

BTK Inhibitors 的發展歷史^{1,2}

- 1993 年，科學家發現了 BTK (Bruton's tyrosine kinase) 的結構與生理功能，該激酶與免疫細胞的多項訊息傳遞相關，如 BCR、TLR 等 signaling。而 BTK 中的 Bruton 則是紀念 1952 年發現先天免疫力缺陷疾病- X-linked agammaglobulinemia 的兒科醫師 Ogden C. Bruton。此疾病後來被發現是因 BTK 基因突變所導致 B 細胞無法成熟。
- 2013 年，經過 20 年的努力，首個 BTK 抑制劑 ibrutinib 被 FDA 加速審核，使用於 CLL/SLL 的治療，提供了一個免於化療的治療選項。這在當時是一大突破，因為以往 CLL/SLL 的治療多仰賴高毒性的合併性化學治療。
- 隨後開發的第二代 BTK 抑制劑 acalabrutinib 以及 zanubrutinib，旨在降低第一代抑制劑 off-target effect 造成的副作用，並分別於 2017 年與 2019 年為 FDA 核可上市。
- 然而第一與第二代的 BTK 抑制劑都會遇到抗藥性的問題，特別是 C481 residue 相關突變，會導致抑制劑失去與 BTK 結合並抑制之效果。而非共價鍵 (non-covalent) 的 BTK 抑制劑因而被發展出來，同時能抑制 wild-type 與 C481 突變的 BTK。首個非共價鍵 BTK 抑制劑- pirtobrutinib 在 2023 年 1 月獲得 FDA 核准，用於復發型被套細胞淋巴瘤 (MCL) 的治療。

常見適應症^{3,4,5} (FDA 於 2023 年 1 月加速核准上市)

- 單一療法適用於先前曾接受至少兩線全身性療法 (包括一種 BTK 抑制劑) 的復發性或難治型被套細胞淋巴瘤 (MCL) 成人病人。(加速核准)
- 單一療法適用於治療先前曾接受 BTK 抑制劑治療的復發或難治性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 成人病人。(加速核准)

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Adult pts with R/R MCL after at least 2 lines of systemic therapy, including a BTK inhibitor.	Open-label single-arm multicohort trial. 164 pts with R/R MCL and other B-cell malignancies, including	(Median f/u: 12 months) ORR: 57.8%, CR: 20.0% ORR in pts received HSCT: 57.9% DOR in responder: 21.6 months. eOS at 18 months: 59.3%. TEAE leading to discontinuation: 9.1%	Phase 1 portion: pirtobrutinib 30 to 300 mg PO QD; Phase 2 portion: 200 mg PO QD

(BRUIN trial, NCT03740529) Ref: J Clin Oncol. 2023 Aug 20;41(24):3988-3997.	those who were previously treated with a cBTKi. (Median previous lines of therapy: 3)		
Adult pts with CLL/SLL, with at least 2 prior lines of therapy, including a BTK inhibitor and a BCL-2 inhibitor. (BRUIN trial, NCT03740529) Ref: N Engl J Med 2023;389:33-44. J Clin Oncol. 2025 Aug;43(22):2538-2549.	Open-label single-arm multicohort trial. 317 pts with R/R MCL, including 247 pts received BTK inhibitor.	(Median f/u: 19.4 months) ORR: 73.5% ; CR: 1.6% mPFS: 19.6 months. For pts received all 5 CLL/SLL therapy: mPFS 13.8 months. 12-months OS: 86.0% TRAE leading to discontinuation: 2.6%	Phase 1 portion: pirtobrutinib 30 to 300 mg PO QD; Phase 2 portion: 200 mg PO QD
	Open-label phase III RCT. 238 pts with CLL/SLL, previous cBTKi. (1:1 ratio) pirtobrutinib vs investigator's choice of IdelaR or BR	(Median f/u: 17.2 months) mIRC-PFS: 14 months vs 8.7 months (HR: 0.57, P=0.0002)* Median EFS: 14.1 months vs 7.6 months* (HR: 0.39) Median TTNT: 24.0 months vs 10.9 months. (HR: 0.37) OS at 18 months: 73.4% vs 70.8%. TRAE leading to discontinuation: 5.1% vs 21.1%.	Pirtobrutinib: 200 mg PO QD. IdelaR: idelalisib 150 mg PO BID & rituximab 375 mg/m2 once, then 500 mg/m2 Q2W at the following four infusions, then 500 mg/m2 Q4W*3. BR: bendamustine 70 mg/m2 IV D1&D2 of up to 6 total 28-day cycles, rituximab 375 mg/m2 once, then 500 mg/m2 on day 1 of cycles 2-6.

