

常見適應症 (藥物於 2003 年 FDA 允許上市)

- 治療成人多發性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM, 2003 年)
- 治療成人被套細胞淋巴瘤(Mantle cell lymphoma, MCL, 2016 年)

US FDA 適應症	治療角色	試驗設計	試驗結果	用法劑量
Multiple myeloma	First line	[SWOG S0777] Randomised, phase 3 trial Bortezomib/Lenalidomide/Dexamethasone(VRd)vs Lenalidomide/Dexamethasone (Rd) Lancet. 2017 Feb 4;389(10068):519-527.	VRd(N=264) vs Rd (N=261) ORR: 82% vs 72% mPFS(months):43 vs 30, HR: 0.712 Common grade 3/4 AE: hematological AE, neuropathy, diarrhea	Bortezomib 1.3 mg/m ² 靜脈注射於第 1.4.8.11 天，1 週期為 21 天，共治療 8 週期。
		Randomized, phase 3 trial Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone(VTd) vs Thalidomide/Dexamethasone(Td) The Lancet, 376(9758), 2075-2085.	VTd(N=236) vs Td(N=238) nCR/CR: 31% vs 11%, p<0.0001 Common grade 3/4 AE: peripheral neuropathy, skin rash	Bortezomib 1.3 mg/m ² 靜脈注射於第 1.4.8.11 天，1 週期為 21 天，治療三週期後進行 tandem transplant.

	Relapsed	Single-arm, phase 2 trial Bortezomib/lenalidomide /dexamethasone(VRd) Blood, The Journal of the American Society of Hematology 123.10 (2014): 1461-1469.	N=64 PR+: 64% mPFS(Months): 9.5 Common grade 3/4 AE: neutropenia, lymphopenia, thrombocytopenia	Bortezomib 1 mg/m ² 靜脈注 射於第 1.4.8.11 天，1 週期為 21 天，共治療 8 週期；後續靜 脈注射於第 1.8 天，1 週期為 21 天，治療到 疾病復發。
Mantle cell lymphoma	First line	[LYM-3002] Randomised, phase 3 trial R-CHOP vs Bortezomib/ Rituximab/Cyclophospha mide/Doxorubicin/Predni solone(VR-CAP) N Engl J Med. 372(10), 944-953.	R-CHOP(N=244) vs VR-CAP(N=243) ORR: 89% vs 92%, no significance CR: 42% vs 53%, HR: 1.29 mPFS(months): 14.7 vs 24.4, p<0.001 Common grade 3/4 AE: neutropenia, thrombocytopenia,	合併 VR-CAP regimen, 1.3 mg/m ² 靜脈注 射於第 1.4.8.11 天，1 週期為 21 天，總共治 療 6 週期
	Relapsed	Single-arm, phase 2 trial Bortezomib as single agent Journal of clinical oncology 24.30 (2006): 4867-4874.	N=141 ORR: 33% TTP(months): 6.2 Common grade 3/4 AE: peripheral neuropathy, fatigue	1.3 mg/m ² 靜 脈注射於第 1.4.8.11 天，1 週期為 21 天， 總共治療 17 週 期

* mPFS: medium progression free survival; ORR: overall response rate; HR: Hazard Ratio; AE: Adverse events; PR: Partial response; nCR/CR: near complete

response/ complete response; CR: Complete response; TTP: Time to progression

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。Bortezomib 可逆轉的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)。
- 骨髓抑制程度:中度抑制
 - 血小板減少(30%的病人可能發生；3級: 5-24%; 4級: 3%)
 - 白血球減少(18-20%的病人可能發生；3級: 5%; 4級: <1%)
 - 貧血(12-23%的病人可能發生；3級: 4-6%; 4級: <1%)。
 - 小板最低的時間每週期給藥後的第11天，並且在約第21天前恢復。

