

新藥介紹：Venetoclax (Venclexta®)

國泰綜合醫院藥劑科 楊雅雯 藥師

一、前言

自 1982 年起，癌症高居 10 大死因之首。根據衛生福利部國民健康署近期發佈之癌症登記報告顯示，2017 年初次診斷為白血病患者共計 2,355 人，占全部惡性腫瘤發生個案數的 2.11%，當年因白血病死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 2.10%。發生率的排名於男性為第 10 位、女性為第 12 位；死亡率的排名於男性與女性皆為第 10 位¹。

隨著醫學的進步，白血病的治療有更多的選擇，包括化學治療、放射治療、標靶治療、免疫療法、細胞療法、基因治療、骨髓及幹細胞移植等。依急性或慢性白血病以及淋巴球或骨髓性(非淋巴球性)白血病的不同類別，亦有不同的治療方式^{2,3}。

Venetoclax 為 2016 年美國 FDA 通過的第一個新一代 B 細胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2; BCL-2) 抑制劑，在臨床試驗上有不錯的成績⁴。本文將針對本院新進的 venetoclax 進行介紹。

二、成份

本藥品為口服劑型，外觀為橢圓形、雙凸、淡黃色膜衣錠，一面壓印「V」字樣，另一面壓印「100」，內含 venetoclax 100 mg，商品名為 venclexta®，中文藥名為唯可來膜衣錠⁵。

三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准 venetoclax 的適應症為：(1)慢性淋巴球性白血病(Chronic lymphocytic leukemia; CLL)：venetoclax 適用於治療先前曾接受至少一線

治療之具有或不具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病患者⁶。(2)急性骨髓性白血病 (Acute myeloid leukemia; AML)：venetoclax 併用低甲基化劑 (hypomethylating agent) 或併用低劑量 cytarabine，適用於無法接受高強度化學治療之初診斷急性骨髓性白血病患者⁶。

國內中央健保署核准 venetoclax 使用在染色體 17p 有缺失的慢性淋巴性白血病患者身上。

四、作用機轉

Venetoclax 為一種小分子抑制劑，選擇性抑制 BCL-2 的抗細胞凋亡蛋白。BCL-2 已被證實在 CLL 細胞中會過度表現，可調節腫瘤細胞存活，可能與化療藥物的抗藥性有關。Venetoclax 直接結合 BCL-2 蛋白，取代促細胞凋亡蛋白，觸發粒線體外膜透化及凋亡蛋白酶活化，有助於恢復細胞凋亡過程。在非臨床試驗中，venetoclax 證實對過度表現 BCL-2 的腫瘤細胞具有細胞毒殺活性⁵。

五、藥物動力學

多次隨餐給予 Venetoclax 之後，5-8 小時達到最大血漿濃度。劑量在 150-800mg 間的穩定狀態，AUC 隨比例增加。相較於空腹條件，搭配低脂餐點給藥時，venetoclax 最大血中濃度及 AUC 增加至約 3.4 倍，搭配高脂餐點給藥時，最大血中濃度及 AUC 增加至 5.1 至 5.3 倍。所以建議 Venetoclax 應隨餐服用⁵。

Venetoclax 與人類血漿蛋白質高度結合，血漿中未結合分率 < 0.01。體外試驗顯示 venetoclax 主要經由 CYP3A4/5 代謝，M27 為主要代謝物，體外對抗 BCL-2 的抑制性活性，比 venetoclax 至少低 58 倍⁵。

肝臟負責清除循環系統內的 venetoclax，健康自願受試者口服單次劑量 200 mg 經放射標記 [14C]-venetoclax 後，9 天內 >99.9% 劑量出現在糞便，<0.1% 劑量自尿液排除，其中從糞便排除的有 20.8% 為原型態。Venetoclax 最終排除半衰期為 26 小時⁵。