試驗評論：

- **BRUIN 試驗 (MCL)：**根據此第一二期試驗，接受過共價鍵 BTK 抑制劑 (cBTKi) 後復發之 MCL 患者中，單獨使用 pirtobrutinib 仍有 57% 的 ORR，且是否接受移植不影響藥物的效果。安全性方面約 9% 病人須因副作用停藥，在 MCL 後線治療中 pirtobrutinib 為有效且安全性足夠之治療選項。
- **BRUIN 試驗 (CLL)：**根據第一二期試驗，接受過共價鍵 BTK 抑制劑 (cBTKi) 後復發之 CLL/SLL 患者中，單獨使用 pirtobrutinib 仍可達到高達 73% 的 ORR，PFS 中位數則長達 19 個月。且在 5 線療法均失效的患者中仍有 1 年以上的 PFS 中位數。安全性方面，僅 2.6% 病人於試驗中須因副作用停藥，且常見於 cBTKi 的心房顫動/撲動發生率並無人發生。總結來說此藥在後線治療的效果良好，且耐受性足夠。
- **而根據 2025 年最新的第三期 BRUIN CLL-321 試驗，**同樣納入接受過共價鍵 BTK 抑制劑後復發之 CLL/SLL 患者，比較 pirtobrutinib 與傳統二線療法 BR 或是 IdelaR 合併療法。結果顯示 pirtobrutinib 相較於對照組，無論是 PFS、EFS 皆顯著延長。且在安全性方面，因副作用而需停藥比率較低，僅 5.1%。上述實證確立了 Pirtobrutinib 作為 CLL/SLL 一線 cBTKi 治療失敗後，更有效且安全的二線首選方案之一。

- BCL2: B cell lymphoma 2; cBTKi: covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL/SLL: chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma; EFS: event-free survival; HSCT: hematological stem cell

transplantation. MCL: mantle cell lymphoma; Pts: patients; R/R: relapse/refractory; TTNT: time to next treatment or death.

致吐性及骨髓方面副作用⁶

- 致吐性：微致吐性 (<10%的病人會有嘔吐副作用)
- 血液學方面副作用：血紅素下降 (42~48% ; 3/4 級：9~19%) ; 血小板減少 (30~39% ; 3/4 級：14~15%) ; 嗜中性球減少 (36~63% ; 3/4 級：16~45%) ; 淋巴球減少 (23~32% ; 3/4 級：1.6~8%)

