

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：林炳文
總編輯：張慧真
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：Everolimus

林志益、吳英湘

前言

腎臟癌 (kidney cancer) 約佔成人惡性腫瘤 2-3%，其中 85% 為腎細胞癌 (renal cell carcinoma, RCC)，依組織型態區分為以下類型：明亮細胞型 (clear renal-cell type)，約佔腎細胞癌之 80-85%；乳突細胞型 (papillary-cell type) 為 10-15%；其他較少見的包括 chromophobe 及 Bellini duct 腎細胞癌。

腎臟癌好發於老年，男性較多。某些因子可能與腎臟癌的發生有關，另外吸煙、肥胖、高血壓及後天性腎囊腫等患者有較高發生率。多數腎臟癌早期並沒有任何症狀，大多經定期健康檢查發現，且仍侷限在腎臟本體的早期腎細胞癌，以手術治療為主。晚期手術無法切除或轉移性腎細胞癌，使用化學治療及放射線治療效果不好，預後也不佳。過去主要是依賴細胞激素 (cytokines)，如干擾素 (interferon- α) 或白介素 (interleukin-2) 的免疫治療。近年來，腎細胞癌的標靶治療藥物有許多突破，已逐漸成為轉移性腎細胞癌的治療選擇，而 everolimus 則屬其中之一。Everolimus 於 2009 年 FDA 核准用於治療晚期腎細胞癌，2010 年 4 月衛生署核准用於曾使用 sunitinib 或 sorafenib 治療失敗之晚期腎細胞癌病患。

作用機轉

Everolimus 是一抑制 mTOR (mammalian Target of Rapamycin) 蛋白的口服標靶藥物，mTOR 蛋白大小為 289 kDa，是一種激酶 (serine/threonine kinase)，普遍存在於哺乳類動物細胞，對於細胞分化、能量代謝、血管增生有著重要的調節作用，其主要功能為細胞增生訊號之傳遞及細胞週期的進行。如圖一所示，mTOR 蛋白接收來自上游 PI3K/AKT 途徑的刺激，當 mTOR 蛋白活化後，可以帶動下游一系列的細胞訊息傳遞，進一步促使細胞產生分化或血管生成。在正常細胞中，血管增生的機制受到 VHL (von Hippel-Lindau) 蛋白的調控，而在腫瘤細胞，這樣的調節機制失去了平衡，導致腫瘤細胞不正常的增生及分化不良。Everolimus 的作用機制為藉由抑制 mTOR 蛋白，進一步抑制腫瘤細胞生長、血管增生及代謝功能，達到減緩腫瘤細胞生長、擴散或凋亡。

藥物動力學/藥物交互作用

Everolimus 口服吸收快速，服用後 1-2 小時即達血中最高濃度。給予單一劑量 5-10 毫克時，Cmax 呈線性分佈；超過 20 毫克時，則 Cmax 之上升未與劑量呈線性關係。而 AUC 則在 5 至 70 毫克之間呈線性分佈。高脂肪飲食會降低 AUC 及 Cmax，然而，食物對於吸收後濃度-時間曲線無明顯影響。每日給予固定劑量，血中濃度在兩周內即可到達穩定狀

態，平均半衰期約為 30 小時。在健康受試者，血漿蛋白結合率約 74%，另外動物（大鼠）實驗中，everolimus 則有穿透血腦障壁（blood-brain barrier）之特性。

Everolimus 是 CYP3A4 及 P-glycoprotein (PgP) 的受質，主要經肝臟 CYP3A4 代謝，因此與具有抑制 CYP3A4 活性的藥物（如：clarithromycin、erythromycin、ketoconazole、itraconazole）併用，均會增加 everolimus 的血中濃度，例如：併用 ketoconazole 時，everolimus 的 Cmax 與 AUC 分別增加 3.9 和 15 倍。反之，具促進或誘導 CYP3A4 活性的藥物（如：dexamethasone、phenytoin、phenobarbital、carbamazepine 和 rifampicin），則會使 everolimus 血中濃度降低，例如：併用 rifampicin 時，everolimus 之 AUC 與 Cmax 分別降低了 64 及 58%。值得注意的是，與 everolimus 同為 CYP3A4 受質的 HMG-CoA 還原酶抑制劑 atorvastatin 或 pravastatin（非 CYP3A4 受質），臨床藥動學的交互作用均不顯著。