輕度或中度腎功能不全的受試者，其 venetoclax 暴露量與腎功能正常受試者的暴露量類似。尚未對重度腎功能不全 (CrCl <30 mL/min) 或需要透析的受試者，進行 venetoclax 藥物動力學試驗。腎功能減少的病人 (CrCl <80 mL/min) 罹患腫瘤溶解症候群的風險會增加。這些病人在開始 venetoclax 治療時，可能需要更密集的預防性監測，以減少腫瘤溶解症候群的風險。輕度和中度肝功能不全的受試者，其 venetoclax 暴露量與肝功能正常受試者的暴露量類似，尚未對重度肝功能不全受試者進行 venetoclax 藥物動力學試驗⁵。

六、劑量及用法

慢性淋巴球性白血病 (CLL) 的病人，Venetoclax 給予的劑量，必須依據劑量建議調整表，由低劑量開始每週調升劑量，在 5 週內達到每日 400 毫克的建議劑量 (表一)。以逐漸降低腫瘤負荷，減少 TLS 的風險。

急性骨髓性白血病 (AML) 的病人，Venetoclax 給予的劑量，同樣由低劑量開始，依劑量建議表，每日調升劑量至第 3 或 4 日達到建議劑量。建議劑量取決於併用的藥物，併用低甲基化劑 (hypomethylating agent) 時，建議劑量為 400 毫克，若併用低劑量 cytarabine，建議劑量為 600 毫克 (表二)。

對於輕度或中度腎功能不全的病人 (CrCl ≥ 30 mL/min)，不需要調整劑量。重度腎功能不全的病人 (CrCl < 30 mL/min) 或需要透析的病人，尚未確立建議劑量。對於輕度或中度肝功能不全的病人，不需要調整劑量。對於重度肝功能不全的病人，建議在整個治療期間降低至少 50% 的 venetoclax 劑量。

服藥時間為每日在相同的時間，隨餐整

顆吞服，不可咀嚼、咬碎或剝開。用藥期間需大量補充水分，建議每天喝 6-8 杯水 (總計約 1.6 公升)。如果病人未在預定時間服用 venetoclax，應該於應服藥時間的 8 小時以內儘快服藥。如果已經超過 8 小時，則不要服用漏服的錠劑。若病人用藥之後嘔吐，不可再補服另一顆錠劑，等下次服藥時間，再服用下次劑量⁵。

可在 venetoclax 第一劑治療前，預防性補充水分及施用降尿酸藥物，以降低腫瘤溶解症候群 (tumor lysis syndrome; TLS) 風險。

七、藥物交互作用

強效或中效 CYP3A 抑制劑或 P-gp 抑制劑會增加 venetoclax 的 C_{max} 和 AUC_{inf} ，因而增加 venetoclax 的毒性，包含發生 TLS 的風險。對於 CLL 病人，開始 venetoclax 治療或劑量調整期間，禁止併用強效 CYP3A 抑制劑。對於服用穩定劑量的 CLL 病人，應考慮替代藥物或調整 venetoclax 的劑量並密切監測 venetoclax 的毒性徵象。對於 AML 病人，應調整 venetoclax 劑量並密切監測 venetoclax 的毒性徵象 (表三)。停用抑制劑 2-3 天之後，請恢復 venetoclax 在併用強效或中效 CYP3A 抑制劑或 P-gp 抑制劑前的劑量。

Venetoclax 應避免併用強效或中效 CYP3A 誘發劑⁵。

八、懷孕與授乳

根據其作用機轉及動物試驗的結果，venetoclax 用於懷孕女性可能會對胚胎及胎兒造成傷害。應告知有生育能力的女性，在治療期間到最後一劑之後至少 30 天內必須避孕。若懷孕期間使用 venetoclax，或於治療期間懷孕，應告知病人 venetoclax 對於胎兒之可能危險。依據動物試驗的結果，男性生育能力可能因 venetoclax 治療而減退。

