

研發歷史

- Belantamab mafodotin 是一種創新的抗體藥物複合體 (Antibody-Drug Conjugate, ADC) · 由葛蘭素史克 (GlaxoSmithKline, GSK) 公司研發。該藥物專門針對多發性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM) 癌細胞表面高度表達的 B 細胞成熟抗原 (B-cell Maturation Antigen, BCMA) 進行設計。BCMA 屬於腫瘤壞死因子受體超家族，在晚期骨髓瘤患者的惡性漿細胞上廣泛表達，而在正常非造血組織中幾乎不表達，因此是理想的標靶。
- 在早期臨床前研究中，Belantamab mafodotin 展現出強大的雙重抗腫瘤活性（包含直接細胞毒性與免疫介導細胞殺傷作用）。基於其在臨床前模型與 DREAMM-1 第一期臨床試驗中觀察到的顯著療效，美國食品藥物管理局 (FDA) 於 2017 年授予其「突破性療法認定」(Breakthrough Therapy Designation)。隨後開展的關鍵性第二期 DREAMM-2 試驗進一步證實其在高度難治型多發性骨髓瘤患者中的臨床價值，開啟了多發性骨髓瘤 BCMA 標靶治療的新紀元。

FDA 首批適應症及後續核准適應症

- 首次核准適應症（加速核准 - 2020 年 8 月）：
FDA 根據 DREAMM-2 試驗的整體反應率 (ORR) 結果，單獨給予 Belantamab mafodotin 加速核准，用於治療已接受過至少 4 種先前療法（包括抗 CD38 單株抗體、蛋白酶體抑制劑 [PI] 和免疫調節劑 [IMiD]）的復發或難治性多發性骨髓瘤 (RRMM) 成年患者。
(註：後續單藥驗證性第三期 DREAMM-3 試驗未達到無惡化存活期的主要終點，GSK 於 2022 年底在美國市場自願撤回該單藥復發難治之單一適應症，並全面轉向更具臨床優勢的合併療法研究。)
- 後續核准與合併療法的重大進展：
基於最新重大的第三期臨床試驗 (DREAMM-7 與 DREAMM-8) 獲得極為顯著的臨床獲益，Belantamab mafodotin 的合併療法展現了更優異的二線治療療效：
 1. 合併 bortezomib 及 dexamethasone (BVd 療法)：用於治療接受過至少一種

先前療法後的復發或難治性多發性骨髓瘤成年患者 (DREAMM-7 療效確立其作為骨髓瘤早期復發的核心合併方案) 。

2. 合併 pomalidomide 及 dexamethasone (BPd 療法)：用於治療先前接受過至少一種療法 (包含蛋白酶體抑制劑和免疫調節劑) 的復發/難治性多發性骨髓瘤。

疾病分類 (Disease)	試驗名稱 (Trial) 文獻期刊	患者人數 (N)	整體反應率 (ORR)	無惡化存活期 / 整體 存活期 (PFS / OS)	藥物劑量與給藥時程 (Dose & Schedule)
復發/難治性 多發性骨髓 瘤 (RRMM)	DREAMM-2 (Phase 2) Lonial S, et al. Lancet Oncol. 2020;21(2):207-221.	N = 97 (2.5 mg/kg 隊 列)	31% (95% CI: 22-41)	中位 PFS: 2.8 個月 中位 OS: 13.7 個月	2.5 mg/kg, 靜脈注射 (IV), 每 3 週給藥一次 (Q3W), 直至疾病惡 化或出現不可耐受的 毒性。
復發/難治性 多發性骨髓 瘤 (二線及 以上)	DREAMM-7 (Phase 3) N Engl J Med. 2024;391(2):123-135.	N = 494 (Bvd 組 vs DVd 組)	BVd 合併組: 82.7% vs (DVd 組: 71.3%)	中位 PFS: • BVd 組: 36.6 個月 • DVd 組: 13.4 個月 (疾病惡化風險顯著 降低 59%, HR=0.41)	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg IV Q3W, 合併 bortezomib + dexamethasone。
復發/難治性 多發性骨髓 瘤 (難治型 二線及以上)	DREAMM-8 (Phase 3) Dimopoulos I. N Engl J Med. 2024;391(3):234-245.	N = 302 (BPd 組 vs Pvd 組)	BPd 合併組: 77%	中位 PFS: • BPd 組: 未達到 (NR) • Pvd 組: 12.7 個月 (PFS 具有極顯著統計 學優勢, HR=0.52)	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg IV 第 1 劑, 後續劑量 調至 1.9 mg/kg Q4W, 合併 pomalidomide + dexamethasone。

