



新藥介紹

治療轉移型腎細胞癌新藥

- Axitinib

廖凡逸 藥師

審稿：彭鳳宜、王雅賢 藥師

腎細胞癌是腎小管上皮細胞惡性病變而異常增殖成的腫瘤。治療分為局部型（沒有轉移，第一至第三期）、轉移型（已轉移，第四期）。局部型主要治療方式為手術切除，也是最根治性的療法，術後五年存活率為 80% 或可選擇射頻燒灼術、冷凍治療手術、動脈栓塞等方式。轉移型預後較差，因無法手術切除或術後復發無法切除，目前主要治療方式為標靶藥物治療（targeted therapy）。

2007 年開始，標靶藥物於治療轉移型腎細胞癌有重大進展，也成為標準治療，成功延長病人平均存活期近一倍。原理為阻斷滋養癌細胞生長、成熟的特定生物因子，使癌細胞自我凋亡，較化學治療更能選擇性攻擊癌細胞。在腎細胞癌中，重要的生物因子有兩種：血管表皮生長因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）與哺乳類雷帕霉素（mammalian target of rapamycin, mTOR）。目前血管表皮生長因子抑制劑（VEGF-inhibitor），除注射型 bevacizumab 外，亦發展幾種口服藥物：詳見表(一) 及本文介紹選擇性第二代藥物：axitinib。

Axitinib 適應症為「治療已接受過 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患」，與其它 VEGF-inhibitor 相比，具更高 VEGF 受體專一性，且效價較第一代 VEGF-inhibitor 強 50-450

倍。

第三期臨床試驗 AXIS study，共 723 位轉移型腎細胞癌患者，隨機分配至 axitinib 組（n=361）或 sorafenib 組（n=362），主要結果為無惡化存活（progression-free survival, PFS），axitinib 組中位數為 6.7 個月，sorafenib 組中位數為 4.7 個月（HR: 0.665; 95% CI; 0.544-0.812; $P < 0.0001$ ），達顯著差異。

Axitinib 建議起始劑量為 5mg Q12H，須整粒吞服，可與食物或不與食物併服。兩周後依個人安全性與耐受性，可提高或降低劑量。如病人對於起始劑量耐受良好，可逐步調高劑量至 7 或 10 mg Q12H。如服藥後發生不良反應，可調低劑量至 3 或 2 mg Q12H 或停用。此藥主要在肝臟 CYP3A4/5 代謝，輕度肝功能不全者（Child-Pugh A）不須調整劑量，中度肝功能不全者（Child-Pugh B）的藥物濃度會增加，應將起始劑量降低一半，後續依病人的藥物反應調整劑量，嚴重肝功能不全者（Child-Pugh C）目前無足夠臨床資料提供參考。腎功能不全者（CrCl 15 to < 89 mL/min），不須調整起始劑量，末期腎臟病者（CrCl < 15mL/minute）應謹慎使用。如須併用強力 CYP3A4/5 抑制劑（如 itraconazole、clarithromycin、atazanavir、ritonavir、voriconazole）時，應將起始劑量減半。其次，葡萄柚與葡萄柚汁可能使 axitinib 血中濃度上升，因此不建議併用。

最常發生的不良反應為高血壓、倦怠感與腸胃道副作用，大多可經由劑量調整或支持性治療改善。治療前，病人的血壓應受到良好控制與常規監測，治療期間必要時使用降血壓藥維持血壓穩定，如仍

出現高血壓時，應將 axitinib 劑量降低，如出現嚴重高血壓時，則應停藥。

Axitinib 為強效且具選擇性口服第二代 VEGF-inhibitor。AXIS study 與 sorafenib 相比，發現轉移型腎細胞癌的無惡化存活期改善。大部分