尚無資料顯示 venetoclax 是否會排入人類的乳汁、對接受哺乳嬰兒的影響，或對母乳分泌的作用。目前尚不清楚 venetoclax 對哺乳

嬰兒是否可能造成嚴重不良反應，應告知哺乳女性在venetoclax治療期間停止哺乳⁵。

九、臨床治療地位

FDA已批准了venetoclax使用於先前曾接受至少一線治療之具有或不具有 17p缺失的CLL 或小淋巴細胞性淋巴瘤 (small lymphocytic leukemia; SLL) 病人，研究顯示venetoclax可顯著延長無惡化存活期 (progression-free survival; PFS)^{7, 8}。另外年齡在75歲或以上，或有共病症而不能密集使用誘導性化療的新診斷的AML，也可以使用venetoclax合併azacitidine、decitabine或低劑量cytarabine。研究結果顯示，venetoclax合併azacitidine比單獨使用azacitidine，可以顯著提高整體存活率(overall survival, OS)。在另一項類似的試驗中，venetoclax合併低劑量cytarabine相較單獨使用低劑量cytarabine，也提高了整體存活率，但其存活率較短，且完全緩解率(complete remission rate, CR)更低^{8, 9}。

十、臨床研究

在合併藥物治療方面，在一項隨機分配(1:1)、多中心、開放標記的第3期試驗(MURANO試驗)中，針對曾接受至少一線治療的CLL病人，評估venetoclax併用rituximab(VEN+R)治療，相對於bendamustine併用rituximab(B+R)治療的療效和安全性。總計有389位病人接受隨機分配，VEN+R治療組的病人完成5週劑量調整期後，若未出現疾病惡化或無法耐受毒性，則加入6次rituximab的療程，每次療程為期28天，venetoclax則以每日400毫克持續治療24個月。隨機指派至B+R治療組的病人，接受6個為期28天的療程，在每個療程的第1天及第2天接受70 mg/m²劑量的bendamustine，同時並用與venetoclax組相同劑量和時程的rituximab治療。結果顯示治療組相較於對照組，顯著延長無惡化存活期，(HR 0.19, 95% CI 0.13 - 0.28, p < 0.0001)。客觀反應率(Objective response rate, ORR)方

面，治療組亦高於對照組，分別為92% (95%信賴區間(CI)：88%, 96%)與72% (95%信賴區間(CI)：65%, 78%)⁵。

在單一藥物治療方面，對於先前曾接受過治療之CLL病人的療效，則依據於三項單一組別的研究評估。說明如下：

帶有17p缺失的CLL病人(M13-982試驗)，這是一項開放標記、單一組別、多中心的臨床試驗，共納入106位曾接受至少一次治療並帶有17p缺失的CLL病人，每日一次服用venetoclax 400毫克，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。評估時的治療時間中位數為12.1個月(範圍：0-21.5個月)。療效基於整體治療反應率(ORR)為80% (95%信賴區間(CI)：71%, 87%)⁵。

M12-175試驗，這是一項多中心、開放標記的試驗，納入先前曾接受過治療之CLL或SLL病人，包含帶有17p缺失的病人族群。療效評估針對67位病人(59位CLL, 8位SLL)持續投予每天一次venetoclax 400毫克，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。評估時的治療時間中位數為22.1個月(範圍：0.5-50.1個月)。整體治療反應率(ORR)為71% (95%信賴區間(CI)：58%, 82%)⁵。

接受B細胞受體途徑抑制劑治療失敗的CLL病人，這是一項開放標記，多中心，非隨機的2期臨床試驗(M14-032試驗)，評估venetoclax在先前曾經接受過ibrutinib或idelalisib治療失敗的CLL病人中的療效和安全性。給予病人每天一次venetoclax 400毫克，直至觀察到疾病惡化或發生不可接受的毒性。共有127名病人納入試驗並接受venetoclax治療，治療的中位時間為14.3個月(範圍：0.1-31.4個月)。整體治療反應率(ORR)70% (95%信賴區間(CI)：61%, 78%)⁵。

十一、藥物安全性

Venetoclax的常見副作用包括：水腫(22-27%)、低血壓(AML, 11-31%)、周邊水腫(AML, 31-46%)、紅疹(18-33%)、腹痛(15-46%)、便秘(13-62%)、腹瀉(28-54%)、噁心(19-58%)、