CR: complete remission; mDOR: median duration of response; mPFS: median progression-free survival; mOS: median overall survival; NOS: not otherwise specified; ORR: overall response rate; Pt: patients; R/R: relapsed and refractory;

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐性 (10~30%的病人會有嘔吐副作用)。建議在點滴注射給藥前，可根據常規給予單劑口服第一代 5-HT₃ 受體拮抗劑 (例如 Granisetron 1-2 mg 或 Ondansetron 8 mg) 或 Dexamethasone 作為術前預防。
- 血液學方面副作用：分級定義說明：A 級為輕微，B 級為中度，C 級為重度，D 級為會導致『嚴重骨髓抑制且合併持續性免疫缺陷』之化療或標靶藥物。Belantamab mafodotin 被明確歸類為高風險的 Grade D。血小板減少症 (Thrombocytopenia)：62-75%，【3/4 級嚴重血小板低下高達 22% - 45%】，臨床上需要密切注意出血風險。貧血 (Anemia)：常見，30-

50% · 3/4 級 約 10-20%。嗜中性球減少症 (Neutropenia)：15-25% · 3/4 級 約 5-10%。

臨床依據：該藥物會引發高比例的嚴重血小板減少症並常伴隨顯著的嗜中性球減少症與淋巴球減少。這不僅顯著增加了出血事件的機率，更會導致患者出現持續性細胞免疫缺陷，具備高度的臨床伺機性感染、重症肺炎與病毒活化風險。

注意事項及常見副作用⁴

- 眼科毒性 (Ophthalmic)：【黑框警語毒性】。角膜病變 / 微囊樣上皮改變 (Keratopathy / MECs)：【所有級別發生率 71% - 77%】，其中【Grade 3/4 臨床嚴重病變高達 25% - 44%】。視力模糊：25-38%，3/4 級 約 2-4%。最佳矯正視力下降 (Visual Acuity Decline to 20/50 or worse)：18-22%，嚴重失明風險 (20/200 或更差) 發生率約 1-2%。眼睛乾澀、畏光：15-20%。
- 其他各系統副作用如下：Belantamab mafodotin 單藥及最新臨床合併療法中，各身體系統之不良反應與嚴重度 (Grade 3/4) 發生率數據。
 1. 皮膚方面副作用：皮膚乾燥、搔癢、斑丘疹 (Rash/Pruritus)：12-18%，3/4 級 嚴重皮疹極少發生 (<1%)。
 2. 腸胃道方面副作用：噁心 (Nausea)：常見，24-32%，3/4 級 < 1%。
腹瀉 (Diarrhea)：15-20%，3/4 級 約 1-2%。嘔吐、便秘、食慾不振：10-15%，多為輕度。
 3. 骨骼肌肉與軟組織方面：關節痛 (Arthralgia)、背痛、肌肉痙攣：10-15%，3/4 級 < 1%。
 4. 肝臟與膽道系統 (Hepatology)：天門冬氨酸轉氨酶 (AST) 升高：20-25%，3/4 級 約 3-5%。
丙氨酸轉氨酶 (ALT) 升高：10-15%，3/4 級 < 2%，通常為可逆。
 5. 內分泌與代謝性副作用：高血糖、低鉀血症、低磷酸鹽血症：5-10%，3/4 級 發生率 < 2%。
 6. 神經系統：周邊神經病變：在合併 bortezomib 試驗中發生率較高，20-30%，3/4 級 約 2-5%。頭痛、味覺障礙：10%。
 7. 心血管方面副作用：高血壓：5-10%，3/4 級 2-4%。少見深層靜脈血栓或心搏過速。
 8. 呼吸系統與胸腔方面副作用：上呼吸道感染、咳嗽：12-15%。肺炎：受免疫缺陷影響，發生率約 5-10%，3/4 級 約 3-5%，需積極抗生素治療。
 9. 其他不良反應：疲憊與無力：常見，25-35%，3/4 級 約 3%。發燒：18-22%，3/4 級 約 1-2%。
 10. 輸注相關反應：所有級別約 21%，多發生於首次注射點滴時，3 級 僅約 3%，未見 4 級反應。
 11. 腎臟與泌尿系統：血清肌酸酐 (Creatinine) 升高、蛋白尿：8-12%，3/4 級 嚴重腎功能惡化約 1-2%。

