

Lurbinectedin 的發展歷史與里程碑^{1, 2, 3}

- **Trabectedin (ET-743)** 為從海洋生物渦形海鞘 (*Ecteinascidia turbinata*) 中分離出的化合物。早在 1969 年，美國國家癌症研究所 (NCI) 的天然產物篩選計畫中，就有科學家發現其抗癌效果，直到 1990 年其結構才被確定。¹
- 然而因為天然含量極低，無法大量萃取生產。直到 2003 年，西班牙藥廠 PharmaMar 開發出一種半合成技術，利用細菌 (*Pseudomonas fluorescens*) 發酵產生的抗生素 cyanosafracin B 作為起始原料，經過約 20 步化學反應轉化為 trabectedin。這項技術徹底解決了原料供應問題，並加速藥物進入商業化臨床試驗。
- 2007 年，歐盟 EMA 核准 trabectedin 用於治療晚期軟組織肉瘤的二線療法，成為全球首個獲上市許可的海洋來源抗癌藥。²
- 而 Lurbinectedin 為改良自 trabectedin 的化療藥品。第二期 basket 試驗，結果顯示在晚期復發後 SCLC 病人使用 Lurbinectedin 治療，能有 35% 的總反應率，並於 2020 年得到 FDA 加速核准此適應症。³

常見適應症 (FDA 於 2020 年 6 月核准上市)^{3, 4}

- 使用含鉑化學治療期間或之後病程惡化之轉移性小細胞肺癌 (SCLC) 成人病人的治療。
- 與 Atezolizumab 併用，作為擴散期小細胞肺癌 (ES-SCLC) 成人患者的維持治療；適用於經含 Atezolizumab、Carboplatin 與 Etoposide 之第一線誘導治療後，疾病未惡化之患者。(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 pts with metastatic SCLC with disease progression on or after platinum-based chemotherapy. ³ (basket trial, NCT05091567)	A single-arm, open-label, phase II trial. 105 adult pts aged ≥ 18 years with SCLC, pre-treated with only 1 chemotherapy-containing regimen line (immunotherapy was	(Median f/u: 17.2 months) Overall response: 35.2% mDOR: 5.3 months mPFS: 3.5 months mOS: 9.3 months [Among pts with CTFI ≥ 90 days] Overall response: 45% mDOR: 6.2 months	Lurbinectedin 3.2 mg/m ² IVF for 1-hr Q3W until disease progression or unacceptable toxicity. (Median of 4 cycles)

