

IDHIFA® Enasidenib 膜衣錠 (Bristol Myers Squibb)

Enasidenib
50; 100 mg/tab
專業人員版 | 傅彥崑藥師撰寫
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母細胞瘤表現 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 2017 年 8 月核准上市)^{6, 7}

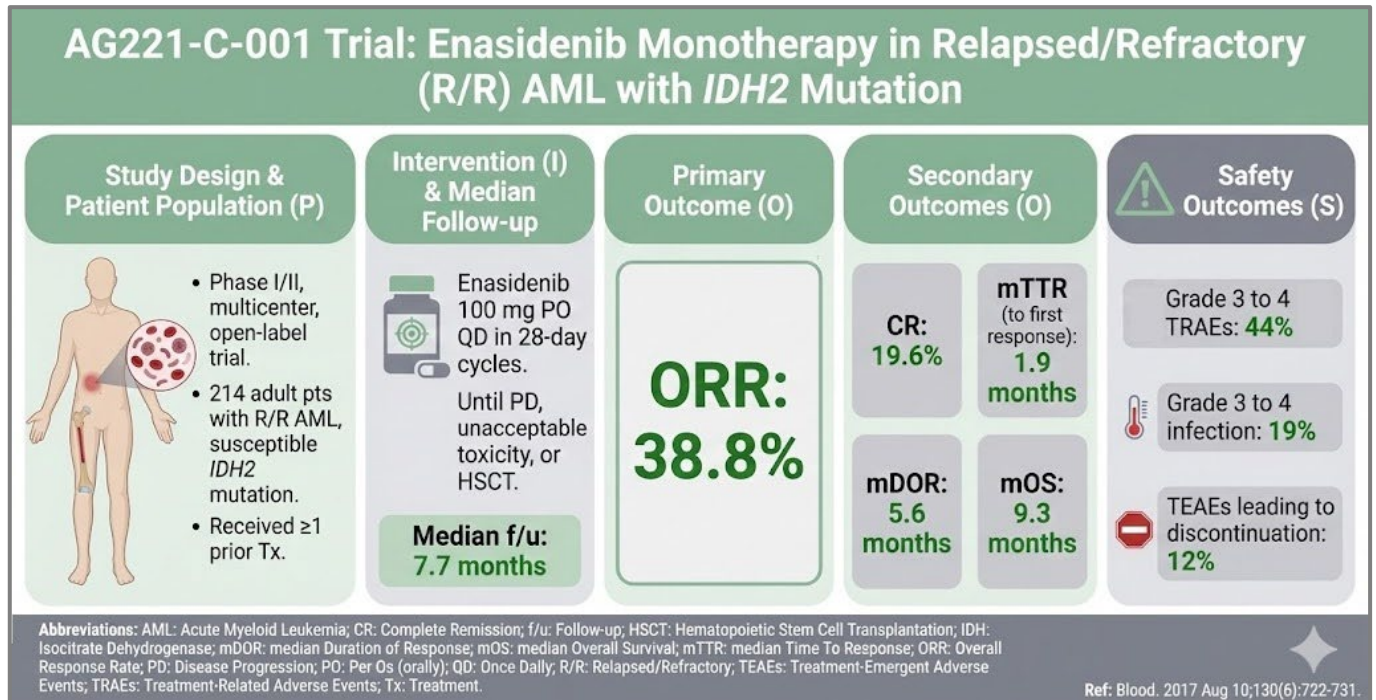
- 患有復發或難治性且具 IDH2 突變的急性骨髓性白血病 (AML) 成人患者。(2025 年 11 月尚未有 TFDA 適應症)

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Adult patients with R/R AML with an IDH2 mutation (AG221-C-001 trial ⁶ , NCT01915498) Ref: Blood. 2017 Aug 10;130(6):722-731.	Open-label, single-arm, two-cohort phase I/II trial. 176 pt with age ≥ 18 y/o with mutant-IDH2 AML. (AML cohort)	(Median f/u: 9.7 months) CR: 19.3%; ORR: 40.3% mTTR: 1.9 months, mDOR: 5.8 months mOS: 9.3 months [Safety outcomes] Grade 3 to 4 TRAEs: 41% Grade 3 to 4 infection: 1% TEAEs leading to discontinuation: 5%	Enasidenib 100 mg PO QD until disease progression or unacceptable toxicity.