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。

肝腎功能及毒性劑量調整原則

Belantamab mafodotin 的標準起始劑量為 2.5 mg/kg 實際體重 (每 3 週給藥一次)，或於合併方案中依試驗調整。若發生不良反應需要調降劑量，其劑量減量階梯依序為：

劑量調降層級	靜脈注射劑量調降時程表
初始劑量	每 3 週一次，每次 2.5 mg/kg
第一次劑量調降 ^a	每 3 週一次 1.9 mg/kg
第二次劑量減量 ^{a,b}	每 8 週一次 1.9 mg/kg

若因眼科檢查結果顯示之眼部毒性而調降 belantamab mafodotin 劑量，後續請勿再調回原劑量。

➤ 腎功能不全調整：

- 對於輕度至中度腎功能不全病人 ($eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$)：無須調整劑量。
- 對於重度腎功能不全與末期腎病變病人 ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 或透析患者：目前臨床數據不足，無法提供安全推薦劑量，需極謹慎使用並嚴密監測。

➤ 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 倍正常上限值與任何 AST 數值)：無須調整劑量。
- 對於中度 (T-bil 為 1.5~3 倍正常上限值與任何 AST 數值) 或重度肝功能不全病人 (T-bil 大於 3 倍正常上限值與任何 AST 數值)：此類病人之藥動學數據尚未被研究。

➤ 對不良反應的調整與處理：

不良反應	嚴重程度	Belantamab mafodotin 劑量調整
血小板減少症	血小板計數為 $25,000/\text{mm}^3$ 至 $<50,000/\text{mm}^3$ 且無出血	目前劑量為每 3 週一次 2.5 mg/kg：將 belantamab mafodotin 劑量調降至每 3 週一次 1.9 mg/kg。當血小板計數 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ 時，若情況合適，可考慮增加至先前劑量。

不良反應	嚴重程度	Belantamab mafodotin 劑量調整
		目前劑量為每 3 週一次 1.9 mg/kg：繼續以目前劑量使用 belantamab mafodotin。
	血小板計數為 25,000/mm ³ 至 <50,000/mm ³ 且伴 隨出血	暫停使用 belantamab mafodotin，直到出血情況緩解。 劑量為每 3 週一次 2.5 mg/kg：恢復治療時，將 belantamab mafodotin 劑量調降至每 3 週一次 1.9 mg/kg。 劑量為每 3 週一次 1.9 mg/kg：以目前劑量恢復 belantamab mafodotin 治療。
	血小板 <25,000/mm ³	暫停使用 belantamab mafodotin，直到血小板計數 ≥25,000/mm ³ 。 劑量為每 3 週一次 2.5 mg/kg：恢復治療時，將 belantamab mafodotin 劑量調降至每 3 週一次 1.9 mg/kg。 目前劑量為每 3 週一次 1.9 mg/kg：以目前劑量恢復 belantamab mafodotin 治療。
輸注相關反應	2 級	暫停 belantamab mafodotin 輸注並提供支持性照護。待症狀緩解至 ≤ 第 1 級後，以初始速率的 50% 恢復輸注。考慮在後續輸注前給予預防性用藥。
	3 級	暫停 belantamab mafodotin 輸注並提供支持性照護。待症狀緩解至 ≤ 第 1 級後，以初始速率的 50% 恢復輸注。後續輸注必須給予預防性用藥。
	4 級	若發生過敏性反應或危及生命的輸注相關反應，請永久停止輸注並進行緊急救護。
其他不良反應	3 級	暫停使用 belantamab mafodotin，直到改善至 ≤ 第 1 級。

不良反應	嚴重程度	Belantamab mafodotin 劑量調整
		劑量為每 3 週一次 2.5 mg/kg：恢復使用時，將 belantamab mafodotin 劑量調降至每 3 週一次 1.9 mg/kg。
	4 級	目前劑量為每 3 週一次 1.9 mg/kg：以目前劑量恢復使用 belantamab mafodotin。 考慮永久停用 belantamab mafodotin。 若繼續治療，應暫停使用 belantamab mafodotin，直到改善至 ≤ 第 1 級。 劑量為每 3 週一次 2.5 mg/kg：恢復治療時，將 belantamab mafodotin 劑量調降至每 3 週一次 1.9 mg/kg。 劑量為每 3 週一次 1.9 mg/kg：以目前劑量恢復使用 belantamab mafodotin。

