

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
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：Abiraterone

胡焜棟¹、鄭宇凱

前言

攝護腺癌的臨床表徵為攝護腺肥大、頻尿、尿不出來、血尿等。組織切片可辨別為攝護腺癌或良性攝護腺肥大，治療方式有手術治療、放射治療、荷爾蒙療法與化學治療。其中荷爾蒙療法主要為手術切除睪丸或藥物去勢，如GnRH致效劑、GnRH拮抗劑或抗雄性素藥物來降低血中睪固酮濃度。當末期前列腺癌病人使用荷爾蒙療法後腫瘤仍惡化，即為去勢抗性的轉移性前列腺癌。

機轉與適應症

Abiraterone acetate (英文商品名：Zytiga，中文商品名：澤珂錠) 屬抗雄性素藥物，透過不可逆的抑制CYP 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase以降低血中及腫瘤組織內的睪固酮濃度，可用於已接受或未接受docetaxel治療之去勢抗性的轉移性前列腺癌病人，健保給付規範為「使用過docetaxel 2個療程以上且治療無效者、ECOG 分數 ≤ 2 且要與prednisone或prednisolone併用」。

用法用量

Zytiga每錠含250 mg abiraterone acetate，治療劑量為1000 mg QD，搭配5 mg BID

本期要目

- 藥物介紹：Abiraterone……胡焜棟、鄭宇凱
- 藥物介紹：Flecainide……郭芷吟、余蕙宏
- 藥物介紹：Tetrabenazine……楊東晟、徐宛琳
- 新藥通知……藥品諮詢組

prednisone或prednisolone。由於食物會增加藥物吸收，因此需飯前1小時或飯後2小時服用。此藥需整粒吞服，不可咀嚼、磨粉。

藥物動力學

Abiraterone的吸收會因食物而增加，其中高脂食物又比低脂食物更為明顯；此藥蛋白結合率高，因此分布體積大；代謝方面，abiraterone acetate為前驅藥，在體內水解為abiraterone，經CYP3A4與SULT2A1代謝成無活性代謝物；半衰期為12小時，主要經糞便排泄。

藥物交互作用

因abiraterone主要經由CYP3A4代謝，當同時使用CYP3A4之誘導劑(如carbamazepine)時會降低abiraterone血中濃度；此藥也是CYP2D6抑制劑，會使經由CYP2D6代謝的藥品(如dextromethorphan)血中濃度上升。此外，abiraterone為P-glycoprotein (P-gp) 抑制劑，應避免與p-gp受質併用(如liposomal vincristine)。(表一)

¹ 中國醫藥大學藥學系實習生

表一、Abiraterone 與其他藥品、食品之交互作用

藥物或食物	交互作用	評論
Abiraterone 為 CYP3A4 的受質		
Rifampin、carbamazepine	可能降低 abiraterone 濃度	避免或小心使用。若要併用，可將 Zytiga 的頻次增至 BID，停止併用後改回 QD
Azoles、grapefruit、macrolides	可能增加 abiraterone 濃度	避免或小心使用
Abiraterone 有效抑制 CYP1A2 與 CYP2D6，並輕微抑制 CYP2C9 與 CYP2C19		
Dextromethorphan	增加 dextromethorphan 的 AUC 及 Cmax	無
Theophylline	單一劑量 theophylline 的全身暴露量沒改變	
Abiraterone 會抑制 P-gp		
Vincristine (liposomal)	增加 vincristine (liposomal)血中濃度	避免併用

表二、肝功能不全患者使用 abiraterone 之劑量建議

治療前	
Mild hepatic impairment (Child-Pugh class A)	不須調整
Moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B)	250 mg QD 使用。 使用期間若有下列任一現象，不得使用： 1. ALT 或 AST > 5 倍 ULN 2. Bilirubin > 3 倍 ULN
Severe hepatic impairment (Child-Pugh class C)	請勿使用
治療中	
出現肝毒性： ALT 或 AST > 5 倍 ULN 或 Bilirubin > 3 倍 ULN	暫停治療，直到肝功能恢復正常或滿足所有下列條件，調整劑量為 750 mg QD： 1. ALT 跟 AST < 2.5 倍 ULN 2. Bilirubin < 1.5 倍 ULN
使用 750 mg QD 時仍出現肝毒性	同上，之後使用 500 mg QD
使用 500 mg QD 時仍出現肝毒性	停止治療

