

VORANIGO®

Vorasidenib 膜衣錠

(Servier)

Vorasidenib

10 mg; 40 mg/tab

專業人員版 | 傅彥崑醫師撰寫

Pan IDH (IDH1 & IDH2) Inhibitor

IDH Inhibitors 的發展歷史與里程碑^{1, 2, 3, 4, 5}

- **IDH 突變與癌細胞表現之關聯建立**。2008 年全基因組定序首次在膠質母細胞瘤 (Glioblastoma) 中發現 IDH1 突變¹。隨後的數據顯示約七成的膠質細胞瘤表現 IDH1 或 IDH2 突變。
- **IDH1/IDH2 突變的致癌機轉被發現**。2009 年，IDH1 與 IDH2 癌化突變的致病機轉被發現，與其能將 α -KG 轉化成致癌性代謝物: 2-hydroxyglutarate (2-HG)有關²。
- **首個 IDH2 突變型抑制劑獲得 FDA 核准適應症**。AG221-C-001 1/2 期試驗顯示，於復發或難治型 AML 且具有 IDH2 突變之患者使用 enasidenib 單一療法，能達成約 19% 的完全緩解率 (CR)³。這項結果使得 enasidenib 在 2017 年成為首個 FDA 核准之 IDH 抑制劑。
- **首個 IDH1 突變型抑制劑獲得 FDA 核准適應症**。AG120-C-001 1/2 期試驗顯示，於復發或難治型 AML 且具有 IDH1 突變之患者，ivosidenib 單一療法能達成約 24.7% 的完全緩解率⁴。
- **神經膠質瘤治療的重大突破**。首個雙重 IDH 抑制劑 (Pan IDH inhibitor)-vorasidenib，於其第三期 INDIGO 試驗證實，在有殘留癌細胞或復發且 IDH 突變之神經膠質細胞瘤病人，使用 vorasidenib 能大幅延長 2 倍以上的 PFS 中位數⁵。2024 年 vorasidenib 成功獲得 FDA 適應症，使腦癌患者能延後接受化學治療或放射治療，在腦癌治療的里程碑中為重大突破。

常見適應症 (FDA 於 2024 年 8 月核准上市)⁵

- 具 IDH1 或 IDH2 易感變異之第 2 級星狀細胞瘤 (astrocytoma) 或寡突膠質細胞瘤 (oligodendroglioma) 的成人及 12 歲 (含) 以上兒童患者。(臺灣 TFDA 尚未核可此適應症)

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Adult and pediatric pts $\geq$ 12 y/o with Grade 2 astrocytoma or oligodendroglioma with a susceptible	Multi-center double-blind, phase III RCT. 331 adult and pediatric pts $\geq$ 12 y/o, with residual or recurrent grade 2 oligodendroglioma or	(Median f/u: 14.2months) mPFS: 27.7 months vs 11.1 months (HR: 0.39, $P < 0.001$)* TTNI: NR vs 17.8 months* [Safety outcomes] AEs $\geq$ Grade 3: 22.8% vs 13.5%	[28-days continuous cycles] Vorasidenib 40 mg PO QD vs Placebo until disease progression

