

常見適應症 (於 1988 年 FDA 核准上市)

- Ifosfamide 是由德國 Asta-Werke 的研究人員所開發。其化學結構與 cyclophosphamide 類似。在幾個臨床前的模型中，Ifosfamide 的活性高於 cyclophosphamide。骨髓抑制較低，但出血性膀胱炎發生更常見，受限於劑量限制性毒性。使用尿路上皮保護劑 mesna 與 N-acetylcysteine 可將這種毒性降至最低。當劑量不斷增加，可觀察到一系列新的毒性，包括神經毒性、血液學毒性、腎毒性和酸中毒。Ifosfamide 已被證明在各種癌症中具有廣泛的臨床活性與 cyclophosphamide 適應症有部分重疊性。關於最佳劑量和給藥時間方案的問題仍然存在。常見給藥方案時為持續五天靜脈輸注給藥。
- 常見適應症：
 - 睪丸癌
 - 晚期膀胱癌
 - 婦癌：復發性或轉移性子宮頸癌；晚期卵巢癌
 - 尤文氏肉瘤
 - 復發/難治性何杰金氏淋巴瘤
 - 非何杰金氏淋巴瘤
 - 骨肉瘤
 - 軟組織肉瘤
 - 晚期胸腺瘤和胸腺癌

作用機轉

細胞毒性藥物。可鑲嵌到細胞的 DNA 上，抑制 DNA 及蛋白質的合成，造成細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中度致吐性 (有 $\leq 58\%$ 的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：白血球減少症 ($\leq 100\%$ ；4 級： $\leq 50\%$)、貧血 (38%)、血小板減少症 (20%；3/4 級： $\leq 8\%$)、嗜中性球低下合併發燒 (1%)。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：局部靜脈炎 (2-3%)
2. 皮膚系統：掉髮 (83-100%)
3. 代謝及內分泌系統：代謝性酸中毒 (31%)
4. 胃腸系統：噁心 ($\leq 58\%$)、嘔吐 ($\leq 58\%$)、厭食 (1%)
5. 肝臟系統：肝功能或黃疸指數升高 (2-3%)
6. 中樞神經系統：中樞神經系統毒性 ($\leq 15\%$)
7. 造成嗜眠、精神混亂、產生幻覺、不語到嚴重腦病變與昏迷都有可能。
8. 病人若有任何神經毒性出現，就應停止用藥。此種神經毒性大多是可逆的，在停用藥物後的 5 天內好轉。先前即有嚴重精神疾病者，應考慮不使用此藥。
9. 腎臟系統：腎功能不全 (6%)
10. 泌尿生殖系統：出血性膀胱炎 (hemorrhagic cystitis)：血尿 (6-92%) (輕微到嚴重皆可能)、頻尿、解尿時的疼痛。多喝水同時並用 Mesna 會用於保護膀胱，以免造成出血性膀胱炎。通常會同時並用。
11. 其他系統：發燒 (1%)、感染 (8-10%)。

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

- 腎功能不全調整：成人
 - CrCl 40-60 mL/minute: 原本劑量減少 20%
 - CrCl 31-45 mL/minute: 原本劑量減少 25%
 - CrCl <30 mL/minute: 原本劑量減少 30%
- 血液透析：應在血液透析後給藥，劑量減少 50%。
- 腹膜透析：建議減少 50% 的劑量。
- 肝功能不全調整：成人 (Floyd 2006)。
Bilirubin >3 mg/dL：用 25% 的原本劑量。
- 肥胖調整：成人。
BMI ≥ 30 kg/m²：當治療目的是時，使用實際體重 (ABW) 計算基於體表面積或體重的劑量。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- ◆ 血液骨髓毒性 (Hematologic toxicity)：Ifosfamide 治療可能造成骨髓抑制 (可能很嚴重並導致致命性感染)，常發生白血球減少、嗜中性白血球減少、血小板減少 (與出血事件風險較高有關) 和貧血。骨髓抑制與劑量有關，使用單次高劑量的 ifosfamide (與分次劑量相比) 會增加骨髓抑制風險，並隨著腎功能下降而增加風險。當與其他化療藥物或放療併用時，可能會發生嚴重的骨髓抑制。骨髓儲備能力受損的病人須小心使用。部分嗜中性白血球減少或合併發燒案例在醫師評估下可考慮使用抗生素/抗黴菌劑預防。在每個 ifosfamide 療程的前後密切進行血液監測。

副作用	處理
Grade ≥3 白血球減少症 (WBC <2000/mm ³)	避免 ifosfamide 治療 (除非臨床需要)
Grade ≥3 血小板減少症 (platelets <50,000/mm ³)	避免 ifosfamide 治療 (除非臨床需要)
嗜中性球低下合併發燒	立即給予抗生素及/或抗黴菌劑治療。