注意事項及常見副作用⁶

- 常見副作用 (≥20%) 包括：疲累、肌肉骨骼疼痛、新冠病毒感染、瘀青、咳嗽。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 全身性副作用：疲累 (29~36% ; 3/4 級：1.6~2.7%)、水腫 (18~21% ; 3/4 級：0~0.8%)、發燒 (13~20% ; 3/4 級：0~2.7%)、跌倒 (14% ; 3/4 級：0.9%)
 2. 肌肉骨骼與軟組織方面副作用：肌肉骨骼疼痛 (27~32% ; 3/4 級：0.9~3.9%)、關節痛 (12~19% ; 3/4 級：0.8%)
 3. 腸胃道方面副作用：腹瀉 (19~28%)、便秘 (13%)、腹痛 (11~25% ; 3/4 級：0.8~2.7%)、噁心 (11%)、黏膜破損 (12% ; 3/4 級：0.9%)
 4. 呼吸系統與胸腔方面副作用：呼吸困難 (17~22% ; 3/4 級：2.3~2.7%)、咳嗽 (14~33%)
 5. 感染方面副作用：新冠感染 (28% ; 3/4 級：7%)、肺炎 (16~27% ; 3/4 級：14~16%)、上呼吸道感染 (10~13% ; 3/4 級：0.8~2.7%)
 6. 神經系統副作用：頭痛 (20% ; 3/4 級：0.9%)、周邊神經病變 (14~16% ; 3/4 級：0.8~3.6%)、頭暈 (10~15%)、神經學症狀變化 (12% ; 3/4 級：2.7%)
 7. 皮膚方面副作用：皮疹 (14~19% ; 3/4 級：0~0.9%)
 8. 心血管方面副作用：出血 (11~22% ; 3/4 級：2.7~3.1%)、瘀血 (36%)、高血壓 (12% ; 3/4 級：5%)、室上性心律不整 (10% ; 3/4 級：5%)
 9. 心理方面副作用：失眠 (14%)
 10. 腎臟與泌尿道方面：腎功能不全 (12% ; 3/4 級：6%)
 11. 代謝方面：食慾降低 (12%)
 12. 其他：次發性癌症 (13% ; 3/4 級：2.7%)
 13. 實驗室數值異常：肌酸酐上升 (23~30% ; 3/4 級：0~1.6%)、血鈣下降 (19~40% ; 3/4 級：1.6~2.8%)、AST 上升 (17~23% ; 3/4 級：1.6~2.8%)、血鉀下降 (13% ; 3/4 級：1.6%)、血鈉下降 (13%)、脂肪酶下降 (12~21% ; 3/4 級：4.4~7%)、ALP 上升 (11~21%)、ALT 上升 (11~23% ; 3/4 級：1.6~2.8%)、血鉀上升 (11% ; 3/4 級：0.8%)

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)、危及生命 (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。

給藥方式⁶

- 本藥每日服用一次，不拘空腹或飯後。請整粒吞服，勿破壞劑型、剝半、磨粉。
- 若忘記服藥，在 12 小時內想起來可以補服一劑。若超過 12 小時則跳過當日劑量，並於隔天準時服藥。切勿服用兩倍劑量。

劑量調整⁶

- 腎功能不全調整：
 - 對於輕度至中度腎功能不全病人 (CLcr: 30~89 mL/min)：無須調整劑量。
 - 對於重度腎功能不全病人 (CLcr: 15~29 mL/min)：若原先劑量為 200 mg QD，則降低為 100 mg QD；若原先劑量為其他，則降低為 50 mg QD。
藥物動力學研究顯示，此類病人 pirtobrutinib AUC 較正常人高 62%。
- 肝功能不全調整：
 - 對於輕度 (T-bil 小於正常上限值，AST 大於正常上限值)、中度 (T-bil 為正常上限值 1.5 倍至 3 倍，或任何 AST 數值)或重度肝功能不全病人 (T-bil 大於正常上限值的 3 倍，或任何 AST 數值)：無須調整劑量。
- 對不良反應的調整與處理：

副作用	發生次數	處理方式與劑量調整 (原劑量：200 mg QD)
1. 三級以上(含) 非血液毒性	首次發生	➤ 暫停用藥。 ➤ 當恢復至 1 級或以下時以原劑量給藥。
2. ANC 0.5~1*10 ⁹ /L 合併發燒或感染	第二次發生	➤ 暫停用藥。 ➤ 當恢復至 1 級或以下時以 100 mg QD 給藥
3. ANC < 0.5*10 ⁹ /L 持續七天	第三次發生	➤ 暫停用藥。 ➤ 當恢復至 1 級或以下時以 50 mg QD 給藥
4. PLT 25~50*10 ⁹ /L 合併出血	第四次發生	➤ 永久停藥。
5. PLT < 25*10 ⁹ /L		