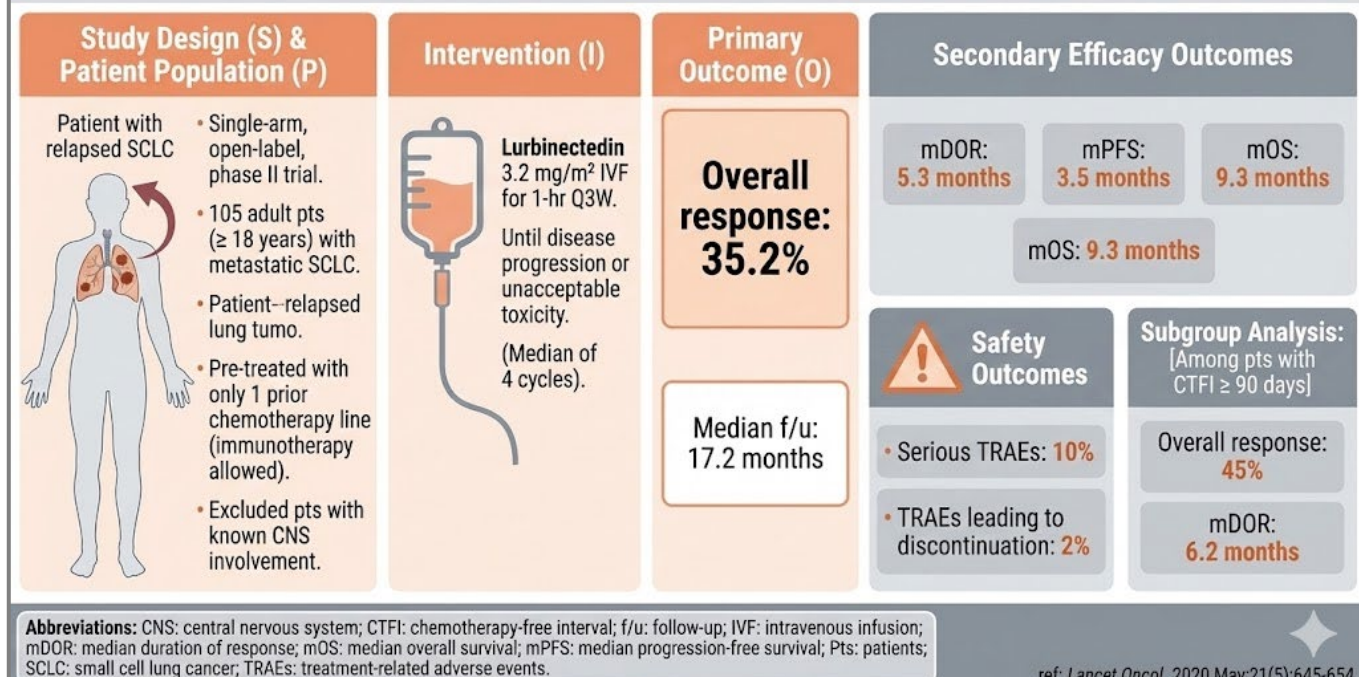
Ref: Lancet Oncol. 2020 May;21(5):645-654.	allowed, combined with chemotherapy or alone). Pts with known CNS involvement were excluded.	[Safety outcomes] Serious TRAEs: 10% TRAEs leading to discontinuation: 2%	
Maintenance Tx of adult pts with extensive-stage SCLC with disease has not progressed after first-line induction Tx with atezolizumab, carboplatin and etoposide; in combination with atezolizumab. ⁴ (IMforte trial, NCT05091567) Ref: Lancet. 2025 Jun 14;405(10495):2129-2143	Global open-label phase III RCT. 483 Tx-naïve pts with extensive stage SCLC, only if they had either a response or stable disease ; after induction therapy with atezolizumab, carboplatin, and etoposide for four 21-day cycles. Pts with known CNS involvement were excluded. (1:1, maintenance therapy: atezo + lurbi vs atezo)	(Median f/u: 15.0 months; median maintenance duration: 4.1 month vs 4.2 months) mPFS: 5.1 months vs 2.1 months (HR: 0.54, P < 0.001)* mOS: 13.2 months vs 10.6 months (HR: 0.73, P=0.0174)* [Safety outcomes] G3/4 TRAEs: 25.6% vs 5.8% AEs led to discontinuation: 6.2% vs 3.3%	[Atezo + Lurbi] Lurbinectedin 3.2 mg/m ² IV Q3W with G-CSF prophylaxis) + Atezolizumab 1200mg IV Q3W until PD, unacceptable toxicity. [Atezo] Atezolizumab 1200mg IV Q3W alone until PD, unacceptable toxicity.

