

ALKERAN®

威克瘤錠

威克瘤注射劑

Melphalan

威克瘤錠 2mg/tab、

威克瘤注射劑 50 mg/vial

專業人員版 | 陳語紘藥師撰 方麗華藥師審

### 常見適應症 (於 2016 年 FDA 核准上市)

- Melphalan 仍然是造血幹細胞移植方案中使用最廣泛的藥物。從 1953 年最初發現以來，由於其清除骨髓特性和作為 DNA 烷化劑的廣泛抗腫瘤作用，它已逐漸被納入自體和異體移植的調理處理方案。Melphalan 仍然是多發性骨髓瘤和淋巴瘤的主要調理劑；並已成功用於各種其他血液和非血液惡性腫瘤的調理(conditioning)方案。在調理中常聯合用新的藥物，如用於骨髓瘤的 bortezomib 或 lenalidomide。用於骨髓惡性腫瘤的 clofarabine，可以提高移植的抗腫瘤效果，而與 alemtuzumab 聯合使用可能代表未來細胞治療的支柱，因為它具有增加植入成功率和低毒性特徵。(完整的歷史與綜論可閱: Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Mar; 19(3): 344–356.)
- 常用適應症:
  - 多發性骨髓瘤(閱移植方案): Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> 在單用多發性骨髓瘤自體移植有更快的血液學恢復、更少的輸血需求和更短的住院時間相關。雖然 EFS 相似，但 Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> 組的 45 個月生存率顯著優於 melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> plus 8 Gy TBI (65.8% vs. 45.5%; p=.05)。
  - 卵巢癌(幾乎退出市場)
  - 兒童惡性神經母細胞瘤 (用於移植方案)
  - 局部惡性黑色素瘤 (幾乎退出市場)
  - 軟組織肉瘤(幾乎退出市場)
- 骨髓白血病移植: 直到 MD Anderson 小組(1997,2001 年)使用 melphalan 聯合 fludarabine (FM) 進行開創性研究，melphalan 才在 AML 病人的異體移植調理中發現了重要作用。fludarabine 聯合 melphalan 一起使用，主要是因為 fludarabine 的免疫抑制作用以及通過抑制 DNA 損傷修復與烷化劑

(melphalan)的協同作用。在對 112 名 AML (n=80) 或高危骨髓增生異常症候群 (MDS) (n=32) 病人的回顧性分析中，他們在 MDACC 進行 FM 調理處理後接受了 allo-SCT，儘管存在 2 年 總存活期(OS) 為 44%。移植時 82 名病人是帶病移植。NRM 累積發生率為 54%。接受 140 mg/m<sup>2</sup> 和 180 mg/m<sup>2</sup> melphalan 作為調理方案的病人的生存率和進展風險沒有差異，因此 140mg/m<sup>2</sup> 至今仍是同種異體移植的標準劑量。

- 原發性骨髓纖維化 (PMF)移植: 使用 FM 進行低強度調節 (Reduced-intensity conditioning)可能是一個特別好的選擇，因為 PMF 診斷的平均年齡約為 60 歲。Devine 及其同事首先報告了 FM140 在少數骨髓纖維化患者中的應用。進一步的回顧性研究指出，在 allo-SCT 和 FM 調節後 PMF 病人有長期無病生存。在 PMF 病人中發生白血病轉化，所有接受 FM 調節移植的病人和所有 JAK2V617F 突變陽性病人在移植後第 30 天就轉為陰性。大約一半的病人會有長期存活，這表明誘導化療後再繼以 allo-SCT 和 FM140 的前置調理可能是治療從骨髓纖維化進展的 AML 病人有效策略。
- 半相合移植: Melphalan 也被用作半相合 (haploSCT) 移植前調理的一部分。Lacerda 團隊用 fludarabine, melphalan, thiotepa, cyclosporine, and 和兔 ATG 加上標準劑量的 CD34+ 選定細胞的方案治療了 14 名病人。8 人發生 aGVHD，6 人長期存活。隨後，Bethge 等人。在 29 名血液系統惡性腫瘤病人中使用 fludarabine 150–200 mg/m<sup>2</sup>、Melphalan 120 mg/m<sup>2</sup> 和 thiotepa 10 mg/kg (FMT) 方案，其中 23 名患有急性白血病。只有一名原發性移植失敗。該方案耐受性良好，無 4 級毒性。100 天非復發死亡(NRM)為 20%，死亡主要是由於與 T 細胞耗竭相關的感染性併發症。II-IV 級 aGVHD 的發生率為 48%，1 年 OS 為 35%。
- 在 UCBT 和 haploSCT 之前使用了 FMT 方案。在一項 II 期試驗中，28 名血液系統惡性腫瘤病人 (其中 22 名患有 AML/MDS) 接受了 FMT-ATG，隨後接受了來自半相合相關的 CD34+ 選擇移植細胞。6 名病人植入未成功，5 名後來接受了第二次移植。其中 4 名接受檢測的病人中有 3 名被發現具有抗 HLA 抗體。未觀察到 III-IV 級 aGVHD，4 名出現 cGVHD。100 天和最後一次隨訪的 NRM 分別為 18% 和 40%，主要是由於感染併發症。末次隨訪時的