試驗評論：

1. AG221-C-001 試驗收納的復發或頑固型 AML 患者群中，給予 enasidenib 治療 ORR 能達約 40%，中位反應持續 5.8 個月，且有 10% 患者成功藉此橋接至移植治療。然而此藥反應時間較慢，初期末見效並不代表治療失敗，應持續治療。生存數據顯示，患者 mOS 達 9.3 個月，顯著優於過往挽救療法的 3.3 個月。Enasidenib 為此類患者提供了安全性高且能延長存活的治療選擇。而在其第三期 NCT02577406 試驗中⁷，相較於傳統 AML 療法，雖然 primary endpoint-mOS 沒有達到顯著差異，但 EFS、TTF、ORR 都有達到顯著差異；安全性方面則沒有新的警訊出現。顯示 enasidenib 對於 AML IDH 突變的患者能提供有效且安全的治療選項。

- AML: acute myeloid leukemia; EFS: event-free survival; IDH2: isocitrate dehydrogenase-2; mDOR: median duration of response; MDS: myelodysplastic syndrome; mOS: median overall survival; mTTR: median time to response; ORR: overall response rate; R/R: relapsed or refractory; TRAEs: treatment related adverse events. TTF: time to treatment failure.



致吐性及骨髓方面副作用⁸

- 致吐性：中度致吐性 (30~90%的病人可能有嘔吐副作用)
- 血液學方面副作用：分化症候群 (14%；3/4 級：7%)；非感染性白血球增多 (12%；3/4 級：6%)

注意事項及常見副作用⁸

- 常見副作用 (≥ 20%) 包括：噁心、嘔吐、腹瀉、膽紅素升高、食慾下降。
- 其他各系統副作用如下：
1. 腸胃道方面副作用：噁心 (50%；3/4 級：5%)、腹瀉 (42%；3/4 級：8%)、嘔吐 (34%；3/4 級：2%)
 2. 呼吸系統與胸腔方面副作用：肺水腫 (<10%)、急性呼吸窘迫症候群 (<10%)
 3. 代謝性副作用：食慾降低 (34%；3/4 級：4%)、腫瘤溶解症候群 (6%；3/4 級：6%)

4. 神經系統副作用：味覺障礙 (12%)

5. 實驗室數值異常：膽紅素上升 (81% ; 3/4 級：15%)、血鈣下降 (74% ; 3/4 級：8%)、血鉀下降 (41% ; 3/4 級：15%)、血磷下降 (27% ; 3/4 級：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)、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⁸

- 本藥每日服用一次，不拘空腹或飯後。本藥需整粒吞服，請勿剝半、磨粉或咀嚼錠劑。
- 若忘記服藥，或服藥後不慎發生嘔吐，於當日想起來時可立刻補服當日劑量。明日準時服用一般劑量。

劑量調整⁸

- 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。
 - 對於度腎功能不全病人 (CLcr: < 30 mL/min)：此類病人之藥動學數據尚未被研究。
- 肝功能不全調整：
 - 對於輕度至重度肝功能不全病人 (Child-Pugh A、B、C)：無須調整劑量。
- 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
分化症候群	任何	➤ 一旦懷疑分化症候群，給予全身性類固醇並持續監測血液動力學。 ➤ 若類固醇開始使用後 48 小時仍未緩解，暫停使用 enasidenib 直到症狀緩解。 ➤ 當恢復到 2 級以下 (含) 則恢復 enasidenib 給藥。
非感染性白血球增多	WBC $\geq 30 \times 10^9/L$	➤ 按照指引開始使用 hydroxyurea 治療。 ➤ 若 hydroxyurea 使用後白血球增多仍未改善，暫停使用 enasidenib，直到 WBC 小於 $30 \times 10^9/L$ 再恢

		復給藥。
肝毒性	T-bil 大於三倍以上 正常上限值持續兩週 且無其他肝指數異常	➤ 降低 enasidenib 劑量至 50 mg PO QD。 ➤ 若 T-bil 降低到 2 倍正常上限值以下，則恢復 enasidenib 劑量為 100 mg PO QD。
其他副作用 或腫瘤溶解 症後群	三級以上(含)	➤ 暫停 enasidenib 用藥直到恢復至 2 級以下(含)。 ➤ 若恢復到 2 級以下(含)，以 50 mg PO QD 恢復給藥；若恢復到 1 級以下(含)，則以 100 mg PO QD 恢復給藥。 ➤ 若有三級以上的毒性復發，則永久停藥。

