

成大醫藥誌

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: Cabazitaxel

吳愷葳、吳玉琴

前言

攝護腺癌是男性常見的癌症之一，根據統計，國人罹患攝護腺癌的比率與死亡率呈逐年攀升的趨勢。攝護腺癌的非藥物治療選擇包含手術及放射療法，藥物療法包括荷爾蒙療法及化學療法。使用荷爾蒙藥物治療可以減少腫瘤的大小，延緩癌細胞轉移的速度，但癌細胞突變後會演變成對荷爾蒙產生抗藥性的腫瘤，所以大多數病人的病情仍然會隨時間而惡化。一旦對荷爾蒙藥物沒有療效，就稱為荷爾蒙抗拒性攝護腺癌(hormone-refractory prostate cancer)，最後必需使用全身性化學藥物治療。

針對荷爾蒙抗拒性前列腺癌的化學治療，延長患者的存活期是一項很重要的議題。現今荷爾蒙抗拒性前列腺癌標準治療的一線藥物為 docetaxel，但當癌細胞對 docetaxel 產生抗藥性時，應採取什麼樣的治療藥物？Cabazitaxel 為 2010 年六月由美國食品藥物管理局核准上市的紫杉醇類新藥，是第一個核准使用在 docetaxel 治療失敗的荷爾蒙抗拒性前列腺癌的藥品。

作用機轉

一個正常的細胞週期分為四個時期：細胞分裂期(M)、合成前期(G1)、合成期(S)和細胞

分裂前期(G2)。Cabazitaxel 為抗微小管藥物(antimicrotubule agent)，作用在細胞分裂期。微小管是有絲分裂重要的胞器，由 α 微管蛋白(α -tubulin)和 β 微管蛋白(β -tubulin)聚合而成，能幫助細胞正常分裂成子細胞。使用抗微小管藥物 cabazitaxel 能促進微管次體(tubulin)聚合成穩定的微小管(microtubule)，並抑制微小管的分離，干擾微管蛋白與微小管之間的動態平衡，導致癌細胞無法順利進行有絲分裂，進而抑制不斷增生的癌細胞。

具研究顯示，癌細胞對 docetaxel 產生抗藥性的機轉為癌細胞過度表現 P 糖蛋白(p-glycoprotein)，P 糖蛋白會將藥物由細胞內運送到細胞外。而 cabazitaxel 因與癌細胞 P 糖蛋白親和力低於 docetaxel，所以減少 P 糖蛋白將 cabazitaxel 排出癌細胞，藥物穿透效果提高，可治療對 docetaxel 產生抗拒性的腫瘤。

臨床療效

2010 年由 Dr. JS 等人所做的一項跨國、多中心、隨機的第三期臨床試驗(TROPIC trial)，共收納 755 位攝護腺癌已經轉移且對荷爾蒙治療有抗拒性，經使用 docetaxel 後，疾病卻仍惡化的患者，隨機分為兩組，一組(n=377)每 3 週使用 mitoxantrone 12 mg/m² 靜脈注射 15-30 分鐘合併每天口服 10 mg prednisolone，另一組(n=378)每 3 週使用 cabazitaxel 25 mg/m² 靜脈注射超過 1 小時，合併每天口服 10 mg prednisolone，最多 10 個療

程。此研究的目的是為瞭解 cabazitaxel 對於 docetaxel 治療後疾病仍惡化之荷爾蒙阻抗性前列腺癌患者的療效，比較接受 cabazitaxel 與 mitoxantrone 的患者總體存活率有無明顯改善。

結果證實：接受 cabazitaxel 治療的患者中位存活率(median overall survival)為 15.1 個月，而接受 mitoxantrone 治療者為 12.7 個月。且使用 cabazitaxel 的患者死亡風險減少 30% (HR : 0.70, 95% CI : 0.59-0.83) ; $p < 0.0001$ 。使用 cabazitaxel 常見副作用包括：嗜中性白血球減少(neutropenia)、腹瀉、貧血、疲勞、噁心、嘔吐等。

建議劑量、安定性

Cabazitaxel 目前在台灣還未取得藥品許可證，為專案進口藥品。每瓶含 60 mg/1.5 ml，使用劑量為 25 mg/m² 合併每天使用 prednisolone 10 mg，每三週 1 次的療程，靜脈輸注 1 小時以上。配製方式採用兩階段稀釋：第一階段以內附溶劑配製，避免過度振搖，以免產生過多氣泡。完成後應於 30 分鐘內進行第二階段稀釋，以非 PVC 材質包裝之 NS 或 D5W 250 ml 作為稀釋液(最終濃度應介於 0.10-0.26 mg/ml 之間)。

注意事項

使用 cabazitaxel 時應監測及注意：

1. 嗜中性白血球 (neutrophil) $\leq 1,500/\text{mm}^3$ 的患者不應給予此藥。如果患者使用後有 neutropenia 合併發燒或長期(>1 週)嗜中性白血球減少 $\leq 1,500/\text{mm}^3$ ，則必須延後治療直到嗜中性白血球數 $> 1,500/\text{mm}^3$ ，並降低 cabazitaxel 劑量至 20 mg/m²，且使用 G-CSF 做為二次治療時之預防藥物。
2. 過敏性反應：通常過敏反應會在靜脈輸注後幾分鐘內發生。嚴重過敏性反應包括全

身性紅疹、低血壓和支氣管痙攣，需要立即停止 cabazitaxel 及進行適當處置。為降低過敏反應的危險及/或嚴重性，每次給藥前 30 分鐘，所有患者應先靜脈注射抗組織胺、皮質類固醇及 H₂-拮抗劑，並在給予第一次或第二次 cabazitaxel 的時候密切觀察患者有無過敏性反應。

參考資料

1. De Bono J, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010; 376:1147-54.
2. George A Orr, et al. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules. Oncogene 2003; 22:7280-95.
3. Mita AC, et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of XRP6258 (RPR 116258A), a Novel Taxane, Administered as a 1-Hour Infusion Every 3 Weeks in Patients with Advanced Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2009;15:723-30.