

新藥介紹

Axitinib (Inlyta[®])

柯榮川

一、前言

當腎臟細胞異常增殖形成腫瘤時，會導致腎細胞癌(renal cell carcinoma)發生。腎細胞癌是由腎小管上皮細胞惡性病變而成的癌症，約占腎臟惡性腫瘤病人的90%，其中以透明細胞(clear cell)型最多，約佔腎細胞癌的85%，其次則為乳突(papillary)型，約占10%。全球統計每年約有17萬人被診斷為腎細胞癌，而每年約有7.2萬人死於腎細胞癌，台灣統計一年約有500人被診斷出罹患腎細胞癌，但近幾年來已有日愈增加的趨勢。

腎細胞癌的治療分為局部型與轉移型腎細胞癌的治療。腎細胞癌一般對化療及放射線治療的反應較差，因此需要手術將癌組織切除才有機會根治。對於沒有轉移的局部型腎細胞癌(第一期~第三期)的標準治療是以外科手術做腎臟摘除，一般術後五年存活率可達80%。轉移型腎細胞癌屬於癌症晚期，預後非常不好，且對化學治療效果不佳，中位存活期小於12個月，如將原發與轉移腫瘤切除，部分患者可以增加其存活時間。除了手術，對於轉移型腎細胞癌患者另外

可以選擇給予干擾素(Interferon alpha-2a&2b)、介白素(interleukin-2)、化學藥物、標靶藥物(targeted agents)等治療。

近年來標靶藥物治療已經逐漸改變轉移型腎細胞癌的傳統的治療模式，而且具有不錯的治療成效。目前已經有多個標靶藥物被核准使用於治療轉移型腎細胞癌，包括多靶點酪胺酸激酶抑制劑(multiple-target tyrosine kinase inhibitor)的sunitinib, sorafenib, pazopanib;哺乳類雷帕霉素抑制劑(mammalian target of rapamycin, mTOR)的temsirolimus, everolimus與血管內皮單株抗體(VEGF monoclonal antibody)的bevacizumab 併用IFN α 。標靶藥物治療的整體反應率(overall response rates, ORRs)為26-46%，在病人的無惡化存活期(progression-free survival; PFS)的中位數，未接受過治療組為6-11個月，而曾經接受治療病人則為5-6個月。對於病人整體存活期(overall survival)的中位數，未接受過治療組最久可達到超過2年，而曾經接受治療病人則可達18個月。

Axitinib是一個具選擇性第二代的酪胺酸激酶抑制劑，藉由選擇性的抑制血管內皮生長因子受體（Vascular Endothelial Growth Factor Receptor，VEGFR），分

別是VEGFR-1、VEGFR-2與VEGFR-3，進而抑制血管新生（angiogenesis）與腫瘤生長。本文將討論axitinib用於治療轉移型腎細胞癌之臨床效果。

二、適應症與作用機轉

Axitinib是一個口服的VEGF受體抑制劑，與其他VEGF受體抑制劑相較，axitinib具有更高的VEGF受體專一性，因此可以改善這類藥物的治療效果與藥物耐受性。axitinib在多個國家已經被核准使用於治療先前經過一次系統性治療失敗之轉移性腎細胞癌病人，而在國內核准的適應症則為治療已接受過sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病人。VEGFR家族在VEGF訊息傳遞過程中，扮演調控腫瘤生長的三個主要過程：生長、血管新生與轉移散播。VEGFR-1主要與血管新生與腫瘤生長有關，VEGFR-2與內皮細胞增殖、遷移、生存與血管新生有關，VEGFR-3則與淋巴血管增生（lymphangiogenesis）有關。而Axitinib

為一強效且具有選擇性的第二代VEGFR 1, 2, 3 抑制劑，在次納摩爾（sub-nanomolar）的藥物濃度，即可達到阻斷VEGFR的作用。所以axitinib的效價較第一代VEGF受體抑制劑強約50-450倍。而且第一代的抑制劑同時會阻斷其他的標靶受體，例如 platelet-derived growth factor receptors (PDGFR) b-RAF, KIT, and FLT-3等，但是axitinib則不會抑制這些受體，由於第一代抑制劑的偏離標的效應（off-target effect）可能是導致發生藥物副作用的原因，因此專一性更高的VEGFR抑制藥物如Axitinib可能會提高藥物治療時的劑量區間（*therapeutic window*）。