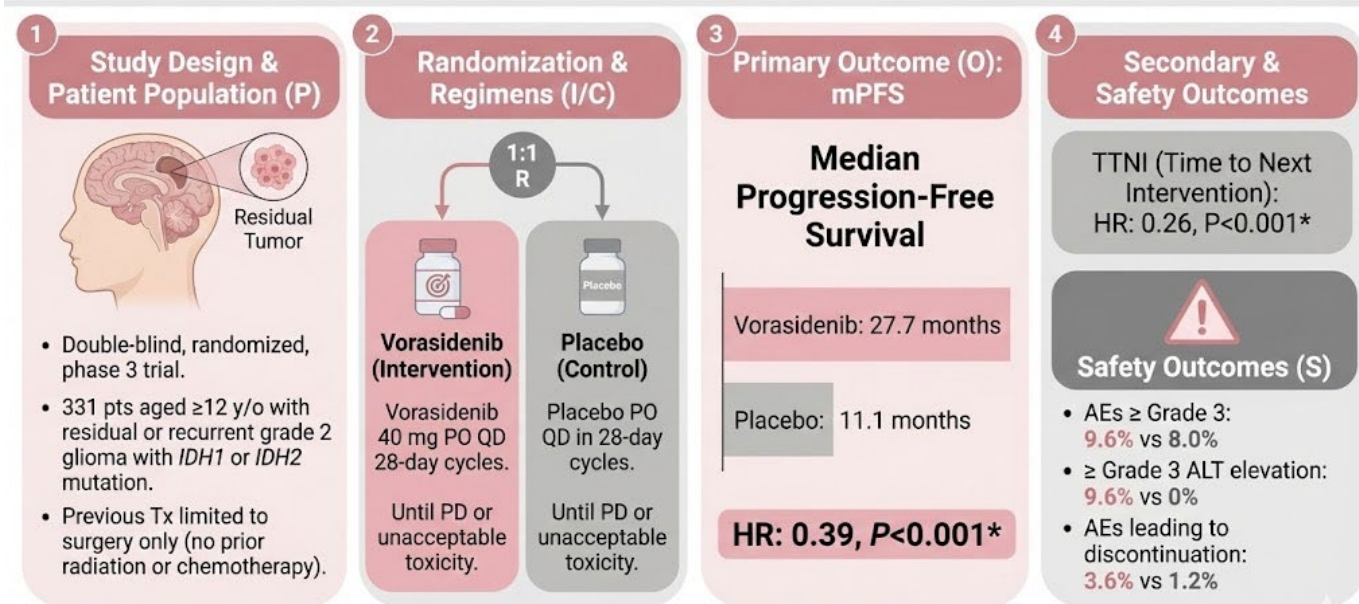
IDH1 or IDH2 mutation. (INDIGO trial; NCT04164901) Ref: N Engl J Med. 2023 Aug 17;389(7): 589-601.	astrocytoma with IDH1 and IDH2 mutation. At least 1 previous surgery; no other anticancer treatment for glioma, no use of glucocorticoids. (1:1, Vorasidenib vs placebo)	≥ Grade 3 ALT elevation: 9.6% vs 0%. AEs leading to continuation: 3.6% vs 1.2%	
--	--	---	--

試驗評論：

- Grade 2 神經膠質瘤雖在病理學上屬低惡性度，但因其具浸潤特性，手術往往難以完全清除，術後常有殘存病灶 (residual disease)。而 INDIGO 三期試驗顯示，這群 Grade 2 但術後仍有殘存癌症的神經膠質瘤患者，且具有 IDH1 或 IDH2 突變，使用新一代雙效 IDH 抑制劑 Vorasidenib 相較於安慰劑能顯著延長 PFS 中位數⁵。而安全性上，三級以上副作用約 23%，因副作用需停藥比率僅 3.6%，顯示 Vorasidenib 作為術後治療的耐受性良好。目前 NCCN 指引已將此適應症列為 Category 1 建議。未來仍需更多試驗來釐清 Vorasidenib 與傳統化療在 Grade 3、4 或已接受過治療的神經膠質瘤患者中之角色。

➤ AEs: adverse events; HR: hazard ratio; IDH: isocitrate dehydrogenase; mPFS: median progression-free survival; pts: patients; NR: not reached; TTNi: time to the next intervention; RCT: randomized controlled trial; y/o: years-old.

INDIGO Trial: Vorasidenib in IDH1/2-Mutant Low-Grade Glioma (Post-Surgery Residual)



Abbreviations: AEs: Adverse Events; ALT: Alanine Aminotransferase; HR: Hazard Ratio; IDH: Isocitrate Dehydrogenase; mPFS: median Progression-Free Survival; PD: Disease Progression; PO: Per Os (orally); QD: Once Daily; R: Randomization; TTNi: Time to Next Intervention; Tx: Treatment.