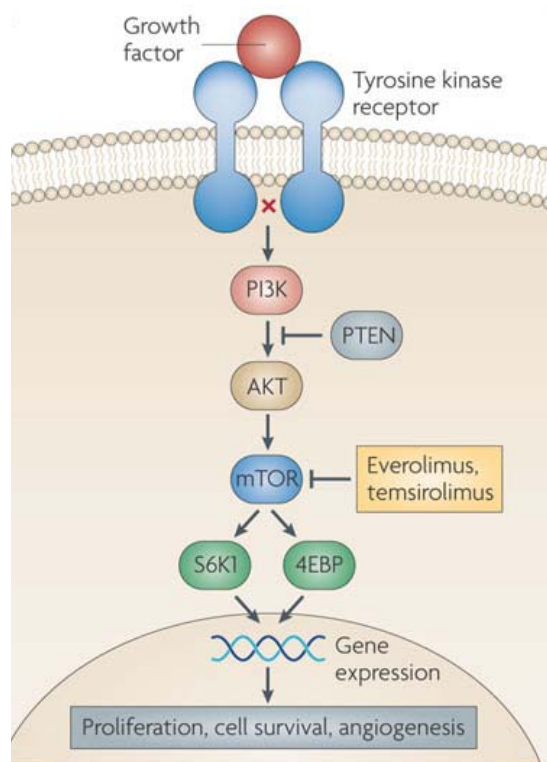
建議劑量

Everolimus 目前核准用於曾使用 sunitinib 或 sorafenib 治療失敗之晚期腎細胞癌，是晚期腎細胞癌的第二線標靶藥物。建議每日給予 10 毫克，於固定時間服用一次，須以整杯水吞服藥物，不可咀嚼或咬碎。未有實驗證明 everolimus 用於兒童之安全性及有效性；老年人或腎功能不全患者不需調整劑量；對於中度肝功能不全（Child-Pugh B），則建議劑量調降至每日 5 毫克，重度肝功能不全（Child-Pugh C）因尚無相關資料，因此不建議使用。

臨床療效

在一項跨國、多中心、隨機、雙盲設計的第三期臨床試驗（RECORD-1 Trial），收錄了

416 名晚期腎細胞癌患者（曾接受 sunitinib、sorafenib，甚至兩種藥物的連續治療，但癌症仍持續惡化），此試驗之分析結果顯示，使用 everolimus 每日 10 毫克，可以降低 67% 疾病惡化之風險；而服用 everolimus 之病人相較於僅使用基本支持療法的安慰劑組，其無疾病惡化存活期（progression-free survival, PFS）有明顯差異，分別是 4.9 個月及 1.9 個月。研究顯示，使用 everolimus 讓病患有 25% 的機率，使無疾病惡化存活期延長至 10 個月；進一步分析發現，無論是預後好或較差族群，在使用 everolimus 後皆可降低疾病惡化風險。



圖一、Everolimus 於 PI3K/AKT/mTOR pathway 中的作用位置。轉摘至 Nat Rev Drug Discov. July 2009, vol.8 : 535-6.

副作用

常見副作用為口腔炎（44%）、皮疹（33%）、疲勞（30%）。因為 everolimus 有抑制細胞分化作用及影響細胞代謝功能，因此在

血液學方面，可能出現血紅素、嗜中性球、淋巴球及血小板等減少的現象，易造成貧血、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症及高血糖。Everolimus 同時具有免疫抑制的特性，因此病患可能出現感染，特別是伺機性病原菌，局部或全身性感染都可能發生。此外，在臨床試驗中亦有病患呈現血清肌酸酐升高的現象，但大多程度輕微，建議定期監測腎臟功能，包括血中尿素氮（BUN）或血清肌酸酐，見圖二。

