

研發歷史

- Mirvetuximab soravtansine (研發代號: IMGN853) 是一款由 ImmunoGen 公司(後於 2024 年由 AbbVie 艾伯維醫藥公司併購)所研發的首創 (First-in-class) 抗體藥物複合體 (Antibody-Drug Conjugate, ADC)。其設計目標是專門針對在多種上皮性腫瘤(特別是卵巢癌)中高度表達的葉酸受體- α (Folate Receptor- α , FR α)。
- 該藥物的研發融合了三大核心技術要素：
 - 抗體部分：人源化抗 FR α IgG1 單株抗體 (M9346A)，能以高親和力特異性結合腫瘤細胞表面的 FR α 受體。
 - 細胞毒性載荷：Soravtansine (DM4)，一種強效的美登素衍生物 (Maytansinoid)，屬於微管抑制劑 (Microtubule inhibitor)，其毒性強度是傳統化療藥物的數百至數千倍。
 - 連接子 (Linker)：採用可裂解的 sulfo-SPDB 鍵結。當 ADC 被內吞進入腫瘤細胞後，連接子會在溶酶體內被降解，進而釋放活性載荷 DM4，阻斷微管聚合，誘導細胞凋亡。此外，DM4 具備良好的脂溶性，能跨越細胞膜產生強烈的「旁觀者效應」(Bystander effect)，殺傷周圍未表達受體的鄰近腫瘤細胞。

FDA 首批適應症及後續核准適應症

加速核准適用範圍

用於治療已接受過 1 至 3 線前次系統性治療方案、且葉酸受體- α (FR α) 陽性(由 FDA 核准的檢測方法證實)之鉑金類藥物抗藥性 (Platinum-Resistant) 的上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌成人患者。2022 年 11 月 14 日

- 完全核准 (Full Approval/Conversion) — 2024 年 3 月 22 日
- 基於第 3 期證實性臨床試驗 (Confirmatory Phase 3 Trial) MIRASOL 的卓越療效數據，FDA 將加速核准正式轉為完全核准。該試驗確認了與傳統單劑化療相比，Elahere 能顯著延長患者的整體生存期 (OS) 與無進展生存期 (PFS)，確立其成為 FR α 高表達、鉑金類抗藥性卵巢癌 (PROC) 的新標準治療 (Standard of Care)。

FDA 核准臨床試驗療效摘要表 (FDA Approval Studies Summary)

疾病類別 (Disease)	試驗名稱與分期 (Trial Name / Phase) 文獻來源	患者人數 (Patient N)	客觀緩解率 (ORR)	無進展生存期/ 整體生存期 (PFS/OS)	藥物劑量與給藥 時程 (Dose / Schedule)
FRα 陽性、鉑類 抗藥性上皮性卵 巢癌、輸卵管癌 或原發性腹膜癌 (曾接受 1-3 線 治療且均接受過 Bevacizumab)	SORAYA 試驗 (Phase II, 單臂) Coleman RL, et al. J Clin Oncol. 2023;41(13):2436- 2445.	N = 106 (療效分析 N = 104)	31.7% (95% CI: 22.9% - 41.6%) 包含 5 位完全 緩解 (CR)	中位 PFS: 4.3 個 月 (95% CI: 3.7 - 5.1) 中位 OS: 未成熟	6.0 mg/kg (以調整後理想體 重 AIBW 計算) 靜脈注射 (IV) · 每 3 週為一週期 (Q3W)
FRα 高表達 (≥75%細胞且 著色強度 ≥2+)、鉑類抗 藥性晚期卵巢癌 (曾接受 1-3 線 治療)	MIRASOL 試驗 (Phase III, 隨機對照, 證實性試驗) Moore KN, et al. N Engl J Med. 2023;389(23):2162- 2174.	總人數 N = 453 - Elahere 組: 227 - 化療對照組: 226 (單劑 Paclitaxel, PLD, 或 Topotecan)	Elahere 組: 42.3% vs 化療組: 15.9%	中位 PFS: - Elahere: 5.62 個月 - 化療組: 3.98 個 月 (HR 0.65; p<0.001) 中位 OS: Elahere: 16.46 個月 vs 化療組: 12.75 個月 (HR 0.67; p=0.005)	6.0 mg/kg (以調整後理想體 重 AIBW 計算) 靜脈注射 (IV) · 每 3 週為一週期 (Q3W)