Ref: N Engl J Med. 2023; 389:491-503. * denotes statistical significance.

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**：嗜中性球減少 (14% ; 3/4 級 : 2.4%) ; 白血球下降 (13% ; 3/4 級 : 0.6%)、血紅素降低 (13%)、淋巴球減少 (11% ; 3/4 級 : 1.8%)、血小板減少 (12%)

注意事項及常見副作用⁶

- 常見副作用 (≥15%) 包括：疲勞、頭痛、肌肉骨骼疼痛、腹瀉和噁心。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 全身性副作用：疲累 (37%；3/4 級：0.6%)
 2. 肌肉骨骼方面副作用：肌肉骨骼疼痛 (26%)
 3. 腸胃道方面副作用：腹瀉 (25%；3/4 級：0.6%)、便秘 (13%)、腹痛 (13%)、食慾降低 (9%)
 4. 神經系統副作用：癲癇* (16%；3/4 級：4.2%)
 5. 實驗室數值異常：ALT 上升 (59%；3/4 級：10%)、AST 上升 (46%；3/4 級：4.8%)、GGT 上升 (38%；3/4 級：3%)、血鉀上升 (23%；3/4 級：0.6%)、肌酸酐上升 (11%；3/4 級：0.6%)、ALP 上升 (10%；3/4 級：1.2%)、血鈣下降 (10%)、血糖上升 (10%)、血磷下降 (8%；3/4 級：0.6%)

*註：癲癇的發生率與安慰劑對照組之發生率相近，推測與腦癌本身關聯性較大，而非藥物所致。

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。

給藥方式⁶

- 成人與體重 ≥ 40 公斤的 12 歲以上青少年：40 mg PO QD。持續服用直到疾病復發或無法耐受。
- 體重 < 40 公斤的 12 歲以上青少年：20 mg PO QD。持續服用直到疾病復發或無法耐受。
- 本藥每日固定服用一次，不拘空腹或飯後。請整粒吞服，勿剝半、磨粉、或咀嚼。
- 忘記服藥處理。若忘記服藥於 6 小時內想起來，可補服用該日劑量；若超過 6 小時則跳過當日劑量。隔日劑量請按時服用，切勿服用兩倍劑量。
- 嘔吐處理。若服藥後不慎嘔吐，則跳過當日劑量。隔日劑量請按時服用，切勿服用兩倍劑量。

劑量調整⁶

- 腎功能不全調整：
 - 對於 CLcr: > 40mL/min 的腎功能不全病人：無須調整劑量。
 - 對於 CLcr: ≤ 40mL/min 腎功能不全或正在進行透析之病人：此類病人之藥動學數據尚未被研究。建議密集監測副作用，並按照嚴重程度調整劑量。
- 肝功能不全調整：
 - 對於輕度或中度肝功能不全病人 (Child-Pugh A or B)：無須調整劑量。

- 對於重度肝功能不全病人 (Child-Pugh C)：此類病人之藥動學數據尚未被研究。建議密集監測副作用，並按照嚴重程度調整劑量。

➤ 針對不良反應的劑量降階：

劑量階層	成人與體重 ≥ 40 公斤的 12 歲以上青少年	體重 < 40 公斤的 12 歲以上青少年
原劑量	40 mg PO QD	20 mg PO QD
第一降階劑量	20 mg PO QD	10 mg PO QD
第二降階劑量	10 mg PO QD	永久停藥
(永久停藥)	永久停藥	永久停藥