注意事項及常見副作用

1. 神經系統副作用: 末梢神經病變(靜脈注射: 35-54% ; 3/4級: 7-15%。皮下注射: 37% ; 3/4級: 5-6%)、無力疲倦(7-52%)、神經痛(23%)、頭痛(10-19%)、感覺異常(7-19%)、頭暈(10-18%)。
2. 皮膚方面副作用: 皮疹(12-23%)。
3. 胃腸方面副作用：腹瀉(19-52%)、噁心(14-52%)、便秘(24-34%)、嘔吐(9-29%)、厭食(14-21%)、腹部疼痛(11%)、食慾降低(11%)。
4. 免疫系統副作用: 帶狀皰疹(6-11%)。
5. 骨骼肌肉方面副作用:肌無力(7-16%)。
6. 呼吸系統副作用：呼吸困難(11%)。
7. 其他副作用: 發燒(8-23%)

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。

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：1.3 mg/m²，下一劑量需至少間隔72小時。
- 腎功能不全劑量調整：不須調整。
- 肝功能不全劑量調整：
 - 輕度肝功能不全者(bilirubin ≤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): 第一個週期給予0.7 mg/m²，可根據病人反應在下一週期調升至 1.0mg/m²或調降至0.5mg/m²。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

毒性	症狀	處置
骨髓	<ul style="list-style-type: none">■ Bortezomb用於治療多發性骨隨瘤 (First line)■ 開始治療條件: 血小板≥70,000/mm³、絕對嗜中性白血球數≥1000/mm³■ 血小板低下：發生率60%，與有無侵犯骨髓、原先血小板的高低無關。血小板低下與化療造成血小板低下方式不同。血小板低下開始於給藥後的第一或第二的療程直到療程結束，沒有證據會有累積性血小板低下。血小板在第11天達到最低，在第21天恢復至正常。對治療有反應的病人，在第二個療程後，血小板的值會慢慢升高。Bortezomib 引起的血小板低下的機轉不明，但不可能是骨髓受傷所致或降低血小板生成素(thrombopoietin)。	

	因此不需要停藥，只須採支持療法。	
	血小板 $\leq 30,000/mm^3$	暫停Bortezomib。建議密集監測並適時給予支持性治療。(如:輸血小板、需要時給予血小板生成素)
	絕對嗜中性白血球數 $\leq 750/mm^3$	暫停Bortezomib。建議密集監測並適時給予支持性治療。(如:需要時給予白血球生成素)
	許多週期都必須暫停	在下一週期調降Bortezomib劑量。(1.3mg/m ² 調降至1.0mg/m ² ；1.0mg/m ² 調降至0.7mg/m ²)
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bortezomib用於治療成人被套細胞淋巴瘤(First line) ■ 開始治療條件: 血小板$\geq 70,000/mm^3$、絕對嗜中性白血球數$\geq 1000/mm^3$ 	
	血小板 $\leq 25,000/mm^3$	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停bortezomib至少兩週直到血小板$\geq 25,000/mm^3$。 ■ 建議密集監測並適時給予支持性治療。(如:輸血小板、需要時給予血小板生成素)
	3級以上嗜中性白血球低下	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停bortezomib至少兩週直到絕對嗜中性白血球數$\geq 750/mm^3$。 ■ 建議密集監測並適時給予支持性治療。(如:需要時給予白血球生成素)
	許多週期都必須暫停	在下一週期調降Bortezomib劑量。(1.3mg/m ² 調降至1.0mg/m ² ；1.0mg/m ² 調降至0.7mg/m ²)
神經	<ul style="list-style-type: none"> ■ 發生神經痛或神經建議使用皮下(SC)給藥方式。 ■ 末梢神經病變是最常見的副作用，與劑量有關，停藥可改善。伴隨有感覺與運動神經病變，感到疼痛、感覺異常、灼熱感與麻木。發生在腳上的報告比手多。一有輕微疼痛的神經病變，就應該馬上調整藥物劑量，可預防嚴重神經病變。自主神經病變可造成姿勢性低血壓、腹瀉、便秘的腸阻塞。 	
	1級	不需處理或劑量調整
	2級	降低劑量至1.0mg/m ²
	3級	停藥直到症狀緩解，可考慮重新使用0.7mg/m ² 一週一次。
	4級	永久停用bortezomib