- 對藥物交互作用之劑量調整：詳見下方<藥物交互作用>

警告/注意事項與不良反應⁶

- 常見副作用的發生比率與型態：

副作用	臨床表現/徵象	臨床表現發生比率、型態與建議監測
-----	---------	------------------

感染	發燒、打冷顫、呼吸困難、類流感症狀	➤ 三級以上(含)感染發生率: 24~32%，其中死亡率為 4.4~8%。14%為肺炎。 ➤ 考慮於適當時機進行疫苗預防，高風險狀況下考慮給予抗生素預防。 ➤ 監測病人感染症狀，一旦發生盡早治療。
出血	血便或黑變、深褐色尿、吐血或咖啡色嘔吐物、咳血、頭暈、無力、意識混亂	➤ 出血或瘀血發生率：17%，3 級以上(含) 發生率 3%，死亡率為 0.3%。 ➤ 重大出血風險在未使用抗凝血類藥品：2.3%；在使用抗凝血類藥品：0.7%。 ➤ 抗凝血劑的並用需考量栓塞與出血的風險。 ➤ 監測病人出血症狀，一旦出現需按照嚴重程度進行劑量調整或停藥。 ➤ 若需執行手術，則考量手術出血風險高低，按需要於術前三天以及術後七天停藥。
血球低下	嗜中性白血球低下、血小板低下、血紅素下降	➤ 3 級以上(含) 嗜中性白血球低下 (26%)、血小板低下 (12%)、血紅素降低 (12%)。 ➤ 建議規律監測全血球數值。
心律不整	心房撲動、心房顫動、心悸、頭暈、昏倒、呼吸困難	➤ 心房撲動/心房顫動發生率 3.2%，3 級以上(含) 1.5%。 ➤ 其他嚴重心律不整如室上性心搏過速與心臟奏停：0.5%。 ➤ 建議監測心律不整症狀。
次發性癌症	(按照次發性癌症部位決定)	➤ 次發性癌症發生率：9%，其中以非黑色素皮膚癌最常見 4.6%。 ➤ 建議病人外出時要防曬。
肝毒性	AST、ALT、T-bil 上升	➤ 本藥可能發生嚴重或危及生命的肝毒性。 ➤ 建議治療前監測肝指數基準值，並常規監測。

➤ 對胎兒的影響：

基於動物試驗與藥理機轉，本藥可能造成孕期胎兒死亡或致畸胎之可能。

對於具生育可能之女性，服藥期間與停藥後一週內均需做好避孕措施。

➤ 對哺乳的影響：

目前尚無本藥於人類乳汁分布之數據。建議服藥期間與停藥後一週內須避免哺乳。

➤ 對生育能力的影響：

根據動物試驗之結果，在三個月的藥物暴露下，本藥不會對男性或女性動物的生殖器官造成影響。

藥物交互作用⁶

- 本藥主要經 CYP3A4 代謝，並藉由 UGT1A8 與 UGT1A9 進行 glucuronidation。
本藥與其代謝物之排除 37%經由糞便，53%經由尿液排除 (10%原型藥由尿液排除)。
- 本藥會抑制 CYP2C8、CYP2C9、CYP3A、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6、P-gp 與 BCRP；並可誘導 CYP3A4、CYP3A5、CYP2B6、CYP2C19。
- 與並用時需進行劑量調整：