➤ 對不良反應的調整與處理：

副作用	嚴重程度	處理方式與劑量調整
肝毒性	AST/ALT 上升至 1~3 倍正常上限值以上且 T-bil 未超過 2 倍正常上限值	➤ 持續用藥。 ➤ 每週監測一次肝指數直到恢復至一級以下 (含)。
	AST/ALT 上升至 3~5 倍正常上限值以上且 T-bil 未超過 2 倍正常上限值	➤ 暫停用藥直到恢復至第一級 (含) 以下。若 28 天內恢復：以原劑量重啟治療；若在 28 天後才恢復，則以降低一階之劑量重啟治療。 ➤ 若復發，暫停用藥直到恢復至第一級 (含) 以下，恢復後以降低一階之劑量重啟治療。
	AST/ALT 上升至 5~20 倍正常上限值以上且 T-bil 未超過 2 倍正常上限值	➤ 暫停用藥直到恢復至第一級 (含) 以下。若在 28 天內恢復，則以降低一階之劑量重啟治療；若在 28 天以後才恢復，則永久停藥。 ➤ 若復發則永久停藥。
	AST/ALT 上升至 3~20 倍正常上限值以上且 T-bil 超過 2 倍正常上限值	➤ 暫停用藥直到恢復至第一級 (含) 以下。若恢復則以降低一階之劑量重啟治療。 ➤ 若復發則永久停藥。
	AST/ALT 上升至 20 倍正常上限值以上	➤ 永久停藥。
其他不良反應	第三級	➤ 暫停用藥直到恢復至第一級 (含) 以下，並以降低一階之劑量重啟治療。

		➤ 若復發則永久停藥。
	第四級	➤ 永久停藥。

- 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
肝毒性	AST、ALT 上升、肝衰竭、肝壞死和自體免疫性肝炎	➤ ALT 上升發生率：59%；3/4 級：10%。 ➤ AST 上升發生率：46%；3/4 級：4.8%。 ➤ T-bil 上升發生率：4.8%；3/4 級：0.4%。 ➤ 首次 AST/ALT 上升中位數時間：57 天。 ➤ 因肝毒性永久停藥比率：2.9% (ALT)、1.6% (AST)、0.4% (GGT)。 ➤ 因肝毒性而需要調整劑量比率：14% (ALT)、6% (AST)、1.6% (GGT)。 ➤ 建議監測肝指數 (包括 ALT/AST/T-bil/GGT/ALP) 之基準值，並於前兩個月每兩週至少監測一次，而前兩年至少每月監測一次。

- 對胎兒的影響：

基於動物試驗結果，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，服藥期間與停藥後三個月內需做好避孕措施；對於具生育可能女性之男性伴侶，服藥期間與停藥後三個月內需做好避孕措施。

- 對哺乳的影響：

目前尚無本藥乳汁分布之數據。建議服藥期間與停藥後兩個月內須避免哺乳。

- 對生育能力的影響：

根據動物試驗之結果，本藥可能造成男性及女性不孕症之可能。

藥物交互作用⁶

- 本藥主要經 CYP1A2 代謝；少部分以 CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 與 CYP3A 代謝。大多原型藥或代謝物經糞便排除。
- 本藥可能會誘導 CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A 與 UGT1A4 之活性。
- 本藥為 BCRP 抑制劑。
- 與以下藥品並用時需考量替代藥品或進行副作用監測：

具交互作用藥藥品	AUC 影響幅度	建議調整與臨床監測
----------	----------	-----------

強效或中效 CYP1A2 抑制劑 (ciprofloxacin)	Vorasidenib AUC 上升為 2.5 倍	建議避免並用。若不得已必須並用，則持續監測 vorasidenib 副作用，並按照嚴重程度進行劑量調整。
CYP1A2 誘導劑	Vorasidenib AUC 減少 40%	建議避免並用，並禁止抽菸。
CYP3A4 受質	可能降低 CYP3A4 受質濃度 (幅度未知)	建議避免並用。
避孕藥		建議採取非賀爾蒙類的避孕方式。

臨床監測項目⁶

- 全血球計數：檢查基礎值並常規追蹤。
- 肝指數(ALT/AST/T-bil/GGT/ALP)：建議開始治療的前兩個月每兩週至少監測一次；前兩年每月至少監測一次。
- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的患者中)。