三、劑量與藥物動力學

Axitinib的建議起始口服劑量為5毫克整粒吞服，每日兩次，兩次間隔約12小時。另外據個人的安全性與耐受性表現，可提高或降低劑量。如果病人對於起始劑量耐

受良好，則可以逐步調高劑量至7或10毫克，每日兩次。如果服藥後發生不良反應，則可能需要將藥物暫停、調低劑量（3或2毫克，每日兩次）或停用。起始治療前的

病人血壓應受到良好控制與常規監測，治療期間必要時須使用降血壓藥物維持血壓穩定，如果仍出現高血壓時，應將axitinib的劑量降低，如果有出現嚴重高血壓時，則應停用axitinib。

本藥在給予第一次劑量後，約在2.5-4.1小時到達最高血中濃度，藥物穩定血中濃度約在2-3天達到，藥物排除半衰期約為2.5-6.1小時。食物不會影響藥物的吸收，因此可以在飯前或飯後服用。axitinib主要是在肝臟以CYP3A4/5代謝，輕度肝功能不全病人(Child-Pugh class A)不須調整藥物劑量，中度肝功能不全病人(Child-Pugh class B)的藥物濃度會增加，因此須依據病人的藥物反應調整劑量，

嚴重肝功能不全病人(Child-Pugh class C)目前無足夠臨床資料提供參考。輕度到嚴重的腎功能不全病人($CrCl$ 15 to <89 mL/minute)，依據族群藥物動力學分析結果，並不須調整起始劑量，末期腎臟病($CLcr < 15$ mL/minute)患者則應謹慎使用。

藥物交互作用:如須併用強力CYP3A4/5抑制劑(例如ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin 與 voriconazole)時，應將axitinib起始劑量減半。葡萄柚與葡萄柚汁可能會使axitinib血中濃度上升，因此不建議併用。

四、安全性與耐受性

axitinib最常發生的不良事件為高血壓、倦怠感與腸胃道副作用。這些副作用一般是可以預期，而且大多可以經由劑量調整或支持治療得處置來改善。依據axitinib治療腎臟細胞癌病人的第二期臨床試驗觀察，並未發生非預期的藥物不良事件(表一)。在cytokine-refractory的病人身上，最常發生的藥物不良事件為腹瀉(60%)、高血壓(58%)與倦怠感(52%)。最常發生的grade 3-4 不良事件為高血壓(15%)、腹瀉(10%)與倦怠感(8%)。52位病人中有10人因為治療相關不良事件而停藥。

在sorafenib-refractory的病人身上，最常發生的藥物不良事件為倦怠感(77%)、腹瀉(61%)、厭食(48%)與高血壓(45%)。最常發生的grade 3-4 不良事件為手足症候群(16.1%)、倦怠感(16.1%)、高血壓(16.1%)、腹瀉(14.5%)。62位病人中有22人因為治療相關不良事件而停藥。

第三期臨床試驗的AXIS study，隨機分派以axitinib 或sorafenib治療侵犯性腎細胞癌。在axitinib組最常發生的不良事件為腹瀉(55%)、血清肌酸酐值升高(55%)、高血壓(40%)與倦怠感(39%)、

低鈣血症(39%)、貧血(35%)與食慾降低(34%)。在sorafenib組最常發生的不良事件為低鈣血症(59%)、腹瀉(53%)、貧血(52%)、手足症候群(51%)、低磷酸鹽血症(50%)、lipase值升高(46%)與血清肌酸酐

值升高(41%)、高血壓(40%)與倦怠感(39%)、與食慾降低(34%)。axitinib最常發生的grade 3-4 不良事件為高血壓(16%)、腹瀉(11%)與倦怠(11%)，其餘發生率皆小於5%。

Adverse event	Cytokine refractory (n=52) ^[56]		Sorafenib refractory (n=62) ^[57]	
	all grades [n (%)]	grade 3/4 [n (%)]	all grades [n (%)]	grade 3/4 [n (%)]
Diarrhea	31 (60)	5 (10)	38 (61)	9 (15)
Hypertension	30 (58)	8 (15)	28 (45)	10 (16)
Fatigue	27 (52)	4 (8)	48 (77)	10 (16)
Nausea	23 (44)	0	27 (44)	4 (7)
Hoarseness	19 (37)	0	NR	NR
Dyspnea	NR	NR	24 (39)	9 (15)
Dysphonia	NR	NR	23 (37)	0
Hand-foot syndrome	NR	NR	22 (36)	10 (16)
Anorexia	18 (35)	1 (2)	30 (48)	0
Mucosal inflammation	NR	NR	21 (34)	1 (2)
Dry skin	17 (33)	0	NR	NR
Weight loss	14 (27)	0	19 (31)	3 (5)
Dyspepsia	12 (23)	0	NR	NR
Vomiting	11 (21)	0	20 (32)	3 (5)
Cough	NR	NR	18 (29)	0
Headache	NR	NR	18 (29)	1 (2)
Arthralgia	NR	NR	17 (27)	2 (3)
Constipation	NR	NR	16 (26)	0
Dysgeusia	NR	NR	14 (23)	0
Abdominal pain	NR	NR	13 (21)	7 (11)
Pain in extremity	NR	NR	13 (21)	2 (3)

NR = not reported.