- 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⁸

- 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
分化症候群	呼吸困難、胸腔積液、 腎功能損害、發燒、淋 巴結腫大、骨痛、體重 快速上升、水腫。	➤ 發生率：14%。 ➤ 發生時間：開始用藥 1 天至五個月都可能。 ➤ 一旦懷疑有分化症候群相關症狀，立即給予 dexamethasone 10 mg IV Q12H，並持續監測血液動力學直到症狀緩解。類固醇劑量等緩解後才能逐步減量。建議住院密集觀察肺部與腎臟相關症狀。 ➤ 若類固醇開始使用後 48 小時仍未緩解，暫停使用 enasidenib 直到症狀緩解。

- 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。

對於具生育可能之女性，服藥期間與停藥後 2 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 2 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 2 個月內須避免哺乳。

藥物交互作用⁸

- 本藥經各種 CYP 酵素代謝，包括 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、與 CYP3A4；另外也會經由多種 UGT 酵素代謝。原型藥與其代謝物大多經由糞便排除。
- 本藥會抑制 CYP2B6、UGT1A1、OAT1、OAT2 與 P-gp 的活性。
- 本藥可能誘導 CYP3A。
- 其代謝物 AGI-16903 會抑制多項酵素與通道，包括 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、BCRP、OAT3、OATP1B1、OAT1 與 OCT2。
- 與並用時需進行劑量調整：

並用藥品	各藥品 AUC 影響	建議之交互作用調整
CYP1A2 受質 (包括 Caffeine)	Caffeine AUC 增加 655%	建議避免並用，除非該藥品仿單有特別建議。因咖啡因的代謝會被大幅延長，建議含咖啡因的食物或飲料進行減量與減少攝取頻率，特別是對咖啡因敏感的患者。
CYP2C19 受質	Omeprazole AUC 增加 86%	建議避免並用，除非該藥品仿單有特別建議。
CYP3A 受質	Midazolam AUC 下降 43%	建議避免並用，除非該藥品仿單有特別建議。避免與抗真菌的 azole 類藥品並用。本藥可能會降低避孕藥的效果，建議更換其他避孕方式。
OATP1B1、OATP1B3 或 BCRP 受質	Rosuvastatin AUC 增加 244%	建議避免並用，若非得以，請按照該藥品仿單進行劑量調整，並密集監測副作用。
P-gp 受質	Digoxin AUC 增加 20%	按照該藥品仿單建議進行調整。

臨床監測項目⁸

- 全血球計數：檢查基礎值並於開始治療的三個月中，至少每 2 週監測一次。
- 肝指數：檢查基礎值，並常規追蹤。
- 分化症候群：建議治療期間監測血液動力學、呼吸與水腫症狀。
- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

機轉⁹

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。
- 與 IDH1 或 IDH2 突變相關的癌症包括 Glioma、chondrosarcoma、choleangiocarcinoma、與 AML。

IDH2 抑制劑作用機制：

- Enasidenib 為突變型 IDH2 的異位可逆抑制劑，與 IDH2 酵素的異位區域結合，改變其構型，進而阻斷酵素活性。它具高度選擇性，能有效抑制各類 IDH2 突變，而對於野生型 IDH2 的抑制作用較小。