OS 為 18%。在使用含 T 細胞幹細胞捐贈者和移植後第三、四天投與 cyclophosphamide 的 FMT 預處理方案後顯示 94% 的植體成功植入，100 天的 TRM 僅為 9%，1 年的 OS 為 66%，表明與無 T 細胞的 haploSCT 相比，使用含 T 細胞幹細胞植體改善了早期半相合移植結果。Haplo 移植臨床證實不需要用 ATG，在 3,4 天未給予 cyclophosphamide 之前，勿用類固醇。因為使用類固醇會讓後面的急性排斥的發生率與嚴重性變為更嚴重。

## 作用機轉

細胞毒性藥物。可鑲嵌到細胞的 DNA 上，抑制 DNA、RNA 及蛋白質合成，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 64% 的病人會發生嘔吐，取決於劑量)。
- 抑制血球生長程度：貧血 ( $\geq 50\%$ )、嗜中性白血球減少症 ( $\geq 50\%$ )、白血球減少症 ( $\geq 50\%$ )、血小板減少症 ( $\geq 50\%$ )、嗜中性球低下合併發燒 (41%；3/4 級：28%)、淋巴球減少症 ( $\geq 50\%$ )、骨髓抑制、骨髓衰竭 (可能是不可逆的)、溶血性貧血 (罕見)、續發性血液惡性腫瘤 (特別是白血病及骨髓衰竭異常綜合症，其發生機率與累積劑量有關，當累積劑量小於 600 毫克，發生率則小於 2%)。

## 注意事項及常見副作用

1. 心血管系統：末梢水腫 (11%)、血管炎。
2. 皮膚系統：過敏性皮膚反應、掉髮、斑丘疹、皮膚壞死、注射部位皮膚潰瘍
3. 代謝及內分泌系統：低鉀血症 (74%)、低磷血症 (49%)、抗利尿不當症候群
4. 胃腸系統：噁心 (90%)、嘔吐 (64%)、腹痛 (28%)、便秘 (48%)、喪失食慾 (49%)、腹瀉 (93%)、味覺異常 (28%)、消化不良 (26%)、口腔黏膜破損 (28-38%；3/4 級：5-13%)、血便。口腔黏膜破損可在藥物輸注時，口含冰塊或冰水、冰淇淋都可降低將來口腔黏膜破損。
5. 中樞神經系統：頭暈 (38%)、疲倦 (77%)、潮紅感、刺痛感
6. 肝臟系統：肝功能指數升高、黃疸。停藥後可恢復。肝臟靜脈阻塞症候群 (只發生於注射)。

7. 腎臟系統：血中尿素氮增加
8. 泌尿生殖系統：無月經 (9%)、不孕症、睪丸功能抑制
9. 呼吸系統：間質性肺炎 (罕見)、肺纖維化 (罕見)
10. 其他系統：發燒 (48%)、過敏反應 ( $\leq 2\%$ )。