胃腸道	胃腸道副作用含括: 便秘、腹瀉、噁心、嘔吐等。腹瀉是bortezomib常見的副作用，嚴重可達7-8%。處理方法，攝取足夠的水份與補充電解質，急性腹瀉時，如果有未成形大便或大便次數變多，就可開始 loperamide 治療。如果腹瀉落於 Grade 3，或腹瀉有黏液或脫水，停止 bortezomib 的治療，直到完全復原。	
	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級以上	3級以上暫停bortezomib至副作用降至1級或緩解，重新開始時須降低劑量。(1.3mg/m ² 調降至1.0mg/m ² ；1.0mg/m ² 調降至0.7mg/m ²)
皮膚	1-2級	不須停藥。密切監測及症狀治療。處理方法，可考慮給藥前給予類固醇及抗組織胺藥品
	3級以上	3級以上暫停bortezomib至副作用降至1級或緩解，重新開始時須降低劑量。(1.3mg/m ² 調降至1.0mg/m ² ；1.0mg/m ² 調降至0.7mg/m ²)
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)，急性肝衰竭較少發生，但如發生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。
感染	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。
心血管	心衰竭	有報告指出心衰竭惡化與新發生之LVEF降低皆有可能發生，建議原先有心衰竭病史或風險之病人進行密集監測。
	QT-Prolongation	有報告指出QT-prolongation可能發生。
	低血壓	有昏倒病史、併服會降低血壓的藥品、或脫水之病人風險可能增加，開始治療時須多加注意。需要時調整病人之降血壓藥物，另可考慮給予 mineralocorticosteroid (fludrocortisone 0.1mg tid)，也可降低血壓副作用。

藥物交互作用

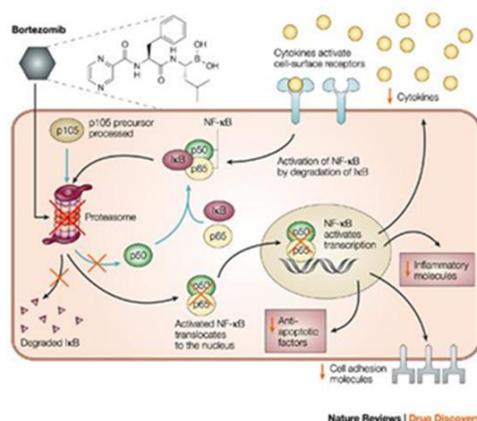
- Substrate of CYP1A2, 2C19, and 3A4。
- 與CYP3A4、CYP2C19促進劑/抑制劑可能會有潛在藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

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
- 肝功能(肝功能不全者建議監測)
- 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。
- 注意神經學或神經病變之症狀。
- 注意腫瘤溶解症候群之症狀及檢驗值(elevated uric acid, potassium, phosphate, hypocalcemia, or acute renal failure)。

機轉

Bortezomib inhibits proteasomes, enzyme complexes which regulate protein homeostasis within the cell. Specifically, it reversibly inhibits chymotrypsin-like activity at the 26S proteasome, leading to activation of signaling cascades, cell-cycle arrest, and apoptosis.



藥師小叮嚀

1. 注射Bortezomib常見副作用為手腳麻、感覺異常，若副作用仍在可忍受之範圍，通常不需要調整藥品，打完後會慢慢緩解。但如果手腳麻痛到影響日常生活，請告知醫師，將調整劑量以減輕副作用。
2. 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。
3. 使用Bortezomib治療期間需避孕，女性需避孕直到治療後七個月，男性需避孕直到治療後四個月。
4. 避免使用綠茶和綠茶提取物，可能會降低bortezomib療效。同時避免葡萄柚汁。
5. 在治療期間，尤其是在 bortezomib治療前後 12 小時，避免額外的非膳食來源的維他命C 補充劑，包括含有抗壞血酸的多種維生素（可能會降低 bortezomib的活性）
6. 副作用等級3/4級表示該副作用需要入院接受治療
7. 臨床監測項目含括全血球計數、血小板、定期追蹤是否有上述第一點神經病變等症狀，若有肝功能不全者則須監測肝功能。