ULN：Upper Limit of Normal，正常值上限

劑量調整

老年人及腎功能不全者使用 abiraterone 不需要調整劑量。中度肝功能不全者 (Child-Pugh class B) 建議調降劑量並定期監測 ALT、AST 及膽紅素；重度肝功能不全者 (Child-Pugh class C) 則不建議使用 (表二)。

注意事項

- 肝毒性：約有 2.3% 的病人在服用 abiraterone 前 3 個月會有肝毒性發生，因此須監測肝功能。在 Child-Pugh class A 或停藥後重新開始治療的病人，前三個月期間每兩星期須監測 ALT/AST 及 bilirubin，之後每個月監測一次；在 Child-Pugh class B 的病人，前一個月每星期監測 ALT/AST 及 bilirubin，第二及第

三個月每兩星期監測一次，之後每個月監測一次。

2. 胎兒、新生兒毒性：Abiraterone 抑制 CYP17 酵素，不僅影響睪固酮的生合成，雌激素的生合成也會受到抑制，因此懷孕或可能懷孕的婦女不能徒手接觸此藥。另外因目前尚未了解 abiraterone 是否會分泌到精液，因此服藥的病人於治療期間及停止治療後一週，應採避孕措施。
3. Adrenocorticoid 不足：Abiraterone 抑制 CYP17 酵素，同時也讓體內 cortisol 生合成受抑制，因此須與 prednisone 或 prednisolone 併服。病人服藥的同時要注意是否有感染、壓力的情形，並調整 corticosteroid 的劑量
4. Mineralcorticoid 過多：Abiraterone 讓體內 cortisol 生合成受抑制，導致 ACTH 分泌增加，mineralcorticoid 路徑過度活化，造成高血壓、低血鉀、體液滯留的副作用。因此病人須每個月監測血壓、血鉀、體液滯留的情況，並注意病患是否有心衰竭、心肌梗塞、心律不整等疾病或使用其他會加強此副作用的藥物。

臨床試驗

COU-AA-301 為第三期的隨機分派臨床試驗，收納族群為去勢抗性的轉移性前列腺癌的病人，收納條件為已接受不超過兩次之化療，且至少一次含 docetaxel。實驗組服用 abiraterone acetate 1000 mg QD+prednisolone 5 mg BID，對照組服用安慰劑+prednisolone 5 mg BID；主要終點為整體存活率。試驗結果顯示實驗組(15.8 個月)比對照組(11.2 個月)能顯著的增加病人的整體存活率 ($p < 0.0001$)。

COU-AA-302 為另一第三期的隨機分派臨床試驗，收納族群為未接受化療且有去勢抗

性的轉移性前列腺癌病人。實驗組服用 abiraterone acetate 1000 mg QD+prednisolone 5 mg BID，對照組服用安慰劑+prednisolone 5 mg BID；主要終點為整體存活率及影像學無惡化存活率。試驗結果顯示，實驗組不論在整體存活率(34.7 個月 vs. 30.3 個月, $p=0.0033$)或影像學無惡化存活率(16.5 個月 vs. 8.2 個月, $p < 0.0001$)皆優於對照組。

結論

目前治療去勢抗性轉移性前列腺癌的藥物中，作用在雄性素上的藥物有 abiraterone 及 enzalutamide，台灣僅有 abiraterone。對於正在服用 abiraterone 的病人，除提醒維持原有的去勢療法外，藥師應衛教病人有關須合併低劑量類固醇使用及按時服藥之重要性、藥品對胎兒的危險性及可能造成的不良反應，提醒病患應按時回診以監測藥品療效及副作用。

參考文獻

1. Zytiga 中文仿單
2. UpToDate
3. AHFS Drug information 2015
4. Fizazi K et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983-92
5. Ryan CJ et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-6