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 (10~30%的病人會有嘔吐副作用)。建議治療前預防。仿單建議給藥前使用 corticosteroid、antihistamine、antipyretic、antiemetic，止吐藥為 5-HT3 antagonist 或適當替代藥物。
- 血液學方面副作用：中度。
 - 說明：與常規的化療 (如 Topotecan, Pegylated Liposomal Doxorubicin 等 Grade C/D 級嚴重骨髓抑制藥物) 相比，Elahere 的血液學毒性顯著較輕。血液學不良反應 (白血球減少、中性粒細胞減少、貧血、血小板減少) 多為 Grade 1 或

2. 臨床上發生 Grade 3 或 4 的嚴重骨髓抑制發生率極低 (中性粒細胞減少 Grade ≥ 3 約 1-2% , 血小板減少 Grade ≥ 3 < 1%) , 且幾乎未觀察到發熱性中性粒細胞減少症 (Febrile Neutropenia) 。

注意事項及常見副作用

- 眼科毒性 (Ophthalmic) : 【黑框警語】。
 - 視力模糊/視力受損 (Blurred vision / Visual impairment): 發生率約 41% - 50% (Grade 3-4 約 6% - 7%)。主因微囊樣角膜上皮病變所致。
 - 角膜病變 (Keratopathy / Corneal epithelial changes): 發生率約 33% - 37% (Grade 3-4 約 8% - 9%)。表現為表淺點狀角膜炎、微囊樣改變。
 - 乾眼症 (Dry eye): 發生率約 27% - 29% (3-4 級 約 1% - 2%)。
 - 白內障 (Cataract): 發生率約 16% - 18% (Grade 3-4 級 接近 3%) , 長期暴露可能加重白內障進程。
 - 畏光症 (Photophobia): 發生率約 14% - 17% (Grade 3-4 級 < 1%)。
 - 眼睛疼痛 (Eye pain): 發生率約 10% (Grade 3-4 級 0%)。
- 其他各系統副作用 : 心血管系統、內分泌系統、腎臟系統、肺部系統、肌肉骨骼系統 : 臨床試驗顯示其單藥治療之特異性器官毒性與對照組無顯著統計學差異。
 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): 發生率約 27% - 40% (Grade 3-4 約 0.2%) , 主要為輕度至中度。腹痛(包括上腹與下腹痛): 發生率約 36% (Grade 3-4 約 7%)、腹瀉 :29%-31% (3-4 級 約 3%)、便秘 :約 30% (3-4 級 約 1%)、嘔吐 :發生率約 19% (3-4 級 0%)。
 3. 骨骼肌肉與軟組織方面 : 神經肌肉與骨骼 : 肌肉骨骼疼痛 31% ; 包含關節痛 [17%]、肌肉痛 [10%])。
 4. 肝臟與膽道系統 (Hepatology) : 天門冬氨酸氨基轉移酶升高 (AST):約 50% (3-4 級 2-3%)。丙氨酸氨基轉移酶升高 (ALT):約 39% (3-4 級 約 1-2%)。鹼性磷酸酶升高 (ALP): 發生率約 20% (3-4 級 < 1%)。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 : 疲勞 (47% 至 49% ; 包含虛弱)、頭痛 (14%)、周邊神經病變 (33% 至

37%；第 3/4 級：2% 至 4%；包含感覺遲鈍、神經毒性、感覺異常、周邊運動神經病變、周邊感覺神經病變、多發性神經病變、感覺運動神經病變等。

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%。非感染性肺炎：受免疫缺陷影響，發生率約 5-10%，3/4 級約 3-5%，如為感染性肺炎需積極抗生素治療。
9. 其他不良反應：疲勞/乏力：發生率約 49% (3/4 級 3%)、食慾下降：18% (3-4 級 < 1%)、低白蛋白血症：21% (3-4 級 < 1%)、低鎂血症：15% (3-4 級 < 1%)。