喉嚨痛(AML, 9-31%)、嘔吐(8-40%)、貧血(15-33%)、出血(27-46%)、嗜中性白血球低下(38-65%)、血小板低下(29-54%)、背痛(AML, 10-15%)、肌肉骨骼疼痛(23-36%)、肌痛(AML, 10-31%)、頭暈(9-46%)、咳嗽(22-38%)、呼吸困難(10-18%)、上呼吸道感染(CLL, 17-39%)、疲勞(21-62%)、發燒(18-31%)⁸。嚴重副作用包括：貧血(第三級或更高, 8-30%)、嗜中性白血球低下合併發燒(4-69%)、出血(第3或4級, AML, 最高 8%)、嗜中性白血球低下(第3或4級, 38-62%)、血小板低下(第3或4級, 20-54%)、自身免疫性溶血性貧血、肺炎(AML, 27-46%; CLL, 9-14%)、傳染性疾病、敗血症(AML, 15-46%; CLL, 最高 5%)、腫瘤溶解症候群(1-6%)⁸。

十二、院內同類藥比較

本院同樣可用來治療 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病之藥品，另有 ibrutinib，這兩項藥品詳細比較，列於表四。

十三、結語

Venetoclax對於具有 17p缺失的CLL病人，帶來了另一種治療的選擇。也為AML病人帶來新曙光。而venetoclax與其它藥物的治療組合也有臨床試驗正在進行研究；除了血液腫瘤疾病之外，目前也有研究著手進行venetoclax用於實體腫瘤的成效¹⁰。期待在未來venetoclax的療效及用途能夠更廣泛及明確，為癌症治療帶來更大的助益。

十四、參考文獻

1. 衛福部國民健康署(民 108 年 12 月)◦106 年癌症登記報告.取自
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=12235>
2. MedicineNet. Leukemia
Available from URL:
<https://www.medicinenet.com/leukemia/article.htm>

3. MAYO CLINIC. Leukemia.
Available from URL:
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/leukemia/diagnosis-treatment/drc-20374378>
4. American Society of Hematology (ASH). Venetoclax (Venclexta) Tablets. Available from URL:
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/venetoclax-venclexta-tablets>.
5. 廠商資料：唯可來(Venclexta®), venetoclax 100 mg 膜衣錠. AbbVie Ireland NL B.V. Manorhamilton Road Sligo, Ireland. 2018.
6. 衛生福利部食品藥物管理署，西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. Available from URL:
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52027359>. As accessed Nov 29, 2020.
7. American Society of Hematology (ASH). FDA approves venetoclax for CLL or SLL, with or without 17 p deletion, after one prior therapy. Available from URL:
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-venetoclax-ctl-or-sll-or-without-17-p-deletion-after-one-prior-therapy>
8. Venetoclax. In: Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at:
<https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 11/30/2020)
9. American Society of Hematology (ASH). FDA approves venetoclax in combination for AML in adults. Available from URL:
<https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-venetoclax-combination-aml-adults>
10. Huber H, Edenhofer S, Estenfelder S, Stilgenbauer S. Profile of venetoclax and its potential in the context of treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Onco Targets Ther.* 2017;10:645–656.

11. 廠商資料：億珂(Imbruvica®), Ibrutinib
140 mg 膠囊. Catalent CTS, LLC.
Assembly Drive, Rockford, IL 61109,
USA. 2017.

12. 衛生福利部食品藥物管理署, 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. Available from URL:
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52026656>

表一、慢性淋巴球性白血病(CLL)病人劑量調整期之用藥時程

Venetoclax 每日劑量	
第一週	20 毫克
第二週	50 毫克
第三週	100 毫克
第四週	200 毫克
第五週及之後	400 毫克

表二、急性骨髓性白血病(AML)病人劑量調整期之用藥時程

Venetoclax每日劑量		
第一日	100 毫克	
第二日	200 毫克	
第三日	400 毫克	
第四日及之後	400 毫克 併用低甲基化劑 (hypomethylating agent) 時	600 毫克 併用低劑量cytarabine 時