試驗評論：

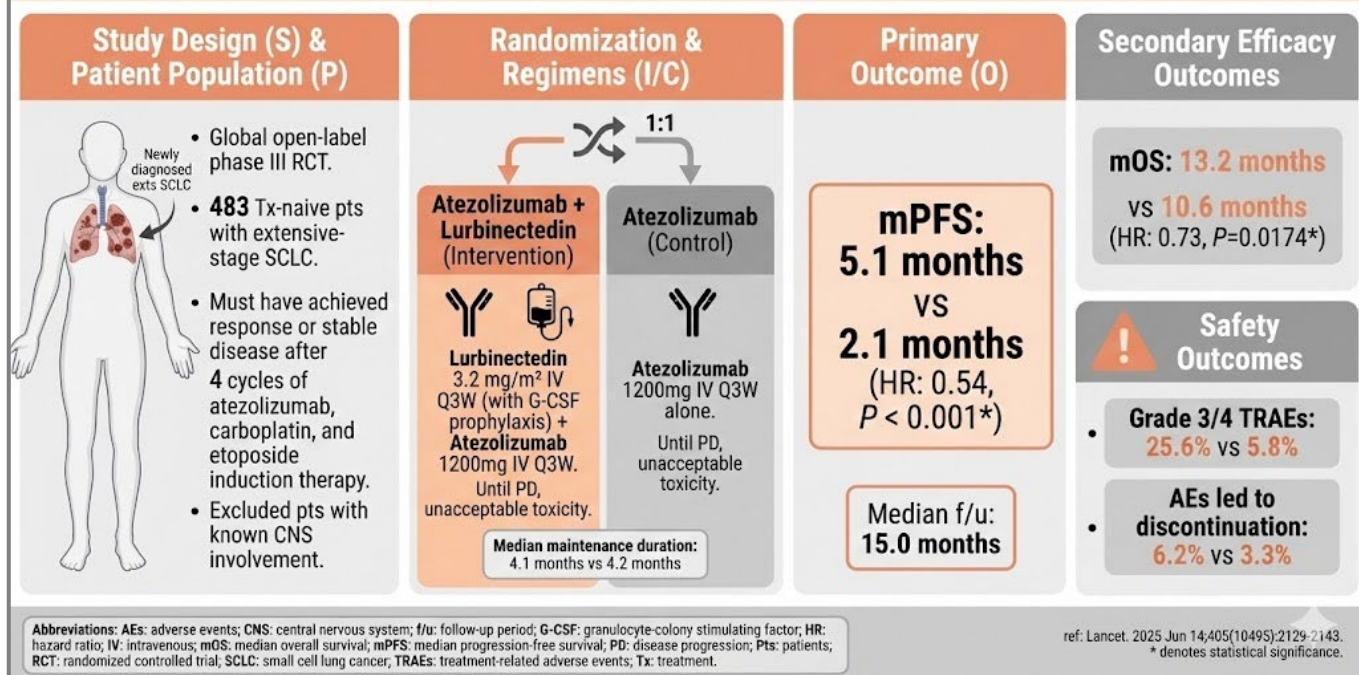
1. 第二期 basket 試驗納入經一線療法的 SCLC 患者，其中也包含 90 天內早期復發的高風險族群。試驗顯示在**這類病人二線使用 lurbinectedin 單藥療法能達到 35% 的總反應率**。這相對於其他的二線化療 10~25% 的總反應率是**更高的**；而且在存活率中位數能長達 9.3 個月。在安全性方面，第 3 級以上不良反應發生率僅 10%，且多屬可控制的血液學毒性；因副作用導致的停藥比例極低 (2%)。此試驗顯示相較於以往的二線 topotecan 療法，**Lurbinectedin 證實為兼具療效優勢與高安全性的二線治療新選擇**。
2. IMforte 試驗納入已完成誘導化療 (induction chemotherapy) 合併免疫療法後，且達到疾病控制之患者。結果顯示，接受 lurbinectedin 聯合 atezolizumab 的維持療法 (中位數約 4 個療程)，相較於單用 atezolizumab 能顯著延長 PFS 以及 OS。聯合療法會增加 3 級以上副作用發生率，因副作用而需停藥率約 6.3%。**整體而言是足夠安全且有效的新維持性合併療法**，然而此療法僅限於誘導療法後能達到疾病控制之患者使用。

➤ CNS: central nervous system; CTFI: chemotherapy-free interval; f/u: follow-up period; HR: hazard ratio; mDOR: median duration of response; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival; PD: disease progression; Pts: patients; SCLC: small cell lung cancer; TRAEs: treatment-related adverse events; Tx: treatment.

Lurbinectedin Basket Trial: Second-line Treatment for Small Cell Lung Cancer (SCLC)



IMforte Trial: Lurbinectedin + Atezolizumab Maintenance in Extensive-Stage SCLC



致吐性及骨髓方面副作用⁵ (以下發生率有部分是與免疫療法合併時)

- **致吐性：**低度致吐性 (10~30%的病人會有嘔吐副作用)
- **血液學方面副作用：**淋巴球減少 (55% ; 3/4 級 : 17%)、血小板減少 (54% ; 3/4 級 : 15%)、血紅素下降 (51% ; 3/4 級 : 13%)、嗜中性球減少 (36% ; 3/4 級 : 18%)

注意事項及常見副作用⁵ (以下發生率有部分是與免疫療法合併時)