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

基礎給藥劑量基準

起始劑量為 6.0 mg/kg，每 3 週給藥一次 (21 天為一週期)。必須使用「調整後理想體重」 (Adjusted Ideal Body Weight, AIBW)

$AIBW = \text{理想體重 (kg)} + 0.4 \times (\text{實際體重 [kg]} - \text{理想體重 [kg]})$

女性理想體重 (kg) = $0.9 \times \text{身高 (cm)} - 92$

計算給藥總量，以避免肥胖患者藥物過量造成的眼毒性。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 6.0 mg/kg (AIBW)
第一次劑量調降 ^a	每 3 週一次 5.0 mg/kg (AIBW)
第二次劑量減量 ^{a,b}	每 3 週一次 4.0 mg/kg (AIBW)
無法耐受 4.0 mg/kg：應永久停藥	

➤ 腎功能不全調整：

- 輕度至中度腎功能不全 (CLcr 30-89 mL/min) 不需要調整起始劑量。重度腎功能不全 (CLcr < 30 mL/min) 尚無臨床數據，需謹慎評估。

➤ **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	Mirvetuximab soravtansine 劑量調整
血液學毒性	3 或 4 級	暫停使用 mirvetuximab soravtansine，直到恢復至 ≤ 第 1 級，然後將劑量降低 1 個劑量階層。
輸注相關反應/過敏反應	2 級	中斷輸注並給予支持性治療。症狀恢復後，以原速率的 50% 重新開始輸注。若未再出現症狀，可視情況增加輸注速率直到完成輸注。在未來的療程中應給予額外的預防性用藥。
	3 或 4 級	立即停止輸注並給予支持性治療。告知患者若輸注症狀再次出現，應立即尋求緊急治療並通知醫療保健提供者。 永久停用 mirvetuximab soravtansine。
眼部毒性 (任何)	任何	若出現新發生或惡化的眼部徵兆及症狀，請立即將患者轉診至眼科專業人員。
眼毒性： 角膜炎/ 角膜病變	非融合性淺層角膜炎	監測
	融合性淺層角膜炎、 角膜上皮缺損，或最佳矯正視力下降 ≥3 行	暫停使用 mirvetuximab soravtansine 直至症狀改善或緩解，接著維持相同劑量或考慮降低劑量。
	角膜潰瘍或基質混濁，或最佳矯正遠距離視力為 20/200 或更差	暫停使用 mirvetuximab soravtansine 直至症狀改善或緩解，接著將劑量降低 1 個劑量級別。

不良反應	嚴重程度	Mirvetuximab soravtansine 劑量調整
	角膜穿孔	永久停用 mirvetuximab soravtansine。
眼科毒性：葡萄膜炎	1 級 (前房出現極少數細胞)	監測
	2 級 (前房出現 1 至 2+ 的細胞或前房閃輝)	暫停使用 mirvetuximab soravtansine，直到恢復至 $\leq$ 1 級，然後維持在相同劑量水平。
	3 級 (前房出現 3+ 細胞或前房閃輝)	暫停使用 mirvetuximab soravtansine，直到恢復至 $\leq$ 第 1 級，然後將劑量降低 1 個劑量階層。
	4 級 (前房積膿)	永久停用 mirvetuximab soravtansine。
周邊神經病變	2 級	暫停使用 mirvetuximab soravtansine，直到恢復至 $\leq$ 第 1 級，然後將劑量降低 1 個劑量階層。
	3 或 4 級	永久停用 mirvetuximab soravtansine。
肺毒性：肺炎	1 級	繼續使用 mirvetuximab soravtansine 並進行密切監測。
	2 級	如有症狀，暫停使用 mirvetuximab soravtansine 直至恢復至 $\leq$ 1 級，然後以相同劑量恢復使用或考慮降低劑量。
	持續性或復發性第 2 級	暫停使用 mirvetuximab soravtansine，直到症狀緩解至 $\leq$ 第 1 級，並考慮降低劑量。
	3 或 4 級	永久停用 mirvetuximab soravtansine。
其他不良反應	3 級	暫停使用 mirvetuximab soravtansine 直至恢復至 $\leq$ 1 級，接著以低一個劑量階層恢復用藥。
	4 級	永久停用 mirvetuximab soravtansine。