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
  - 口服：多發性骨髓瘤
    - ✓ CrCl >60 mL/minute：常用劑量：0.15 to 0.25 mg/kg/day for 4 to 7 days
    - ✓ CrCl 15-59 mL/minute：將劑量減少至常用劑量的 75%
    - ✓ CrCl <15 mL/minute 及血液透析：將劑量減少至常用劑量的 50%
  - IV：ASCT 使用高劑量 melphalan 的前置調理化療
    - ✓ CrCl >60 mL/minute：常用劑量：200 mg/m<sup>2</sup> per treatment course
    - ✓ CrCl <15 to 59 mL/minute：每個療程減少劑量至 140 mg/m<sup>2</sup>；100 mg/m<sup>2</sup> (每個療程) 可能適用於某些病人
- 血液透析：每個療程減少劑量至 100 至 140 mg/m<sup>2</sup>
- 肝功能不全調整：成人。無需調整劑量
- 肥胖調整：成人。BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>：當治療目的是治愈性時，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)：主要是白血球減少和血小板減少，劑量相關的副作用。也發生不可逆的骨髓衰竭報告。延遲性骨髓抑制可能要在給藥 6-8 週後才恢復。高於 140 mg/m<sup>2</sup> 劑量，會發生快速嚴重的骨髓抑

制作用。Melphalan 的吸收，個別差異大，可依骨髓抑制的程度調整劑量。嚴重骨髓抑制多發生在 IV melphalan 的病人。曾經有發生骨髓抑制、腎功能受損 (考慮減少劑量) 或曾接受過 (或同時) 化療或放療的病人慎用。

副作用	處理
WBC <3000/mm <sup>3</sup> :	口服 melphalan : 停止治療直至恢復。
血小板 <100,000/mm <sup>3</sup> :	口服 melphalan : 停止治療直至恢復。
	IV melphalan : 多發性骨髓瘤的 palliative treatment : 根據治療日的血球數量及最低點的血球數量調整劑量。

- 過敏反應 (Hypersensitivity reactions) : 約 2% 接受 IV melphalan 的病人發生過敏反應 (包含過敏性休克)。最常見的過敏反應都發生在幾個療程後，過敏反應包括：蕁麻疹、搔癢、水腫為特徵，有些病人會表現心跳過速、支氣管痙攣、呼吸困難、低血壓、胸部疼痛。抗組織胺和皮質固醇是標準療法。如有過敏反應，就應停藥。口服 melphalan 也可能 (很少) 發生過敏反應。

副作用	處理
過敏反應包括：蕁麻疹、搔癢、水腫為特徵，有些病人會表現心跳過速、支氣管痙攣、呼吸困難、低血壓、胸部疼痛。	立即停用 melphalan。並給予 steroid, vena, epinephrine 緩解症狀。

- 胃腸道毒性 (GI toxicity): 噁心、嘔吐、腹瀉、口腔黏膜破損與劑量有關。傳統口服劑量只會造成輕度噁心和嘔吐，一天可分成多次服用，不必使用預防性止吐劑。高劑量 IV melphalan 治療引起嘔吐、腹瀉、口腔黏膜破損是劑量限制性毒性。

副作用	處理
Grade ≥3 口腔炎： (Grade 3 : 嚴重疼痛干擾進食)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 高劑量 IV melphalan 使用下，建議液態氮冷凍治療預防口腔黏膜破損發生。</li> <li>■ 給予營養支持和/或止痛劑。</li> </ul>



高劑量 IV 治療引起嘔吐、腹瀉	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 腹瀉：可先給予 loperamide 直到腹瀉緩解，並補充流失的水分及電解質（細節請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章節）</li> <li>■ 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。</li> </ul>
------------------	---

- 肺毒性 (Lung toxicity)：已報告有肺間質纖維化和肺炎，肺毒性與劑量或治療時間長短無關。出現肺毒性症狀 (咳嗽、發燒、囉音、呼吸困難、呼吸窘迫、缺氧)，就應停藥。肺間質纖維化只要停藥，投與類固醇有些可獲得改善。但肺部併發症也可能進展，造成死亡。

副作用	處理
肺毒性：肺間質纖維化和肺炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 應立即停藥。根據症狀的嚴重程度，在等待診斷結果時，通常需要給予經驗性抗生素治療。</li> <li>■ 經驗性劑量使用：Prednisone-equivalent doses (0.5 to 2 mg/kg/day)</li> </ul>
間質性肺炎	永久停藥。

