 4-7 天開始將手、腳浸浴在冷水中，以保持手腳涼爽，並避免接觸熱源，保持手腳可自由活動。此作用與劑量及療程有關，延長投藥間隔 1-2 週或降低劑量可以改善。劑量調整的具體準則，可參考以上「警告/注意事項與不良反應有關的處理」。
- 血液學毒性：Doxorubicin 最常見的副作用為骨髓抑制，其中最常發生的不良反應為白血球減少、嗜中性白血球減少、貧血及血小板減少。有血液毒性出現時應降低劑量或停用或延緩治療。當絕對嗜中性球計數 (absolute neutrophil count, ANC) 少於 $1000/\text{mm}^3$ 且/或血小板少於 $50,000/\text{mm}^3$ 時，應暫停微脂體 doxorubicin 治療。若 ANC 小於 $1000/\text{mm}^3$ 時，可用 G-CSF (或 GM-CSF) 加入日後的治療週期，以增加血球數目。
- 與疾病有關的問題：
 1. Retinoic acid receptor gamma (RARG) rs2229774：帶有 RARG rs2229774 A 等位基因的兒童病人使用蒽啞類藥物 (anthracycline) 有高風險產生 anthracycline 引發的心臟毒性 (anthracycline-induced cardiotoxicity, ACT)。建議增加心電圖監測、積極篩查和管理臨床風險因子、使用心臟保護藥物，或其他降低風險的選項。因為缺乏一致的支持性資料，目前不建議在成人病患或使用 doxorubicin 或 daunorubicin 以外之 anthracyclines 的病人進行基因檢測，doxorubicin 的處方資訊中沒有提及基因型檢測或與 RARG 相關的特定劑量或監測調整。
 2. Solute carrier (SLC) transporter SLC28A3 rs7853758：帶有 SLC transporter SLC28A3 rs7853758 A 等位基因變體的兒童病人被認為有較低的 ACT 風險，而攜帶此較低風險的 SLC28A3 等位基因且不攜帶 UGT1A6*4 或 RARG rs2229774 A 等位基因的患者應該被歸入較低的

ACT 風險組。因缺乏一致的支持性資料，目前不建議在成人病患或使用 doxorubicin 以外之 anthracyclines 的病人進行基因檢測，doxorubicin 的處方資訊中沒有提及基因型檢測或與 SLC28A3 基因型相關的特定劑量或監測調整。

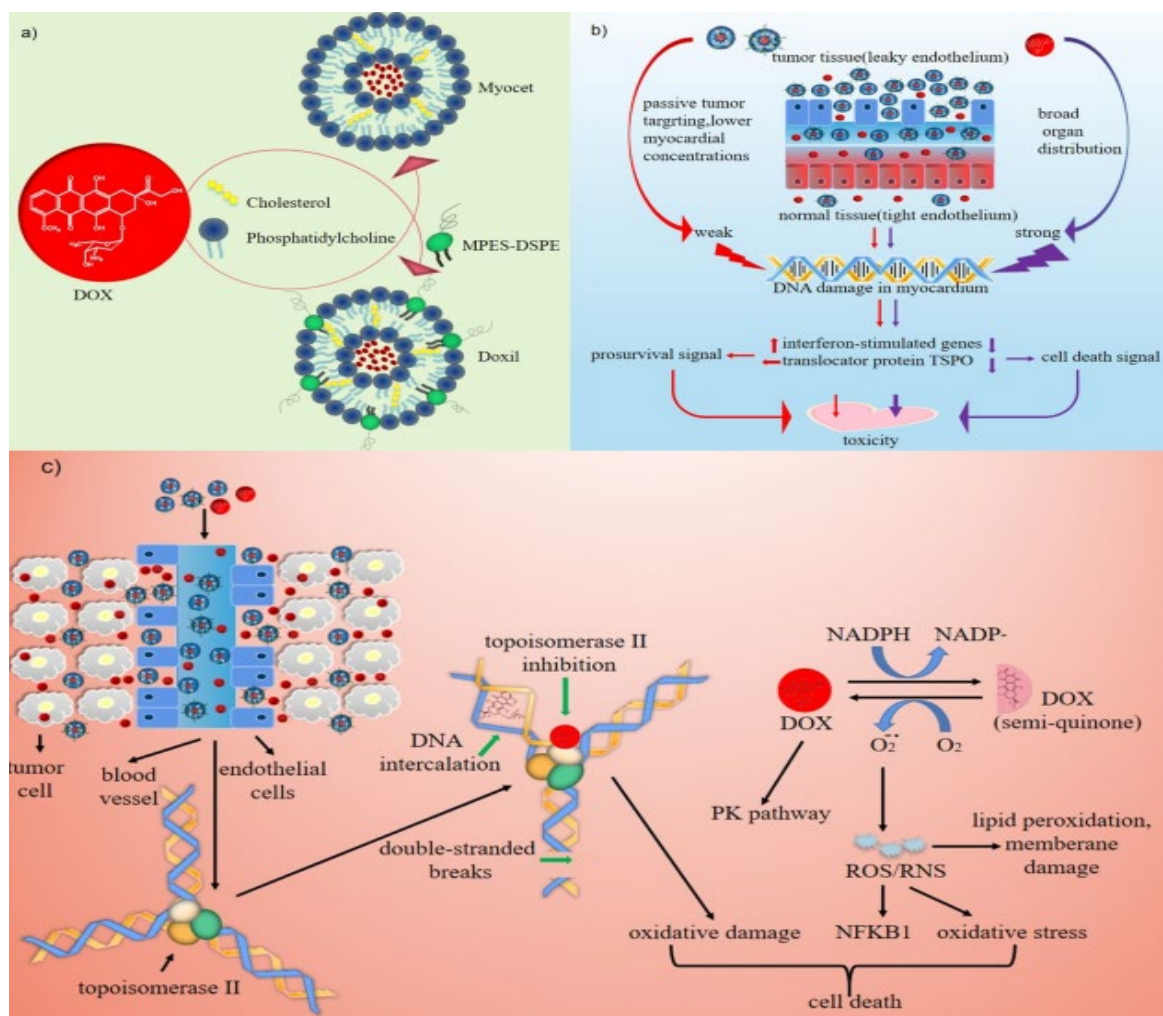
3. UGT1A6*4 (rs17863783)：帶有 UGT1A6*4 等位基因的兒童病人使用蒽啞類藥物 (anthracycline) 有高風險產生 ACT。建議增加心電圖監測、