機轉^{7,8}

IDH 的生理功能與 IDH 突變造成之癌化：

- IDH (Isocitrate dehydrogenase) 為細胞內關鍵的代謝酵素，在生理狀況下負責 isocitrate 與 α -ketoglutarate (α -KG) 間的轉化。其轉化需要藉助輔酶 NADP⁺ 與 NADPH 的協助。 α -KG 隨後可參與 TCA cycle 的有氧代謝，維持細胞能量供應。IDH 有兩種子型，兩者功能類似但位置不同，其一為 IDH1 位於細胞質中，另一種為 IDH2 則在粒線體內。
- IDH 相關突變如 mtIDH1 或 mtIDH2，能使 α -KG 轉化成致癌性代謝物: 2-hydroxyglutarate (2-HG)，它會抑制蛋白質與 DNA 的去甲基化酶如 TET 與 KDM 酵素，導致 DNA 高度甲基化及表觀遺傳異常。此外，它還抑制羧化酶與 ALKBH，分別影響膠原蛋白成熟、穩定 HIF-1 α ，並阻礙 DNA 修復，大幅增加突變風險。⁷
- 與 IDH1 或 IDH2 突變相關的癌症包括 Glioma、chondrosarcoma、cholangiocarcinoma、與 AML。

Pan IDH 抑制劑作用機制：⁸

- Vorasidenib 為突變型 IDH1 與 IDH2 的異位可逆抑制劑，與兩種 IDH 酵素的異位區域結合，改變其構型，進而阻斷酵素活性。在藥物動力學方面，其腦腫瘤與血漿濃度比值達 1.6，顯示具備優異的腦部穿透率；此特性顯著優於以往腦部穿透率較低的 IDH 抑制劑 (如 enasidenib 與 ivosidenib)。