注意事項

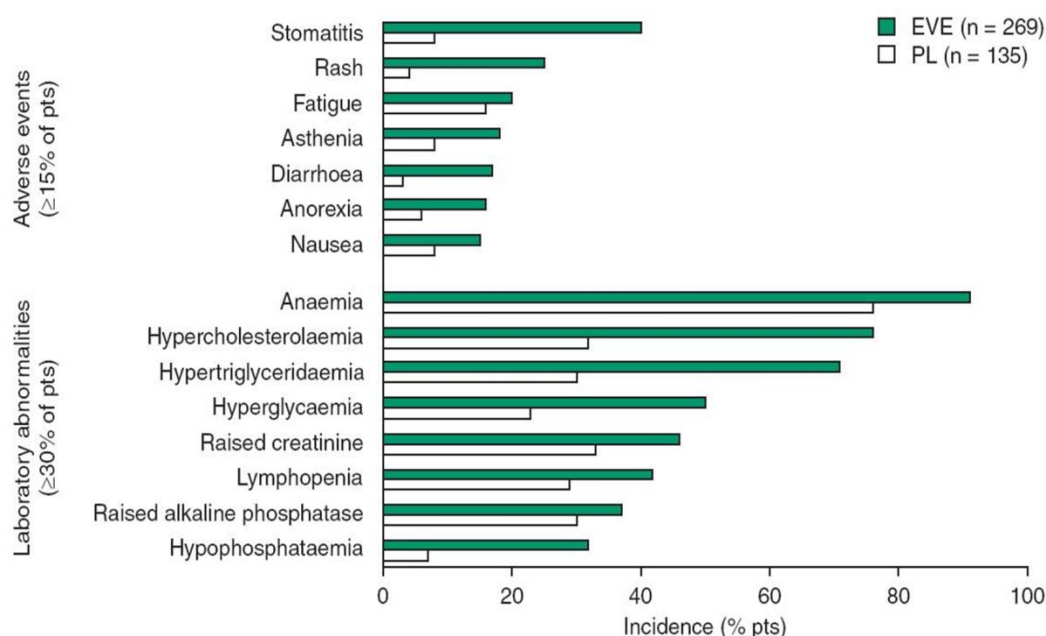
1. 非感染性肺炎是 sirolimus 衍生物（包括 everolimus 以及 temsirolimus）引起的典型不良反應之一。約有 14% 服用 everolimus 的病患會出現非感染性肺炎的症狀。若病患產生呼吸病癥如缺氧、肋膜積水、咳嗽或呼吸困難，且排除傳染性、腫瘤與其他因素，應考慮是否為非感

染性肺炎。建議病患於發生呼吸症狀或呼吸症狀惡化時，應盡速與醫師聯繫。

2. 目前尚未針對孕婦進行足夠且控制良好之研究，然而，根據藥物作用機轉，孕婦使用 everolimus 可能對胎兒造成傷害，在動物試驗中，藥物可輕易分泌至大鼠乳汁中，因此懷孕及哺乳婦女不建議使用。

結論

近年來，對於晚期或轉移性腎細胞癌的治療有很大的進展，mTOR 抑制劑則是其中之一。病人對這類標靶藥物之副作用較能忍受（口腔炎、疲勞等），而嚴重副作用發生的機率較其他類標靶藥物低，且 mTOR 抑制劑是一新穎的抗癌機轉，對於多種抗癌藥物合併這類藥物的可能性，使得 mTOR 抑制劑成為未來抗癌標靶藥物治療的新選擇。



圖二、跨國、多中心、隨機、雙盲設計的第三期臨床試驗中(RECORD-1 Trial)，對照組(EVE)及安慰組(PL)發生副作用的機率。轉摘至 Drugs 2009, 69(15): 2115-24.

參考文獻

1. Motzer RJ, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9637): 449-56.
2. Garnock-Jones, et al. Everolimus: In Advanced Renal Cell Carcinoma. *Drugs* 2009; 69(15): 2115-24.
3. Atkins, et al. Everolimus : Fresh from the pipeline. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2009; vol. 8 : 535-6.
4. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Everolimus (Afinitor®) package insert. East Hanover, NJ: Novartis Pharm. Corp. July 2011.
5. Rini BI, et al. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009; 373(9669): 1119-32.