病人對此藥耐受性良好，且常見藥物不良反應多經由劑量調整或支持性治療改善，能為已接受過第一線藥物 sunitinib 治療失敗的晚期腎細胞癌病患提供一個新希望。

表一 院內治療腎細胞癌的口服 VEGF-inhibitor

學名/商品名	Axitinib / Inlyta	Sunitinib / Sutent	Pazopanib / Votrient	Sorafenib / Nexavar	Lenvatinib / Lenvima
機轉	inhibiting vascular endothelial growth factor receptors				
含量/劑型	1 mg/tab	12.5 mg/cap	200 mg/tab	200 mg/tab	4 mg/cap 10 mg/cap
使用劑量	起始劑量： 5 mg Q12H 最大劑量： 10 mg Q12H	50 mg QD X 4 weeks and followed by 2 weeks off (schedule 4/2)	800 mg QD 需與食物間隔(1 hr before or 2 hr after meal)	400 mg BID 需與食物間隔(1 hr before or 2 hr after meal)	18 mg QD (in combination with everolimus)
肝功能劑量調整	Child-Pugh A： 不需調整 Child-Pugh B： 起始劑量降低至一半，後續須依據病人的藥物反應調整劑量 Child-Pugh C： 目前無足夠資料	Child-Pugh A or B： 不需調整 Child-Pugh C： 目前無足夠資料	Bilirubin >1.5 to 3 times ULN and any ALT： 200 mg QD Bilirubin >3 times ULN with any ALT level： 不建議使用	Child-Pugh A or B： 不需調整 Child-Pugh C： 目前無足夠資料	Child-Pugh A or B： 不需調整 Child-Pugh C： 10 mg QD
腎功能劑量調整	CrCl 15 - 89mL/min： 不須調整起始劑量 CLcr < 15mL/min： 應謹慎使用	不需調整	不需調整	CrCl ≥40 mL/min: 不需調整 CrCl 20 - 39 mL/min: 200 mg BID Hemodialysis (any CrCl): 200 mg QD	CrCl ≥30 mL/min: 不需調整 CrCl <30 mL/min: 10mg QD
半衰期	2.5-6.1hrs	40-60 hrs	30.9 hrs	25-48 hrs	28hrs
主要副作用	高血壓、倦怠感、腸胃道副作用	肝毒性、皮膚毒性、甲狀腺功能障礙、QT-prolong、高血壓	肝毒性、甲狀腺功能障礙、QT-prolong、高血壓	心肌缺血、心肌梗塞、手足皮膚反應、皮疹、SJS、QT-prolong、高血壓	高血壓、肝毒性、腎毒性、QT-prolong
禁忌	無	無	無	使用 carboplatin 和 paclitaxel 治療鱗狀細胞肺癌病患時，禁止併用 Nexavar	無

1. Escudier B, Gore M. Axitinib for the management of metastatic renal cell carcinoma. *Drugs R D*. 2011;11(2):113-26.
2. Yang LP, McKeage K. Axitinib: in advanced, treatment-experienced renal cell carcinoma. *Drugs*. 2012;72(18):2375-84.
3. Rini BI, Bernard Escudier, Piotr Tomczak et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-9.

藥物警訊

= 臨床藥學科整理 =

刺激型瀉劑可能會造成誤用或濫用之風險

英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency · MHRA) 發布刺激型瀉劑 (bisacodyl、senna、sennosides、sodium picosulfate) 可能發生誤用或濫用之風險。英國人體藥物委員會 (Commission on Human Medicines · CHM) 深入回顧此類藥品的風險效益後認為，目前刺激型瀉劑的安全性在可接受之範圍內，通常都為合理的使用且已被廣泛使用多年。然而，CHM 偶爾會收到刺激型瀉劑有誤用及過度使用的嚴重報告，其中包括罕見的死亡案例。經統計，這些誤用及過度使用的案件大多與飲食失調的病人有關，且很可能被低度通報。由於目前臨床指引建議不應將刺激型瀉劑作為治療短期便秘的第一線用藥，因此，MHRA 建議應以改變飲食或生活習慣作為緩解短期偶發性便秘的第一線療法，刺激型瀉劑只在其他方法或其他瀉劑 (膨脹性及滲透壓瀉劑) 無效時才可使用。故醫療人員應注意治療具便秘症狀之病人時，應先了解其可能潛在的原因或建議成年病人第一線使用改變飲食或生活方式的合適療法，例如：增加纖維飲食、水分攝取及增加活動量。其次，刺激型瀉劑應僅能用於對其他瀉劑 (膨脹性及滲透壓瀉劑) 無效之病人。再者，醫療人員於處方或指示病人使用刺激型瀉劑前，應審慎評估病人年齡或其疾病史等，並提醒病人此類藥品不應長期使用，一旦排便正常，即應停藥。

本院品項：

1. Dulcolax® E.S.C. 5 mg/tab (Bisacodyl)
2. Bisacodyl® 10 mg/pill (Bisacodyl)
3. Through® 20 mg/tab (Sennoside A+B)

※ 資料來源：財團法人藥害救濟基金會

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 13297、13097 通報。

健保給付規定修正

2.15. Digoxin 口服液劑 (如 Cardiacin elixir) : (110/1/1)

自一百一十年一月一日生效

限用於年齡 1 個月以上至未滿 7 歲兒童。

本院品項：Cardiacin® Elixir 0.05 mg/mL (Digoxin)

7.3.6.含 amylase+lipase+protease 複方製劑 (如 Protase、Creon) : (110/1/1)

自一百一十年一月一日生效

1. 適用因疾病所導致之胰液分泌不全：如囊狀性纖維化疾病、慢性胰臟炎、胰臟切除手術、胃腸繞道手術，或其他因腫瘤引發之胰管膽管阻塞之情形。
2. 申報費用時應檢附病歷資料及相關檢驗（查）報告：
 - (1)胰液分泌不全之疾病。
 - (2)有營養不良或脂肪痢便之記載。
3. 功能性腸胃炎不得使用本類藥品。

本院品項：Protase® 280 mg/cap (Pancrelipase & Protease & Amylase)