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信息。
- 目前並無正式之微脂體 doxorubicin 的藥物交互作用研究。併用已知與傳統的 doxorubicin HCl 有交互作用的藥物，在使用時就要特別注意。微脂體 doxorubicin 如同其他 doxorubicin 製劑，可能增強其它抗癌藥的毒性。
- 在 AIDS-KS 病人，曾有報告指出傳統的 doxorubicin HCl 會增強 cyclophosphamide 引起的出血性膀胱炎及 6-mercaptopurine 的肝毒性。若要與其它抗癌製劑同時使用，尤其是骨髓抑制的抗癌製劑時更要特別小心。

臨床監測項目

- 治療前、中、後檢驗左心室射出分率，評估急性心臟改變和延遲性心臟毒性。
- 治療前和治療中檢測 CBC 血球計數和血小板、肝功能。
- 監測是否手足症候群 palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome、黏膜炎 (stomatitis)，以及口腔潰瘍/不適等可能為次發性癌症的症狀。
- 治療前檢測乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs) 與抗體。有慢性或過去有 HBV 感染的檢驗後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。



Drug nanocrystallization of DOX and tumor application. (a), nanocrystallization process of CDOX. (b), mechanisms of liposomal doxorubicin in enhancing permeation and retention and reducing cardiotoxicity. (c), mechanism of liposomal doxorubicin and CDOX inhibiting various solid tumors.

機轉

Doxorubicin通過插入DNA鹼基對之間，抑制DNA和RNA的合成，造成空間壅塞，並在DNA切割點抑制拓撲異構酶II(topoisomerase-II)。Doxorubicin也是一種強力的鐵螯合劑。鐵- doxorubicin複合物可以與DNA和細胞膜結合，產生自由羥基(OH)自由基，這些自由基能夠切割DNA和細胞膜。Doxorubicin (liposomal) (脂質體) 是一種聚乙二醇化配方，它保護脂質體，從而增加血液循環時間。

ref: A real-world analysis of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for liposomal and conventional doxorubicins. *Sci Rep* **14**, 5095 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55185-4>

藥師小叮嚀

1. 手足症候群主要好發於手掌與腳掌的掌面皮膚，包括：疼痛、發紅、腫脹、起小水泡、脫皮，甚至合併發麻或刺痛感。當一開始有發紅現象時，請告知醫師。請不要壓、捏、或按摩。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《手足症候群》的章節。
2. 口腔黏膜破損的自我照護，請參照副作用症狀解釋與自我照護中《口腔黏膜破損》的章節。
3. 注射藥物的過程中，如有胸悶、呼吸困難、寒顫/發燒、皮疹、噁心嘔吐、頭痛等症狀，馬上告知醫護人員，需馬上停藥。
4. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
5. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後期間 6 個月，應採有效避孕措施並避免哺乳。
6. 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。
7. 手足症候群：Doxorubicin 與手掌-足底紅斑感覺異常有關。症狀包括刺痛感、疼痛、腫脹、皮膚出現斑點狀皮疹、紅腫伴壓痛和脫屑。發作通常在 Doxorubicin liposomal 治療二到三個週期後，且無論是否經過類固醇治療，多會在 1-2 週後消失。預防及治療方法為可在微脂體 doxorubicin 治療時，將手、腳浸浴在冷水中，以保持手腳涼爽，並避免接觸熱源，保持手腳可自由活動。此作用與劑量及療程有關，延長投藥間隔 1-2 週或降低劑量可以改善。
8. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
9. 臨床監測: CBC 血球計數和血小板 (每週期治療之前)、肝功能、心電圖 (治療前、中、後)。