- ◆ 出血性膀胱炎 (Hemorrhagic cystitis)：為了減少膀胱毒性的發生率與嚴重度，使用常規 uroprophylaxis (例如：充分水化、體液平衡、利尿) 和 Mesna。這些措施並不能防止所有的出血性膀胱炎，須驗尿，定期檢查尿中是否有紅血球，或尿液顏色。給藥前都需有早晨尿液檢查，在鏡檢下有 microscopic hematuria 應停藥，直到到血尿消失。Mesna 因半衰期短，投藥要給在 ifosfamide 之前，ifosfamide 停藥後，再給 2 次 mesna 的劑量。出血性膀胱炎可以是嚴重的，可能是致命的。如有血尿，應馬上停止給藥。

副作用	處理
預防尿毒副作用	1. 常規 uroprophylaxis (例如：充分水化、體液平衡、利尿) 2. 確定 Mesna 投藥需早於 ifosfamide 之前，並在 ifosfamide 停藥後，再給 2 次 mesna 的劑量 3. intravenous mesna 的每日劑量等於 ifosfamide 60% 的 total daily dose (當 ifosfamide 的劑量 < 2.5 g/m² 時)
Grade 1 出血性膀胱炎 (例如: 鏡檢下有 microscopic hematuria)	4. 應停藥，直到到血尿消失。 5. 血小板 > 50000 /mm³ 6. Hyperhydration: N/S or ½ N/S 3L/m²/day (KCl 20-40 meq/L and MgSO₄ 2-4g/L)，一般持續到症狀消失，後再進行 48 小時輸注。
Grade 2 to 3 出血性膀胱炎 (中度血尿、肉眼血尿)	7. 應馬上停止給藥。 8. 膀胱灌洗或需要其他手術管理。

- ◆ 中樞神經系統毒性 (CNS toxicity)：Ifosfamide 誘導性的腦病變約 10-50%。大多數病例為可恢復，症狀多發生在給藥後的 1-4 天，可持續 1 到 30 天。許多非特定症狀包括如下：錐體外系症狀、糞便和/或尿失禁、癲癇發作、嗜睡、神智不清、健忘、抑鬱性精神病，幻覺和其他精神障礙。臨床表現範圍的

嚴重程度可從輕度嗜睡或躁動到重度幻覺、深度昏迷。也有死亡的報告。偶爾腦病變會有持續性的慢性精神混亂。腦病變可能與劑量有關，常見於口服治療或靜脈輸注的時間過短。其他的危險因子有：肝腎功能不全、低 albumin、活動能力差、原先有中樞神經疾病或曾接受過放射治療、腹腔疾病、先前使用過 cisplatin、女性、年齡超過 65 歲。密切監測神經系統狀態與腎功能，以便及早發現與治療神經毒性。如果出現急性神經毒性，停藥及支持性治療。

副作用	處理
腦病變	停止 ifosfamide 治療

- ◆ 心臟毒性 (Cardiotoxicity)：已報告 ifosfamide 引起的心臟毒性；當有症狀時，透過治療通常是可逆的。已觀察到心律不整 (例如心房頻脈/上心室心律不整、心房顫動、無脈性心室頻脈)、ST 段或 T 波改變、心肌症、心包膜疾病和心外膜纖維化。心臟毒性與劑量有關，其他的危險因子有：原先靠近心臟附近曾做過放療、同時投與具心臟毒性的化療藥物如 anthracycline 類藥物、腎功能不全。需監測 LVEF。

副作用	處理
心臟毒性	可以使用利尿劑、ACEI、beta-blockers 或 inotropics 來控制症狀

- ◆ 胃腸道毒性 (GI toxicity)：

副作用	處理
噁心、嘔吐	建議使用止吐藥進行預防，並少量多餐。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《噁心與嘔吐》的章節。

- ◆ 肺毒性 (Pulmonary toxicities)：已經報告了間質性肺炎、肺纖維化和導致呼吸衰竭 (可能是致命的) 的肺毒性。監測肺毒性的症狀。

副作用	處理
間質性肺炎	永久停藥。

◆ 腎毒性 (Renal toxicity)