表三、處置 venetoclax 與 CYP3A 抑制劑及 P-gp 抑制劑可能的交互作用

抑制劑	開始治療或劑量調整期間		穩定後的每日劑量(劑量調整期之後) ^a
Posaconazole	CLL	禁用	降低venetoclax劑量至70毫克
	AML	第一日-10毫克 第二日-20毫克 第三日-50毫克 第四日-70毫克	
其他強效CYP3A抑制劑	CLL	禁用	降低venetoclax劑量至100毫克
	AML	第一日-10毫克 第二日-20毫克 第三日-50毫克 第四日-100毫克	
中度CYP3A抑制劑	降低至少50%的venetoclax劑量。		
P-gp 抑制劑			
^a CLL病人應避免於服用venetoclax時併用強效或中度CYP3A抑制劑、P-gp抑制劑，考慮替代藥品或依據表三之建議降低venetoclax劑量。			

表四、院內類似藥物比較^{5 6 11 12}

學名	Venetoclax 100 mg	Ibrutinib 140 mg
商品名	Venclexta [®] 唯可來膜衣錠	Imbruvica [®] 億珂膠囊
藥理分類	BCL-2 小分子抑制劑	小分子的 BTK 抑制劑
適應症 (衛福部)	<p>1.慢性淋巴球性白血病 (CLL)：venetoclax 適用於治療先前曾接受至少一線治療之具有或不具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病病人。</p> <p>2.急性骨髓性白血病 (AML)：venetoclax 併用低甲基化劑 (hypomethylating agent) 或併用低劑量 cytarabine 適用於無法接受高強度化學治療之初診斷急性骨髓性白血病病人。</p>	<p>1.被套細胞淋巴瘤：適用於先前曾接受至少一種療法治療的被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma (MCL) 成年病人。</p> <p>2.慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤：適用於治療慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/小淋巴球性淋巴瘤 Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) 成年病人。</p> <p>3.17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤：適用於治療患有 17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/小淋巴球性淋巴瘤 (SLL) 的成年病人。</p> <p>4.Waldenström 氏巨球蛋白血症：適用於治療 Waldenström 氏巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia (WM)) 的成年病人。</p>

		<p>5.邊緣區淋巴瘤：適用於治療須接受全身性治療且先前曾接受至少一種抗 CD20 療法的邊緣區淋巴瘤 Marginal Zone Lymphoma (MZL) 成年病人。</p> <p>6.慢性移植體抗宿主疾病：適用於治療使用一線或多線全身性療法治療失敗後的慢性移植體抗宿主疾病 chronic Graft – Versus-Host Disease (cGVHD) 成年病人。</p>
用法	依據每週劑量調整時程，在 5 週內達到建議劑量每日 400 毫克。	治療 CLL/SLL 與 WM 的建議劑量為每日一次口服 420 毫克(三顆 140 毫克膠囊)，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。
腎功能劑量調整	<p>1.輕度或中度腎功能不全的病人($CrCl \geq 30 \text{ mL / min}$)，不需要調整劑量。</p> <p>2.重度腎功能不全的病人($CrCl < 30 \text{ mL / min}$)或需要透析的病人，尚未確立建議劑量。</p>	<p>1.輕度至中度腎功能不全 ($CrCl > 25 \text{ mL / min}$)：對 ibrutinib 的暴露量並無任何影響。</p> <p>2.重度腎功能不全 ($CrCl < 25 \text{ mL/min}$) 或需要透析：無相關資料。</p>
肝功能劑量調整	<p>1.輕度或中度肝功能不全的病人，不需要調整劑量。</p> <p>2.重度肝功能不全的病人，建議在整個治療期間降低至少 50% 的 venetoclax 劑量；並且更密切地監測這些病人的毒性徵象。</p>	中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B 級與 C 級)的患者：應避免使用。
懷孕用藥建議	根據動物試驗，懷孕婦女使用可能對胎兒造成傷害。	根據動物試驗，懷孕婦女使用可能對胎兒造成傷害。
優缺點	<p>1.台灣目前唯一 FDA 核准之 BCL2 抑制劑，可回復 B 細胞進行細胞凋亡的能力，克服 CLL 中 BCL-2 過度表現這項重大缺陷。</p> <p>2.為減少腫瘤溶解症候群 (TLS) 發生可能性，須經由為時 5 周的 ramp up period 達到治療劑量。</p>	1.偶爾曾有在治療期間發生腫瘤溶解症候群 (TLS) 的報告。