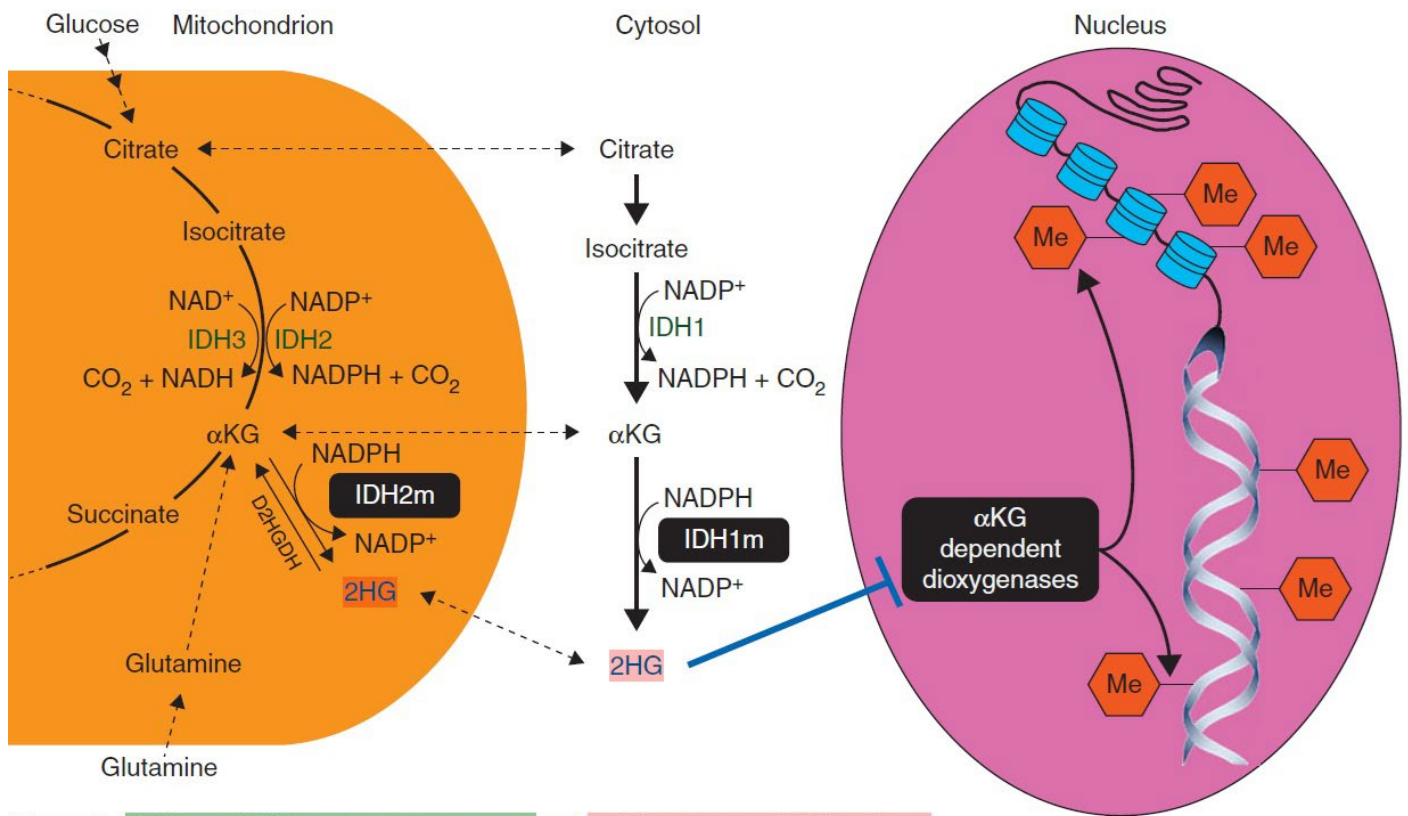


Figure 1. Wild-type IDH function in homeostasis and activity of mutant IDH in disease.

藥師小叮嚀

1. 本藥每日固定服用一次，不拘空腹或飯後。請整粒吞服，勿剝半、磨粉、或咀嚼。
2. **忘記服藥處理**。若忘記服藥於 6 小時內想起來，可補服用該日劑量；若超過 6 小時則跳過當日劑量。隔日劑量請按時服用，切勿服用兩倍劑量。
3. **嘔吐處理**。若服藥後不慎嘔吐，則跳過當日劑量。隔日劑量請按時服用，切勿服用兩倍劑量。
4. **肝毒性**。本藥可能會造成肝臟毒性，請配合醫師的抽血監測，並在以下症狀發生時通知您的醫師與個案管理師：

皮膚或眼白發黃（黃疸）、茶色尿 感覺非常疲倦或虛弱	食慾不振、右上腹疼痛
------------------------------	------------

5. 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。
6. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
7. 抽菸可能影響本藥藥效，若您有抽菸，請告知您的醫師，並進行戒菸療法。
8. **生育影響**。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師，女性患者服藥期間與停藥後三個月內需做好避孕措施；男性患者（若伴侶具有懷孕可能），服藥期間與停藥後三個月內需做好避孕措施。
9. **哺乳影響**。此藥對於母親乳汁的分布與對嬰兒的影響未知。服藥期間與停藥後兩個月內都須避免哺乳。
10. **臨床監測項目**：肝指數、腸胃道不適。

References:

1. Parsons DW, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008;321(5897):1807-1812.
2. Mardis ER, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1058-1066.
3. Stein EM, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017;130(6):722-731.
4. DiNardo CD, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2386-2398.
5. Mellinghoff IK, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2023;389(7):589-601.
6. U.S. Food and Drug Administration. Voranigo (vorasidenib) Prescribing Information. Servier Pharmaceuticals LLC; revised April 2025. Accessed December 10, 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/218784s002lbl.pdf.
7. Dang L, Yen K, Attar EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics. *Ann Oncol*. 2016;27(4):599-608.

8. Konteatis Z, Artin E, Nicolay B, et al. Vorasidenib (AG-881): A First-in-Class, Brain-Penetrant Dual Inhibitor of Mutant IDH1 and 2 for Treatment of Glioma. *ACS Med Chem Lett*. 2020;11(2):101-107. Published 2020 Jan 22.