- 常見副作用 (≥20%) 包括：疲倦、噁心、食慾下降、肌肉骨骼疼痛、便秘、呼吸困難、嘔吐、咳嗽和腹瀉。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 全身性副作用：疲倦 (32~77% ; 3/4 級：5~12%)、發燒 (13%)
 2. 腸胃道方面副作用：噁心 (36~37% ; 3/4 級：0~3%)、腹瀉 (15~20% ; 3/4 級：0~4%)、嘔吐 (14~22% ; 3/4 級：0~1%)、便秘 (12~31%)
 3. 骨骼肌肉相關副作用：骨骼肌肉疼痛 (19~33% ; 3/4 級：2~4%)
 4. 呼吸系統與胸腔方面副作用：咳嗽 (12~20%)、呼吸困難 (11~31% ; 3/4 級：2~6%)、胸痛 (10%)
 5. 代謝性副作用：食慾下降 (17~33% ; 3/4 級：0~1%)
 6. 感染方面副作用：呼吸道感染 (18% ; 3/4 級：5%)、肺炎 (10% ; 3/4 級：7%)、白血球低下發燒 (<10%)
 7. 神經系統副作用：周邊神經病變 (11% ; 3/4 級：1%)、頭痛 (10% ; 3/4 級：1%)、味覺障礙 (<10%)
 8. 實驗室數值異常：ALP 上升 (29% ; 3/4 級：1%)、血鈉下降 (27% ; 3/4 級：4%)、ALT 上升 (25% ; 3/4 級：3%)、AST 上升 (24% ; 3/4 級：3%)、血鈣下降 (24% ; 3/4 級：3%)、肌酸酐上升 (21% ; 3/4 級：3%)、CPK 上升 (9%)

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⁵

- 凍晶注射劑先以 8 mL 無菌水進行溶解。形成 0.5 mg/mL 的溶液後，若需經由中央靜脈導管輸注，則以 100 mL 的 NS 或 D5W 進行稀釋；若需經由周邊靜脈導管輸注，則以 250 mL 的 NS 或 D5W 進行稀釋。
- 建議經中央靜脈導管進行輸注，以降低化療藥品外滲風險。並以 60 分鐘緩慢輸注完成。
- 止吐性預防藥品。由於此藥有低致吐性，需考慮給予預防性類固醇 (dexamethasone 8 mg) 或加上 5-HT3 受體拮抗劑 (ondansetron 8 mg 或等價劑量藥品)。
- G-CSF (與免疫療法並用時)。需考慮給予預防性 G-CSF 以降低化療引起的白血球低下發燒。

劑量調整⁵

- 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: <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：
 - 對於輕度肝功能不全病人 (T-bil 小於正常上限值且 AST 大於正常上限值；或 T-bil 為 1~1.5 倍正常上限值且任何 AST)：無須調整劑量。
 - 對於中度肝功能不全病人 (T-bil 為 1.5~3 倍正常上限值且任何 AST)：建議降低劑量為 1.6 mg/m² IV Q3W。
 - 對於重度肝功能不全病人 (T-bil 大於 3 倍正常上限值且任何 AST)：建議避免使用本藥。若必須使用本藥，則建議降低劑量為 1.6 mg/m² IV Q3W。
- 對不良反應之劑量降階：

階層	劑量
第一階降階劑量	2.6 mg/m ² Q3W
第二階降階劑量	2.0 mg/m ² Q3W

- 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
嗜中性白血球低下	第四級或任何白血球低下發燒	➤ 暫停用藥直到 ANC 恢復 1500/mcL 以上。 ➤ 恢復後以降低一階之劑量重啟治療。

血小板低下	第三級合併出血或第四級	➤ 暫停用藥直到 Plt 恢復 100000/mcL 以上。 ➤ 恢復後以降低一階之劑量重啟治療。
肝毒性	第二級	➤ 暫停用藥直到恢復至一級以下 (含) ➤ 恢復後以原劑量重啟治療。
	第三級以上	➤ 暫停用藥直到恢復至一級以下 (含) ➤ 恢復後以降低一階之劑量重啟治療，或考慮永久停藥。
橫紋肌溶解	第二級	➤ 暫停用藥直到恢復至一級以下 (含) ➤ 恢復後以原劑量重啟治療。
	第三級以上	➤ 永久停藥。
其他不良反應	第二級	➤ 暫停用藥直到恢復至一級以下 (含) ➤ 恢復後以原劑量重啟治療。
	第三級以上	➤ 暫停用藥直到恢復至一級以下 (含) ➤ 恢復後以降低一階之劑量重啟治療，或考慮永久停藥。