- 外滲 (Extravasation)：Melphalan 萬一外滲，可能發生局部刺激性反應，造成局部組織損害。

副作用	處理
外滲	周邊靜脈不易給藥，應考慮採用中央靜脈管(central venous line)給藥。或注射溶液經由以酒精棉片消毒過的注射口緩慢注入快速滴注的靜脈輸注溶液中。

- 腫瘤溶解症候群 (Tumor lysis syndrome, TLS) 相關的高尿酸血症：

副作用	處理
TLS 相關的高尿酸血症	處理請詳見《副作用症狀解釋與自我照顧》“高尿酸血症”。

- 繼發性惡性腫瘤：曾經在正在接受melphalan治療的病人中發現染色體變異的現象。可能在治療後過一段時間發生續發性惡性腫瘤，包括急性骨髓性白血病或發生骨髓增生不良症候群，風險隨著治療持續時間和累積劑量的增加而上升。

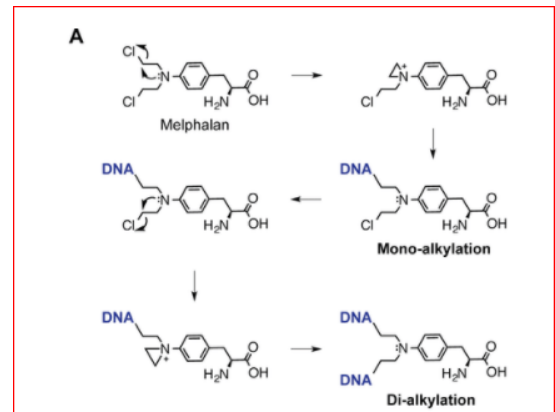
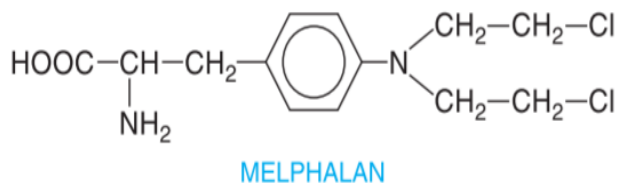
## 藥物交互作用

- 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。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

## 臨床監測項目

- 監測 CBC
- 監控肝腎功能
- 監測肺毒性、高劑量下使用胃腸道毒性、電解質、血清尿酸
- 監測過敏反應、輸注部位
- 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



## Mechanism of action of melphalan

Melphalan attaches alkyl groups to the N-7 position of guanine and N-3 position of adenine, leading to the formation of monoadducts, and DNA fragmenting when repair enzymes attempt to correct the error. It can also cause DNA cross-linking from the N-7 position of one guanine to the N-7 position of another, preventing DNA strands from separating for synthesis or transcription. Finally, melphalan can induce a number of different mutations.

Ref: 1. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e*

2. doi: 10.1093/nar/gkx1037



## 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. 口服 melphalan 應空腹服用，在用餐前至少一小時或餐後二小時後使用。接觸該藥物時建議戴上手套。
3. 無法吞服之病人不建議使用，因為 Melphalan 在含水溶液中快速分解而不適合於製作懸浮液。
4. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
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，對兩性皆可能造成不孕，但不影響性生活，如有生育計劃，病人可考慮儲存卵子/精子。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：6 個月內；男性：3 個月內)，應採有效避孕措施。
7. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 1 週後才可進行哺乳。
8. 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。
9. 若發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫
10. 過敏：蕁麻疹、臉或手發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難
11. 感染：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛、排尿疼痛、口腔潰瘍或無法癒合的傷口
12. 液體和電解質問題：如情緒變化、意識模糊、肌肉疼痛或無力、肌肉痙攣或心跳不正常、癲癇發作、非常嚴重的胃部不適或嘔吐
13. 異常出血、瘀青、胸痛或胸悶或心跳加快、呼吸急促
14. 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)
15. 沒有月經
16. 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。
17. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：便秘、胃部不適、嘔吐、味覺改變、口腔刺激或潰瘍、頭痛、疲勞。
18. 在進行藥物輸注時，務必口含冰塊或冰淇淋可降低將來黏膜破損。
19. 臨床監測項目：全血球計數、肝腎功能、電解質、肺毒性、輸注反應