警告/注意事項與不良反應

- Belantamab mafodotin 會導致嚴重的角膜病變（角膜上皮微囊樣改變 MECs）、視力模糊及嚴重最佳矯正視力下降。在美國必須透過 REMS (風險評估與減輕策略) 安全限制程序方可處方及給藥。

【眼科臨床毒性管理及減量指南】：

所有患者在接受每次藥物注射前，必須安排裂隙燈眼科檢查 (Slit-lamp eye exam) 與視力檢查。根據「角膜檢查發現」與「視力下降行數 (Snellen 視力表)」兩者之較重者進行評級調整：

- 輕度 (Mild / Grade 1)：僅有微小角膜表面病變，或視力僅下降 1 行。處理：【繼續治療】，維持原劑量，加強無防腐劑人工淚液點用。
- 中度 (Moderate / Grade 2)：顯著的角膜上皮微囊改變，或視力下降 2-3 行 (但最佳矯正視力仍優於 20/50)。處理：【必須延遲/暫停給藥】。必須等到眼科複查角膜與視力恢復至 Grade 1 或完全緩解後，才能重新給藥，且劑量通常需【調降至 1.9 mg/kg】。

3. 重度 (Severe / Grade 3 或 4)：廣泛角膜潰瘍、大範圍融合改變，或視力嚴重惡化至 20/200 或更差。處理：【必須暫停給藥】。需由眼科專家緊密追蹤，若後續顯著改善至 Grade 1，可在充分評估風險利益後調降劑量重新開始，若反覆發生或無法恢復，須考慮【永久停藥】。

【重要臨床預防管理措施】：

- 禁用隱形眼鏡：在整個治療期間，患者【禁止配戴隱形眼鏡】，以免加劇角膜上皮機械性損傷。
- 頻繁點用人工淚液：要求病患在治療期間，每天至少點用 4 次【不含防腐劑的人工淚液】(Preservative-free artificial tears)。

藥物交互作用

- Belantamab mafodotin 作為大分子單株抗體與小分子毒素的複合體，其核心抗體部分在體內經由蛋白質分解代謝，不通過肝臟 CYP450 酵素系統。然而，其釋放的小分子細胞毒性物質 MMAE 是 CYP3A4 的主要受質 (Substrate) 以及 P-glycoprotein (P-gp) 的受質。

- 主要注意事項 (Major / Grading D)：

- 強效 CYP3A4 抑制劑 (Strong CYP3A4 Inhibitors，例如 Ketoconazole, Itraconazole, Clarithromycin, Voriconazole)：與這些藥物併用時，可能會減少游離 MMAE 的代謝清除，進而增加體內游離毒素 MMAE 的血中濃度，潛在加重骨髓抑制、出血與眼科毒性。臨床上應避免併用或在併用期間密切監測毒性反應，必要時調整給藥間隔。

- 強效 P-gp 抑制劑：亦可能輕微增加游離毒素之系統性曝露量，需注意監測。

臨床監測參數 (Monitoring Parameters)

- 在開始使用 Belantamab mafodotin 治療之前與治療期間，醫療團隊必須嚴格執行以下監測參數項目：

- 病毒性肝炎篩檢（核心必查項目）：

在治療之前，B 型肝炎病毒(包括 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)、C 型肝炎病毒(HCV 對)進行篩檢。美國臨床腫瘤學

會(ASCO)建議對於有慢性或過去有 HBV 感染的病人，在治療前，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