➤ 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⁵

➤ 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
骨髓抑制	白血球低下、血小板低下、貧血、感染症狀、發燒	➤ ANC > 1500/mcL 且 Plt > 100,000/mm³ 才能給藥。 ➤ 與 atezolizumab 並用時，考慮給予預防性 G-CSF。 ➤ 三至四級嗜中性白血球低下：18~41%；發生時間中位數：15~31 天；持續時間中位數：7~10 天。白血球低下發燒發生率：1.7~7%。 ➤ 三至四級血小板低下：10~15%；發生時間中位數：10~31 天；持續時間中位數：7~12 天。 ➤ 三至四級血紅素低下：13~17%；發生時間中位數：64 天；持續時間中位數：8 天。 ➤ 建議治療前監測全血球計數基準值並常規追蹤。 ➤ 於 ANC < 500/mcL 時給予 G-CSF。
肝毒性	AST、ALT 上升	➤ ALT 上升發生率：25%；3/4 級：3% ➤ AST 上升發生率：24%；3/4 級：3%

		➤ AST/ALT 上升中位數時間：52 天。 ➤ 中位數持續時間：7 天。 ➤ 建議治療前監測 AST/ALT 基準值並常規追蹤。 ➤ 按照嚴重程度降低劑量。
化療藥品外滲	輸注部分周圍皮膚與組織腫脹、疼痛	➤ 輸注過程中有可能造成此藥外滲，建議以中央靜脈導管輸注以降低風險。 ➤ 輸注期間監測輸注部位症狀。 ➤ 若發現外滲，立即停止輸注並移除導管，持續監測輸注部位相關症狀。
橫紋肌溶解	CPK 上升、肌肉疲勞、疼痛、僵硬	➤ CPK 上升發生率：9%。 ➤ 建議治療前監測 CPK 基準值並常規追蹤。 ➤ 按照嚴重程度降低劑量。

➤ **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 6 個月內均需做好避孕措施；男性患者 (其女性伴侶具生育可能) 服藥期間與停藥後 4 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週內須避免哺乳。

➤ **對生育能力的影響：**

本藥尚無針對生育能力之人體或動物試驗之結果，此藥對生育能力影響未知。

藥物交互作用⁵

➤ **本藥主要經 CYP3A 代謝**，原型藥與其代謝物主要經糞便排除。

➤ 本藥可能抑制 MDR1、OATP1B1、OATP1B3 與 OCT1 等通道之活性。

➤ **與並用時需進行劑量調整：**

並用藥品	AUC 上升幅度	建議之劑量調整
強效 CYP3A 抑制劑 (如 itraconazole)	Lurbinectedin AUC 上升至 2.7 倍	建議避免並用，若非得以需要並用，則須減少 50% Lurbinectedin 劑量。
中效 CYP3A 抑制劑 (如 verapamil 以及葡萄柚或苦橙)	Lurbinectedin AUC 上升至 2.3 倍	建議避免並用，若非得以需要並用，則須減少 50% Lurbinectedin 劑量。 建議避免食用含葡萄柚或苦橙之食物。
弱效 CYP3A 抑制劑 (如：fluvoxamine)	Lurbinectedin AUC 上升至 1.3 倍	無特別調整建議。
CYP3A 誘導劑 (如 bosentan)	Lurbinectedin AUC 降低 20%	建議避免並用。

臨床監測項目⁵

- **全血球計數**：檢查基礎值並常規追蹤。
- **肝指數**：檢查 AST/ALT/T-bil 基礎值並常規追蹤。
- **橫紋肌溶解**：檢查 CPK 基礎值並常規追蹤。
- **外滲**：輸注期間注意注射管路附近之皮膚與靜脈狀況。
- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