(表一) 資料來源: axitinib於第二期臨床試驗常件不良事件^[1]

五、臨床療效

根據AXIS study的試驗，共723例患者被隨機分配到axitinib組 (n=361) 或 sorafenib組 (n=362)，結果在主要療效指標無惡化存活期(PFS)資料，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)；在次族群分析結果，Previous sunitinib regimen

治療的受試者，axitinib組與 sorafenib組的PFS 中位數差異為 1.4 個月(4.8 個月 vs. 3.4 個月；HR=0.741; 95%CI: (0.573 - 0.958; p=0.0107)。在Previous cytokine regimen治療的受試者，axitinib組與 sorafenib 組的PFS中位數差異為 5.6 個月(12.1 個月 vs. 6.5 個月；HR=0.464; 95%CI: 0.318 - 0.676；

p<0.0001)。但在Previous bevacizumab regimen與temsirolimus regimen受試者，則因為病人數較少而無法確認二組PFS

是否有差異。在整體存活期(OS)方面，axitinib 組受試者與 sorafenib 組受試者在存活時間顯示二者無明顯差異(表二)。

Endpoint [no. in group (AXI/SOR)]	AXI	SOR	Difference	HR (95% CI)
Median progression-free survival (mo)^a				
All pts [361/362]	6.7**	4.7	2.0	0.665 (0.544, 0.812)
Previous cytokine therapy [126/125]	12.1**	6.5	5.6	0.464 (0.318, 0.676)
Previous sunitinib therapy [194/195]	4.8*	3.4	1.4	0.741 (0.573, 0.958)
Previous bevacizumab + IL-2 therapy [29/30]	4.2	4.7	-0.5	1.147 (0.568, 2.317)
Previous temsirolimus therapy [12/12]	10.1	5.3	4.8	0.511 (0.140, 1.865)
Median overall survival (mo)^b	20.1	19.2	0.9	0.97 (0.80, 1.17)
Objective tumour response (% of pts)^c	19**	9	10	
Median time to deterioration (mo)^d				
Using the FKSI-15 symptom scale	3.1*	2.8	0.3	0.829 (0.701, 0.981)
Using the FKSI-DRS symptom scale	3.7*	2.9	0.8	0.838 (0.707, 0.993)

a Primary endpoint. Defined as time from randomization to RECIST-defined disease progression or death from any cause, whichever occurred first.

b These data were reported separately,^[10] as median overall survival had not yet been reached at the time of publication of the trial.^[18]

c Composite endpoint of partial and complete response.

d Composite endpoint of time to death, disease progression or worsening of symptoms.

AXI = axitinib; DRS = Disease-Related Symptoms; FKSI = Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; HR = hazard ratio; IL-2 = interleukin 2; pts = patients; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SOR = sorafenib; * p ≤ 0.0203, ** p ≤ 0.0001 vs SOR.

(表二) 資料來源: Axitinib與sorafenib於第三期臨床試驗的療效比較^[2]

六、結論

Axitinib是一個具選擇性第二代的口服酪胺酸激酶抑制劑。AXIS study發現轉移性腎細胞癌的無惡化存活期(PFS)改善，axitinib組顯著優於sorafenib組，因此多個國家已經核准axitinib使用於治療先前經過一次系統性治療失敗之轉移性腎細胞癌病人，而在國內核准的適應症則為治療已接受過Sunitinib 或Cytokine

治療失敗的晚期腎細胞癌病人。大部分病人對於axitinib耐受性良好，而且常見的藥物不良事件大多可以經由劑量調整或支持治療得處置來改善。目前臨床試驗正進行axitinib與sorafenib使用於第一線藥物治療轉移性腎細胞癌的比較，期望後續有更多實證的臨床資料用於治療移性腎細胞癌，提升病人醫療照護品質。

七、參考資料

1. Escudier B et al. (2011). Axitinib for the management of metastatic renal cell carcinoma. *Drugs R D*. 11(2):113-26.
2. Yang LP1, McKeage K. (2012). Axitinib: in advanced, treatment-experienced renal cell carcinoma. *Drugs*. 2012 Dec 24;72(18):2375-84.
3. Rini BI et al. (2011). Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.
4. Lexicomp: http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/3632443