警告/注意事項與不良反應

Mirvetuximab soravtansine 可能導致嚴重的眼部不良反應。超過半數的患者曾發生眼部不良反應。曾出現 3 級眼部不良反應，包括視力模糊、角膜病變（角膜疾病）、乾眼症、白內障、畏光和眼睛疼痛；亦有 4 級事件（角膜病變和白內障）的案例報告。最常見的眼部不良反應為視力模糊、角膜病變、乾眼症、白內障、畏光和眼睛疼痛。首次發生眼部不良反應的中位時間為 5.1 週（範圍：最長達 ~69 週）。為降低眼毒性風險，必須嚴格執行以下臨床程序：

- 常規眼科檢查：在首次給藥前、前 8 個週期每隔一週期(即第 3、5、7 週期前)、以及之後隨臨床需要，患者必須接受基線與定期的眼科檢查(包含裂隙燈 Slit-lamp 與視力檢查)。
- 預防性眼藥水：在治療期間，必須給予「預防性類固醇眼藥水」（如 1% Prednisolone acetate，每眼每日 4 次，於給藥前 2 天開始，持續至給藥後第 4 天）以及「人工淚液/潤滑眼藥水」（每日至少 4 次或按需使用，且與類固醇眼藥水間隔 10 分鐘）。
- 隱形眼鏡限制：在治療全程結束前，除非醫師特別允許，否則應避免配戴隱形眼鏡。
- 眼部不良反應：在發生眼部事件的患者中，超過半數在最後一次隨訪時已完全緩解，而超過三分之一的患者有部分改善（嚴重程度較最嚴重時降低一級或以上）。少數患者因眼部不良反應而導致永久停藥。建議患者在接受 mirvetuximab soravtansine 治療期間，除非經醫療照護人員指示，否則應避免使用隱形眼鏡。

周邊神經病變管理

- 臨床上應密切監測患者有無新發或惡化的麻木、刺痛、燒灼感或肌肉無力。若發生 Grade 2 以上神經毒性應及時採取暫停與減量措施。周邊神經病變：超過三分之一的患者出現周邊神經病變；曾有第 3 級周邊神經病變的報告。神經病變包括周邊神經病變、周邊感覺神經病變、感覺異常、神經毒性、感覺減退、周邊運動神經病變、多發性神經病變以及周邊感覺運動神經病變。周邊神經病變發作的中位時間為 5.9 週（範圍：最長達 ~127 週）。

間質性肺病/肺炎 (ILD/Pneumonitis)

- 雖然發生率低(<2%)，但可能致命。若患者出現新發、突發或惡化的呼吸道症狀(如呼吸困難、咳嗽、發燒)，需立即暫停藥物並安排影像學評估。確診 ILD/Pneumonitis 屬 Grade 2 以上者應永久停藥。

藥物交互作用

- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。
- DM4 為 CYP3A4 受質。若與強效 CYP3A4 抑制劑併用，可能增加游離 DM4 暴露量，進而提高不良反應風險。病人應主動告知醫師與藥師所有處方藥、成藥、草藥與保健食品，避免自行使用可能影響 CYP3A4 的產品，例如葡萄柚、葡萄柚汁或聖約翰草。

臨床監測參數 (Monitoring Parameters)