➤ 眼科基礎與常規監測：

在基線（首次給藥前）以及每一次注射給藥前（每 3-4 週），必須由眼科醫生進行詳細的裂隙燈角膜檢查與最佳矯正視力 (BCVA) 檢查。

➤ 全血球計數 (CBC) 監測：

治療前及治療期間每次給藥前，必須密切監測血小板計數、嗜中性球絕對計數 (ANC) 與血紅素，特別注意血小板下降、皮膚紫斑與臨床出血徵兆。

➤ 肝腎功能監測：

定期監測 AST, ALT, 總膽紅素及 eGFR 變化，做為整體器官耐受度之評估指標。

機轉

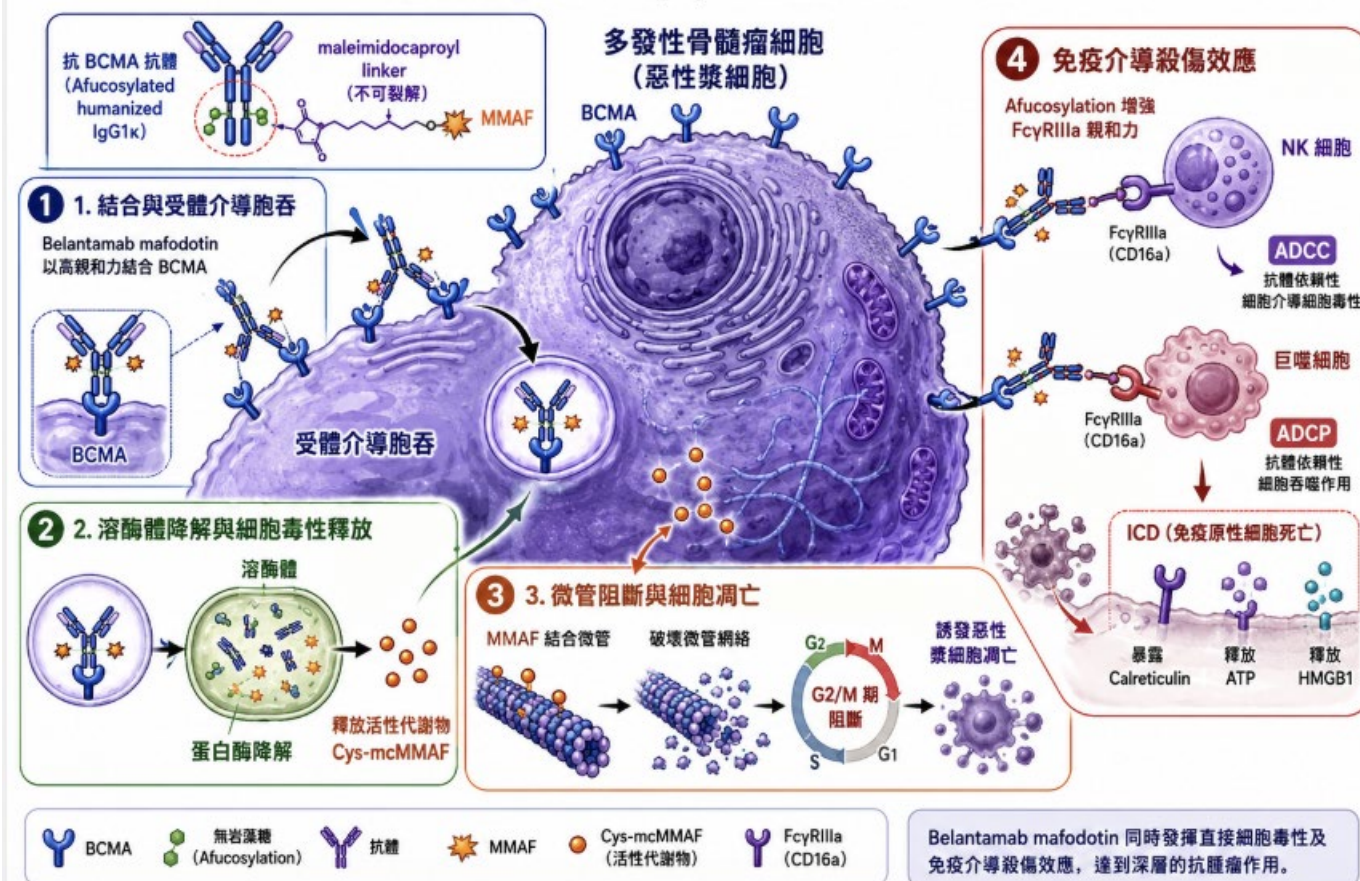
Belantamab mafodotin 是一種針對 B 細胞成熟抗原 (BCMA) 的無修飾岩藻糖基化 (Afucosylated) 人源化 IgG1 κ 單株抗體，透過一個不可裂解的馬來醯亞胺基己醯基接頭 (Maleimidocaproyl Linker) 與微管抑制細胞毒性藥物 Monomethyl Auristatin F (MMAF) 共價結合。