- ✓ 當 ifosfamide 的累積劑量 $\leq 60 \text{ g/m}^2$ ，腎毒性風險較低，並且當毒性確實發生時，其嚴重程度通常為輕至中度，且可能是暫時性的；劑量 $> 60 \text{ g/m}^2$ 時更有可能發生臨床上顯著的腎毒性，而累積劑量 $> 120 \text{ g/m}^2$ 時更可能發生嚴重的腎毒性。其他危險因素包括幼兒 ≤ 4 歲、之前或同時接受 cisplatin 治療及之前曾接受腎切除術。
- ✓ Ifosfamide 引起的腎毒性包括急慢性腎功能衰竭，以及腎實質和腎小管壞死已被報告；腎小管損傷可能會延後發生（數月至數年）並可能持續存在。臨床表現包括腎絲球過濾率降低、creatinine 升高、腎小管功能失常綜合症 (Fanconi's syndrome)、腎小管酸中毒引起的代謝性酸中毒、抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH)、佝僂病和骨軟化症。在治療前和治療期間評估腎功能；監測尿液中的紅血球和尿毒症的症狀。

副作用	處理
預防腎毒性	1. 主要方法是限制 ifosfamide 的累積劑量。 2. 其他預防策略可能包括 mesna or N-acetylcysteine (NAC) 共同給藥。

- ◆ 繼發性惡性腫瘤：可能在治療後過一段時間發生續發性惡性腫瘤；膀胱癌一般發生在以前就有發生過出血性膀胱炎病人。發生骨髓增生不良症候群的風險隨著 ifosfamide 的治療而增加。

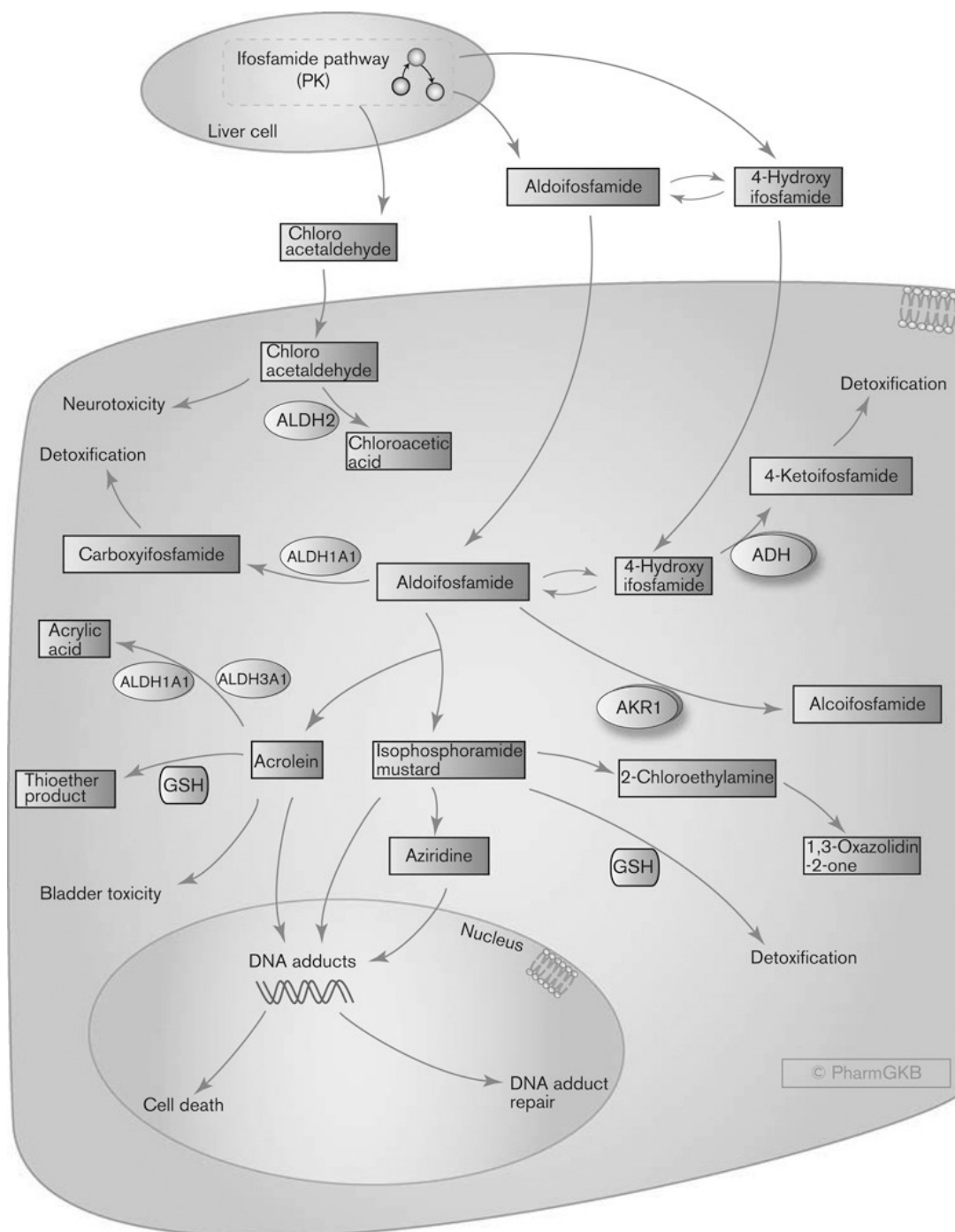
藥物交互作用

- Substrate of CYP2B6 (minor), CYP2C19 (minor), CYP2C8 (minor), CYP2C9 (minor), CYP3A4 (major); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential。
- 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