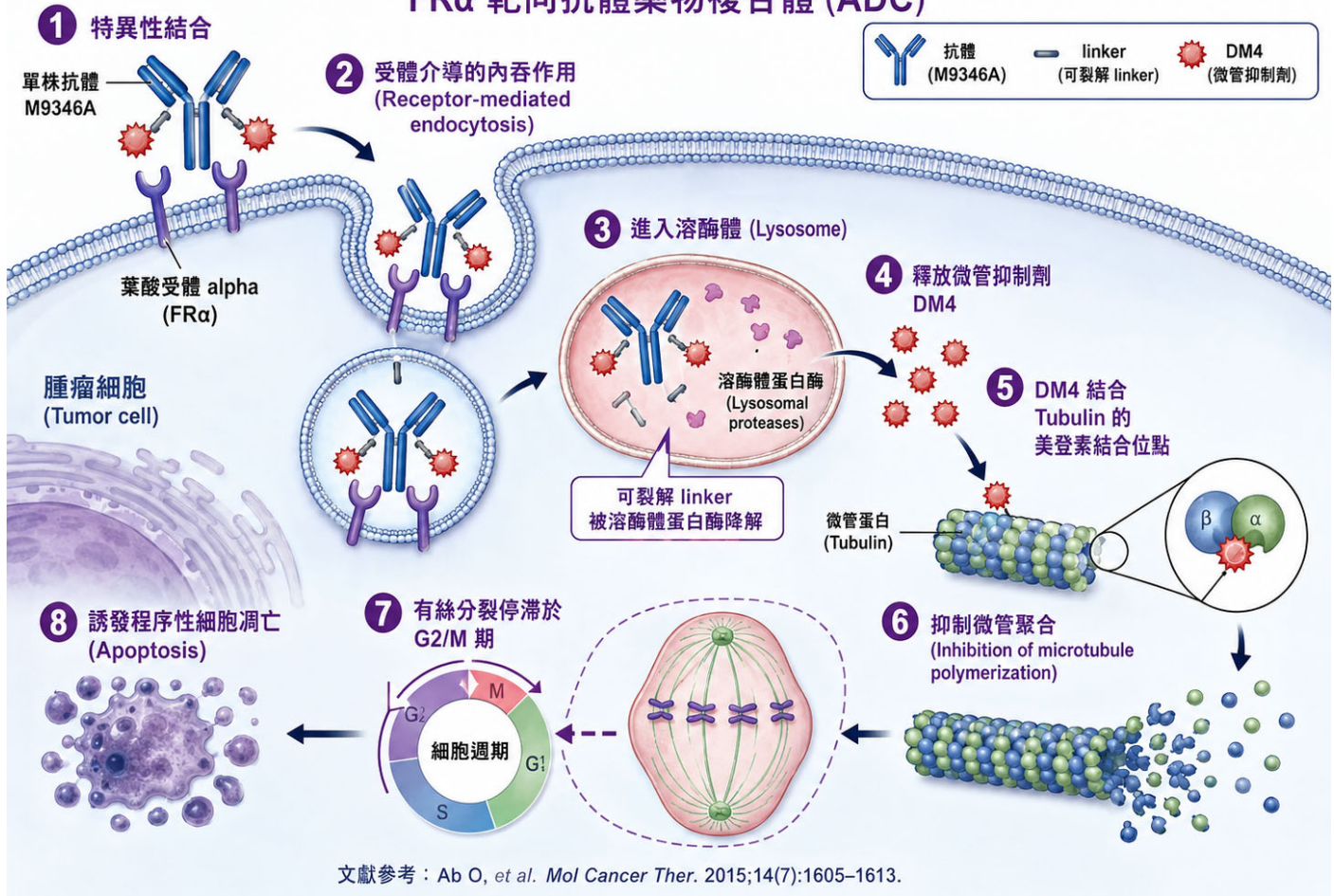
- 在開始使用 Mirvetuximab soravtansine 治療之前與治療期間，醫療團隊必須嚴格執行以下監測參數項目：
- 病毒性肝炎篩檢（核心必查項目）：
在治療之前，B 型肝炎病毒(包括 B 型肝炎表面抗原 HBsAg、B 型肝炎核心抗體 anti-HBc、B 型肝炎表面抗體 anti-HBs)、C 型肝炎病毒(HCV 對)進行篩檢。建議對於有慢性或過去有 HBV 感染的病人，在治療前，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 眼科基礎與常規監測：
在基線（首次給藥前）以及每一次注射給藥前（每 3-4 週），必須由眼科醫生進行詳細的裂隙燈角膜檢查與最佳矯正視力 (BCVA) 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