並用藥品	AUC 上升幅度	建議調整之劑量
強效 CYP3A 抑制劑 (如 itraconazole)	Pirtobrutinib AUC 上升 49%	避免並用。 如果必須並用強效 CYP3A 抑制劑，則將 pirtobrutinib 劑量減至 150 mg QD。 若目前劑量為 50 mg QD，則等到 CYP3A 抑制劑停藥後 5 個半衰期再恢復給藥。
中效 CYP3A 抑制劑 (如 verapamil 或 diltiazem)	Pirtobrutinib AUC 上升 20~30%	監測 pirtobrutinib 相關副作用。
強效 CYP3A 誘導劑 (如 rifampin)	Pirtobrutinib AUC 下降 71%	避免並用。 如果必須並用強效 CYP3A 誘導劑，則將 pirtobrutinib 劑量增加至 300 mg QD；若目前劑量為 50 mg 或 100 mg QD，則增加 50 mg。
中效 CYP3A 誘導劑 (如 Efavirenz 或 bosentan)	Pirtobrutinib AUC 下降 27~49%	監測 pirtobrutinib 療效。
CYP3A4 受質	Midazolam AUC 上升 70%	按照 CYP3A4 受質的仿單進行劑量調整與監測。
CYP2C8 受質	Repaglinide AUC 上升 130%	按照 CYP2C8 受質的仿單進行劑量調整與監測。
CYP2C19 受質	Omeprazole AUC 上升 56%	按照 CYP2C19 受質的仿單進行劑量調整與監測。
P-gp 受質	Digoxin AUC 上升 35%	按照 P-gp 受質的仿單進行劑量調整與監測。
BCRP 受質	Rosuvastatin AUC 上升 140%	按照 BCRP 受質的仿單進行劑量調整與監測。

臨床監測項目⁶

- 全血球計數：檢查基礎值並常規追蹤。
- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。
- 肝指數：建議治療前監測 AST/ALT、T-bil 基準值，並常規監測。
- 追蹤出血症狀與徵象，如：血便或黑變、深褐色尿、吐血或咖啡色嘔吐物、咳血。
- 追蹤感染症狀，如：發燒、打冷顫、呼吸困難、類流感症狀。
- 追蹤心律不整症狀，如：心房撲動、心房顫動、心悸、頭暈、昏倒、呼吸困難。