其分子與細胞藥理機制包含以下三大核心途徑：

1. 結合與受體介導胞吞 (Binding & Receptor-mediated Endocytosis)：抗體部分高親和性結合多發性骨髓瘤細胞表面的 BCMA 受體，促使整個 ADC 複合物內吞進入細胞體內。
2. 溶酶體降解與細胞毒性釋放 (Lysosomal Degradation & MMAF Release)：在溶酶體中，抗體部分被蛋白酶降解，釋放出具活性的游離細胞毒性代謝物 Cys-mcMMAF。
3. 微管阻斷與細胞凋亡 (Microtubule Inhibition & Apoptosis)：MMAF 強效結合並破壞細胞內的微管網絡 (Microtubule network)，導致細胞週期阻斷在 G2/M 期，進而誘發惡性漿細胞凋亡。
4. 免疫介導殺傷效應 (Fc-engineered Immune Response)：由於抗體主幹經過無岩藻糖基化 (Afucosylation) 工程修飾，能大幅提高其對天然殺手 (NK) 細胞與巨噬細胞表面 Fc γ R11a 的親和力，進而引發強烈的抗體依賴性細胞介導的細胞毒性作用 (ADCC) 以及抗體依賴性細胞吞噬作用 (ADCP)，同時可引發免疫原性細胞死亡 (ICD)。

Belantamab mafodotin 作用機轉

Belantamab mafodotin 為針對 BCMA 的無岩藻糖基化 (Afucosylated) 人源化 IgG1κ 抗體藥物複合體 (ADC)，經由不可裂解的 maleimidocaproyl linker 與微管抑制劑 MMAF 結合。



1. Tai YT, et al. "Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma." *Immunotherapy*. 2014;6(6):769-775.
2. Deeks ED. "Belantamab Mafodotin: First Approval." *Drugs*. 2020;80(15):1607-1613.

藥師小叮嚀

1. **如何接受治療：**本藥物為點滴靜脈注射劑，通常在醫院的門診治療室或住院時由專業護理人員為您施打。常規的給藥頻率為每 3 週或每 4 週注射一次，每次點滴施打時間通常約為 30 分鐘，將視您是否有不適反應調整滴注速度。

2. 如何預防與應對藥物副作用

- 眼睛保護（重中之重）：【絕對禁止配戴隱形眼鏡】：治療期間請完全改配戴普通框架眼鏡，否則會嚴重傷害角膜。

- 【頻繁點用人工淚液】：醫師會處方「不含防腐劑的人工淚液」，請務必遵醫囑每天『至少點用 4 次』。這能有效減輕角膜乾燥與病變風險。

- 駕駛安全：如果出現視力模糊、看東西重疊、畏光或視力下降，請絕對不要開車、騎車或操作危險機械。

- 預防出血（因應血小板低下）：

- 請使用超軟毛牙刷刷牙，避免使用牙籤，防範牙齦出血

- 日常動作請放慢，避免劇烈運動，防止跌倒或碰撞。若身上出現不明原因的瘀青、紅點、流鼻血、血尿或黑便，請立即聯絡醫療團隊。

- 預防感染：日常出入公共場所請務必配戴口罩、勤洗手、避免食用生食。

3. 孕婦與生育避孕重要須知

本藥物具備嚴重的胚胎胎兒毒性。女性患者在治療期間及『停藥後的至少 4 個月內』，必須採取高度有效的避孕措施。男性患者若有生育計畫，在治療期間及『停藥後的至少 6 個月內』，與女性伴侶發生性行為時必須採取有效避孕與使用保險套。懷孕或哺乳期間絕對禁止使用本藥。

4. 飲食與藥物交互作用

本藥無特殊的食物限制。然而，為了避免影響藥物體內毒素的代謝，治療期間請【避免食用葡萄柚、柚子或含有這類成分的果汁】。此外，若有服用任何抗真菌藥（如 Ketoconazole, Itraconazole）或強效抗生素，請務必在施打前主動告知醫師。

5. 臨床監測配合事項

為了您的用藥安全，您必須在『每一次點滴注射前』，配合醫院完成眼科醫生的裂隙燈眼睛視力複查，以及完成抽血檢查（確認血小板與白血球數量）。

6. 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。