Mirvetuximab soravtansine 經由單株抗體 M9346A 特異性結合腫瘤細胞膜上的 FR α 後，複合物通過受體介導的內吞作用 (Receptor-mediated endocytosis) 進入細胞，隨後移行至溶酶體 (Lysosome)。在溶酶體蛋白酶作用下，可裂解 Linker 被降解，釋放出微管抑制劑 DM4。游離的 DM4 結合在微管蛋白 (Tubulin) 的美登素結合位點，抑制微管聚合 (Inhibition of microtubule polymerization)，使有絲分裂停止於 G2/M 期，最終觸發程序性細胞凋亡。

Mirvetuximab soravtansine 作用機轉

FR α 靶向抗體藥物複合體 (ADC)



藥師小叮嚀

1. **如何接受治療：**Elahere 是一種新型的標靶抗體藥物複合體，用於治療葉酸受體陽性的鉑類抗藥性卵巢癌/輸卵管癌。它由專業醫護人員透過靜脈注射給藥，通常每 3 週給藥一次。
 - **如何預防與應對藥物副作用**
護眼三部曲（至關重要）：
 - 給藥前與後使用類固醇眼藥水：請嚴格遵照醫囑，給藥前 1 天開始至第 4 天，每眼每日 6 次；第 5–8 天每眼每日 4 次。人工淚液至少每日 4 次，且與類固醇眼藥水間隔至少 10 分鐘。
 - 勤點人工淚液：在整個治療期間，每天至少點 4 次不含防腐劑的人工淚液，以保持角膜濕潤。點類固醇眼藥水與人工淚液之間請至少間隔 10 分鐘。
 - 禁用隱形眼鏡：在治療全程結束前，請絕對不要配戴隱形眼鏡，以免加重角膜潰瘍風險。請改戴框架眼鏡。
 - 視力追蹤：若出現視力模糊、眼睛乾澀、畏光、流淚或眼睛疼痛，請立刻通知醫療團隊，並安排眼科醫師檢查，切勿自行點用其他未經核准的眼藥水。
 - 手腳麻木（周邊神經毒性）：若感覺手腳末梢有針刺感、麻木、燒灼感或拿東西容易掉落、走路不穩，請於回診時主動告知醫師。
2. **孕婦與生育避孕重要須知**

Elahere 對胎兒具有強烈的致畸性與毒性。

 - 懷孕女性：在治療期間及治療結束後 7 個月內，必須採取絕對有效的避孕措施。若在治療期間懷孕，請立即通知醫師。
 - 哺乳期女性：在治療期間及最後一次給藥後的 1 個月內，請勿進行母乳餵養。
3. **飲食與藥物交互作用**
 - 避免自行使用葡萄柚、聖約翰草或強效 CYP3A4 影響藥物；使用前請詢問醫療團隊。
4. **臨床監測配合事項**
 - 眼科專業檢查：基線檢查（第 1 週期前）以及前 8 個週期每隔一週期（第 3、5、7 週期前）必做裂隙燈與視力監測。

- 肝功能監測：每次給藥前需追蹤 AST、ALT、總膽紅素與鹼性磷酸酶 (ALP)。
- 全血細胞計數 (CBC with differential)：定期追蹤白血球、中性粒細胞絕對值 (ANC)、血小板及血紅素。
- 神經學評估：每週期常規問診，評估有無手腳末梢麻木、針刺感或運動無力。
- 呼吸道症狀：每週期問診，監測有無新發咳嗽、胸悶或進行性呼吸困難。

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。