機轉^{1,2}

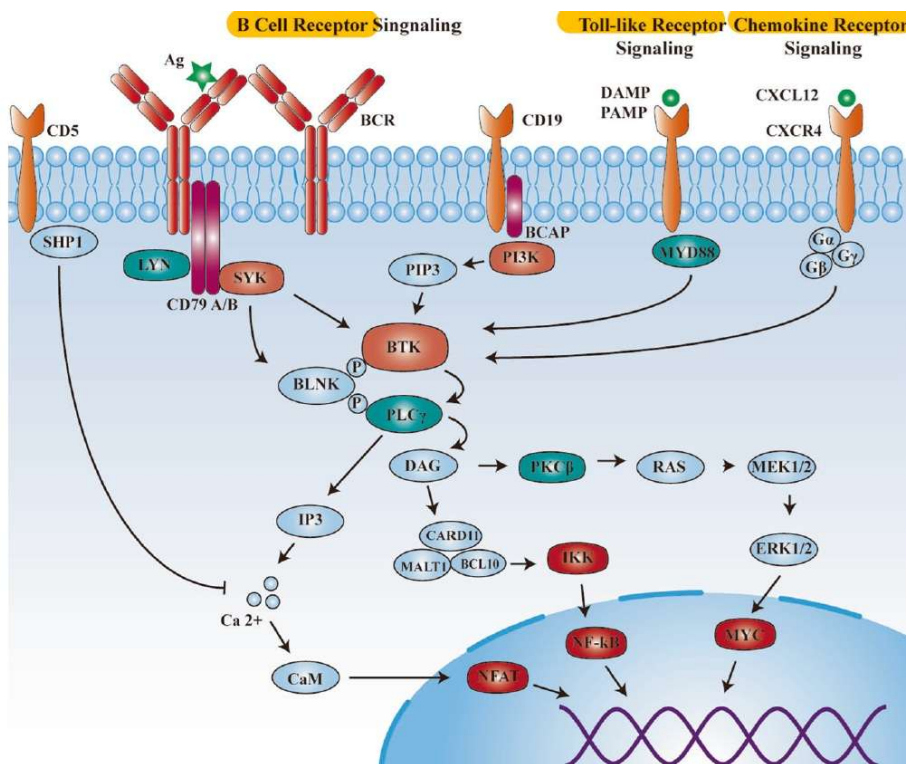
BTK (Bruton's tyrosine kinase) 的生理機能：

- BTK (Bruton's tyrosine kinase) 由 659 個胺基酸組成，共有 5 個不同功能的 domain。BTK 在免疫細胞的三種訊息傳遞路徑扮演重要角色，分別是 antigen-dependent BCR signaling、antigen-dependent TLR signaling、以及 chemokine receptor signaling。
- 在 BCR signaling 中，BTK 透過 PI3K 和 SYK 的活化來啟動，並磷酸化 PLCγ2 引發下游關鍵轉錄因子如 NF-κB 和 ERK 的活化，促進細胞增生與存活。而在 TLR signaling 中，BTK 與 MYD88 等蛋白質交互作用促進免疫細胞活化與發炎反應。在 chemokine receptor signaling 中，CXCL12-CXCR4 活化 BTK，並進一步調節細胞遷移

Non-Covalent BTK 抑制劑的機轉：

- Pirtobrutinib 為非共價鍵結合性 BTK 抑制劑，不須結合到 C481 residue 即可達成對 BTK 蛋白的抑制效果，因此可以克服此抗藥性。然而對於其他 BTK 位點的突變，如 V416L、A428D、M437R、T474I 與 L528W 等突變皆造成結構上的阻礙，使得 pirtobrutinib 失效。另外下游的 PLCγ2 突變，也會讓所有的 BTK 抑制劑失效。因此在抗藥性的問題上尚有發展的空間。

Fig. 3 A schematic map of BTK in BCR signalling, TCR signalling, and chemokine receptor signalling pathway.



藥師小叮嚀

1. 本藥每日服用一次，不拘空腹或飯後。
本藥需完整吞服，勿破壞劑型、剝半或磨粉。
2. 若忘記服藥，在 12 小時內想起來可以補服一劑。若超過 12 小時則跳過當日劑量，並於隔天準時服藥。切勿服用兩倍劑量。
3. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
4. 本藥長期服用可能有皮膚癌的風險，**外出時建議做好防曬措施**。
5. 治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：

血便或黑便、瘀傷增加、尿液呈粉紅色或棕色、不明原因的出血、嘔血或嘔血呈咖啡渣狀、咳血 腹痛、茶色尿、黃眼睛與皮膚	虛弱、意識混亂、持續性頭痛、言語改變 心跳過快或不規則（心悸）、胸部不適、頭暈、呼吸急促、昏厥 發燒、打冷顫、呼吸困難、類流感症狀
---	---

6. 此藥可能會影響孕婦及胎兒。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師，女性病人服藥期間與停藥後一週內都須執行避孕措施。
7. 此藥對於母親乳汁的分布與對嬰兒的影響未知。服藥期間與停藥後一週內須避免哺乳。
8. 副作用等級 3 或 4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
9. 臨床監測項目：全血球計數、肝指數、感染症狀、出血症狀、心律不整症狀。

References:

1. Wen T, Wang J, Shi Y, Qian H, Liu P. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. *Leukemia*. 2021;35(2):312-332.
2. Wang E, Mi X, Thompson MC, et al. Mechanisms of Resistance to Noncovalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors. *N Engl J Med*. 2022;386(8):735-743.
3. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2023;41(24):3988-3997.
4. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023;389(1):33-44.
5. Sharman JP, Munir T, Grosicki S, et al. Phase III Trial of Pirtobrutinib Versus Idelalisib/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-321). *J Clin Oncol*. 2025;43(22):2538-2549.
6. Jaypirca (pirtobrutinib) [package insert]. Eli Lilly and Company; 2023. Accessed November 25, 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216059s002lbl.pdf.