- 全套血液檢查 (在開始治療前和每次給藥前)
- 監控肝腎功能
- 尿量、尿液分析
- 監測出血性膀胱炎或其他泌尿/腎臟毒性
- 監測神經毒性
- 監測肺毒性(肺估能檢查)
- 在治療開始之前 (在有生殖能力的女性中) 驗證妊娠狀態
- 治療前檢驗B型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、B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



Ifosfamide (IF) activation is catalyzed by the hepatic cytochrome P450 (CYP) isoforms (shown in detail on the ifosfamide pharmacokinetics

pathway), and IF is split into two oxidation pathways, with one leading to the formation of the active metabolite Isophosphoramidate mustard (IPM). Both of these competing pathways result in toxic metabolites, the detoxification pathway producing chloroacetaldehyde (CAA) and the 4-hydroxylation pathway yielding acrolein as well as the active component IF mustard. 4-Hydroxyifosfamide rapidly interconverts with its tautomer, aldoifosfamide. It is likely that both of these metabolites passively diffuse out of hepatic cells, circulate, and then passively enter other cells. Aldoifosfamide partitions between ALDH1A1-mediated detoxification to the inactive metabolite carboxyifosfamide and a spontaneous (non-enzymatic) elimination reaction to yield the therapeutically active metabolite isophosphoramidate mustard (IPM) and acrolein (associated with bladder toxicity). IPM, the DNA crosslinking agent of clinical significance, is a circulating metabolite but the anionic IPM does not enter cells as readily as its metabolic precursors. Thus, the intracellular generation of IPM from aldoifosfamide is generally believed to be important for therapeutic efficacy.

IPM is translocated into the nucleus by passive diffusion. In the nucleus, IPM reacts with DNA by covalently bonding its highly reactive alkyl group with nucleophilic groups on DNA forming intra and interstrand crosslinks. These DNA strand breaks result in an inability to synthesize DNA and leads to cell apoptosis by the caspase cascade. Two other IFO metabolites, acrolein and aziridine, are involved in the formation of DNA adducts.

Ref: 1. *Pharmacogenet Genomics*. 2014 Feb;24(2):133-8.

2. *Annals of Oncology* 17 (Supplement 4): iv33–iv36, 2006

藥師小叮嚀

1. 請注意藥物輸注過敏反應。在輸注時和輸注後 24 小時內，如果有潮紅、畏寒、發熱、支氣管痙攣、呼吸困難、喘息、低血壓和/或心跳過快)，請馬上告知醫護人員。
2. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
3. 藥物輸注時間，會很嗜睡。注意精神與意識的變化。
4. 請多補充水分，適當補充水分可減少出血膀胱性出血的機會，注意尿液顏色的變化。
5. 為了減少噁心及嘔吐，請按照醫生的規定服用止吐劑，並少量多餐。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《噁心與嘔吐》的章節。
6. 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 (女性：治療期間內；男性：6 個月內)，應採有效避孕措施。婦女使用此藥時不可以哺乳。
7. 此藥因造成血球低下、低血小板可能造成瘀青或低白血球容易感染,盡量避免受傷與生病,並請經常洗手保持好的衛生習慣。遠離感染、感冒或流感的人。
8. 間質性肺炎的症狀為持續的咳嗽，呼吸困難及輕微的發燒，若有此情形請盡速就醫。
9. 若發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫。
 - 出血性膀胱炎 (如果尿液中帶血或排尿時疼痛灼熱)。
 - 腦病變可能與劑量有關，常見於口服治療或靜脈輸注的時間過短。表現有神智不清、嗜睡、健忘、出現幻覺和其他精神障礙、尿失禁、癲癇或平衡改變。在支持照性治療下可恢復。
 - 過敏：蕁麻疹、發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難。
 - 當發現自己有出現黃疸情況 (深色尿液或淡白色糞便、黃色皮膚或眼睛)。
 - 感染：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛。
 - 腎臟：例如無法排尿、排尿量發生變化、尿中帶血或體重短時間內大幅增加。
 - 異常出血、瘀青、心律不整。
10. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：胃部不適、嘔吐。
11. 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。
12. 臨床監測項目：全血球計數、肝腎功能、出血性膀胱炎症狀、尿液檢查、神經毒性、肺毒性。