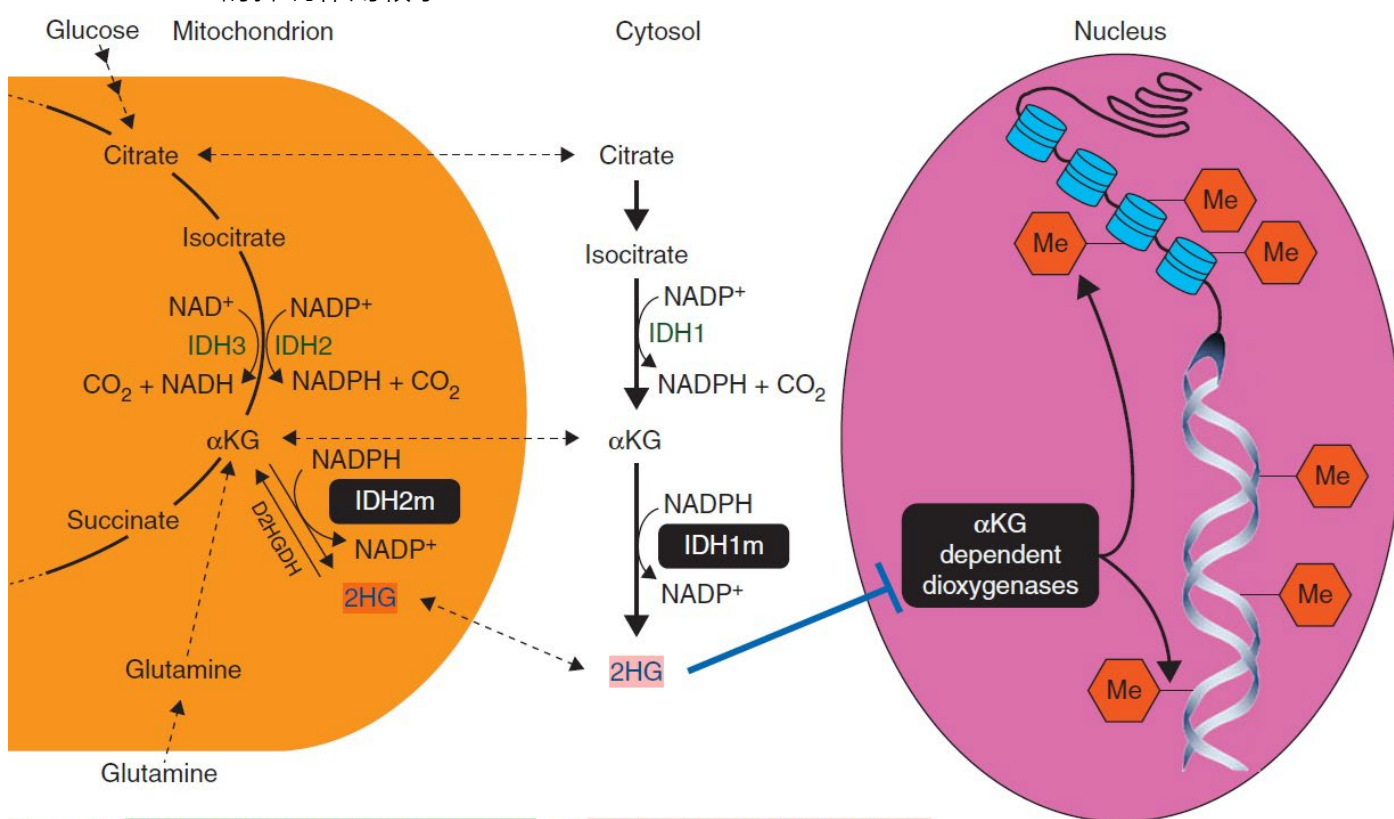


Figure 1. Wild-type IDH function in homeostasis and activity of mutant IDH in disease.

藥師小叮嚀

1. 本藥每日固定時間服用一次，不拘空腹或飯後。本藥需整粒吞服，請勿剝半、磨粉或咀嚼錠劑。
2. 若忘記服藥，或服藥後不慎發生嘔吐，於當日想起來時可立刻補服當日劑量。明日準時服用一般劑量。
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. 本藥可能延後咖啡因的代謝，使得咖啡因效果與副作用增強。建議任何含咖啡因的食物或飲料需減量與減少攝取頻率，特別是對咖啡因敏感的患者。
5. 本藥可能會降低避孕藥的效果，建議更換其他避孕方式。
6. 治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：

發燒、咳嗽或呼吸困難、骨頭疼痛、體重迅速增加或手臂或腿部腫脹	皮膚或眼睛變黃、茶色尿、腹痛
--------------------------------	----------------

7. 若有計畫生育之考量，請告知您的醫師，無論男女患者，在服藥期間及停藥後的至少 2 個月內，都必須做好避孕措施。
8. 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 2 個月內都須避免哺乳。
9. 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。
10. 臨床監測項目：全血球計數、肝指數、血液動力學、呼吸與水腫症狀。

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. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017;130(6):722-731.
7. de Botton S, Montesinos P, Schuh AC, et al. Enasidenib vs conventional care in older patients with late-stage mutant-IDH2 relapsed/refractory AML: a randomized phase 3 trial. *Blood*. 2023;141(2):156-167.
8. U.S. Food and Drug Administration. IDHIFA (enasidenib) Prescribing Information. Celgene Corporation; revised December 2023. Accessed December 6, 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/209606s007lbl.pdf.

9. Dang L, Yen K, Attar EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics. Ann Oncol. 2016;27(4):599-608.