機轉⁶

Lurbinectedin 與一般的烷化劑 (alkylating agents) 不同，具有多重的抗癌機轉：

- **DNA 烷化機制**。Lurbinectedin 結合 DNA minor groove 中的鳥嘌呤殘基，形成加合物，導致 DNA 螺旋向 major groove 彎曲，進而影響 DNA 結合蛋白及 DNA 修復路徑的後續活性。另一方面 Lurbinectedin 也會造成 RNA polymerase II 的降解，進而擾亂細胞週期，最終導致細胞死亡。
- 另外，Lurbinectedin 會降低腫瘤微環境中的趨化因子 CCL2 與 CXCL8，並降低 VEGF 的表現量，進而抑制 monocyte 以及腫瘤相關的 macrophage，達到調節微環境的效果。

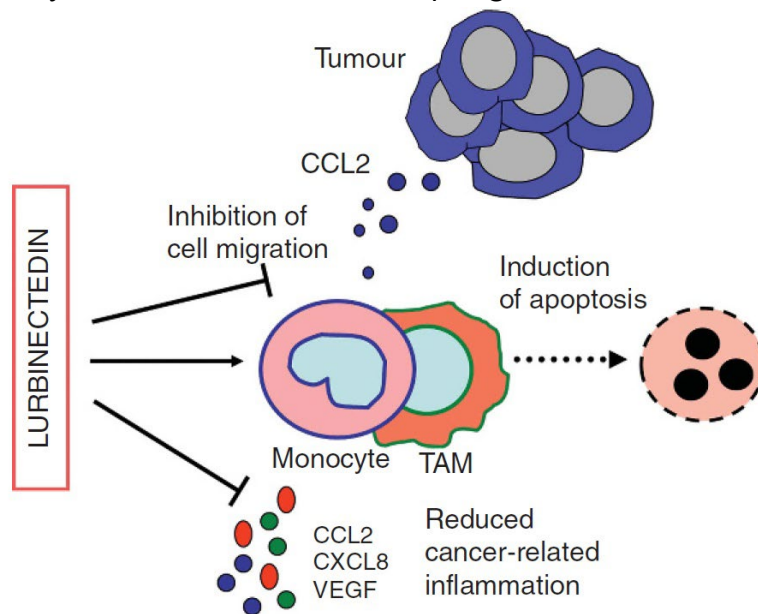


Figure 6. Schematic representation of the mechanisms of action of lurbinectedin on the tumour microenvironment.

藥師小叮嚀

1. 本藥需中央靜脈導管輸注，每三週輸注一次。
2. 外滲可能。輸注期間若發現輸注部位附近的血管與皮膚組織不適，或有輸液異常外滲，請立即通知您的護理師。
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. 柚子、葡萄柚或苦橙內的成分會延緩藥物代謝，可能造成副作用風險上升。建議避免食用含柚子、葡萄柚或苦橙之食物與飲料。
5. 治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：

發燒或其他感染跡象、疲倦、異常瘀傷或出血、皮膚蒼白

食慾不振、噁心嘔吐、右側腹痛
肌肉疼痛或無力感

6. 懷孕影響。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師，服藥期間與停藥後 6 個月內需做好避孕措施；男性患者 (其女性伴侶具生育可能) 服藥期間與停藥後 4 個月內需做好避孕措施。
7. 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週內都須避免哺乳。
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、CPK。

References:

1. Cuevas C, Francesch A. Development of Yondelis (trabectedin, ET-743). A semisynthetic process solves the supply problem. Nat Prod Rep 2009;26:322–37.
2. D'Incalci M, Galmarini CM. A review of trabectedin (ET-743): a unique mechanism of action. Mol Cancer Ther. 2010;9(8):2157-2163.
3. Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. Lancet Oncol. 2020;21(5):645-654.
4. Paz-Ares L, Borghaei H, Liu SV, et al. Efficacy and safety of first-line maintenance therapy with lurbinectedin plus atezolizumab in extensive-stage small-cell lung cancer (IMforte): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2025;405(10495):2129-2143.
5. U.S. Food and Drug Administration. ZEPZELCA (lurbinectedin) Prescribing Information. Jazz Pharmaceuticals, Inc.; revised October 2025. Accessed December 10, 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/213702s011lbl.pdf.
6. Belgiovine C, Bello E, Liguori M, et al. Lurbinectedin reduces tumour-associated macrophages and the inflammatory tumour microenvironment in preclinical models. Br J Cancer. 2017;117(5):628-638.