

新藥介紹

Panitumumab (Vectibix)

陳冠韜 柯榮川

一、前言

根據世界衛生組織(WHO)統計，癌症是全球人口死亡主因，2015年因癌症而死亡的人數有880萬人，其中約78萬人死於大腸直腸癌；而在台灣，大腸直腸癌排名十大癌症死因的第三位：每十萬人口就有24.3人死亡⁶。

大腸直腸癌依據其腫瘤分期，治療的選擇不同，以下歸納出六種標準治療方法：手術切除、射頻燒灼術、冷凍治療、化學治療、放射治療、標靶治療⁷。

大腸直腸癌因結直腸內徑大，所以症狀表現並不明顯，比較常出現的症狀為：排便習慣改變、糞便中有血或黏液、糞便性狀改變、腹部疼痛等，等到腸阻塞或是腫瘤轉移到肝臟、肺臟等器官影響功能時

才會就醫檢查，這時大腸直腸癌有可能已進入相對晚期(如第三或第四期)。大腸直腸癌晚期，主要的治療以手術切除為主，化學治療及放射治療為輔助，也可以使用標靶藥物治療，但其治療方式仍必須視每個病患不同的情況而定。

隨著更了解腫瘤細胞中的基因與蛋白質的變化後，漸漸開發出針對目標的新藥物，在一般標準化療藥物效果不好時，使用標靶藥物通常會得到不錯的療效，而且其副作用也較不嚴重，所以將Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab等標靶藥物整合至標準治療中，有助於延緩疾病惡化、延長存活期。

二、適應症及用法用量

Panitumumab適應症為治療RAS基因正常之轉移性大腸直腸癌(mCRC)成人病患：

1. 與FOLFOX (Fluorouracil, Leucovorin, Oxalipatin) 或FOLFIRI (Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan) 併用作為第一線療法。
2. 在接受含有Fluoropyrimidine、Oxaliplatin與Irinotecan之化學療法失敗後，作為單一療法使用。

Panitumumab建議劑量為2週一次，每次6mg/kg，須以低蛋白質結合力的0.2 μ m或0.22 μ m內建濾膜(in-line filter)，透過周邊靜脈導管或建置的靜脈導管進行靜脈輸注，建議輸注時間約60分鐘。若首次輸注耐受良好，後續輸注時間可調整為30至60分鐘。若劑量高於1g，則應將輸注時間延長至大約90分鐘；輸注前應先以注射用0.9%氯化鈉溶液將其稀釋至最終濃度不超過10mg/ml。

Panitumumab用於有嚴重(≥第3級)皮膚反應的病患時，可能必須調整劑量(見表一)；用於老年人及腎功能或肝功能不全的病患尚無相關臨床資料。

皮膚反應必須根據嚴重程度治療，包括在患部塗抹潤膚乳、防曬乳(SPF> 15, UVA與UVB)和外用類固醇藥膏(強度不超過1% Hydrocortisone)，及/或口服

抗生素(例如Doxycycline)。請病患每天早上在臉部、手腳、頸部、背部與胸部塗抹潤膚乳或防曬乳，晚上則塗抹外用類固醇藥膏。建議出現皮疹/皮膚毒性的病患塗抹防曬乳與戴帽子以減少陽光曝曬，因為陽光會讓可能發生的任何皮膚反應惡化。

表一、皮膚反應的建議劑量調整

發生皮膚症狀： ≥第3級 ¹	施用 Vectibix	結果	劑量調整
初次發生	暫停1或2劑	改善(<第3級)	使用100%的原始劑量繼續輸注
		未復原	中斷用藥
第二次發生時	暫停1或2劑	改善(<第3級)	使用80%的原始劑量繼續輸注
		未復原	中斷用藥
第三次發生時	暫停1或2劑	改善(<第3級)	使用60%的原始劑量繼續輸注
		未復原	中斷用藥
第四次發生時	中斷用藥	-	-

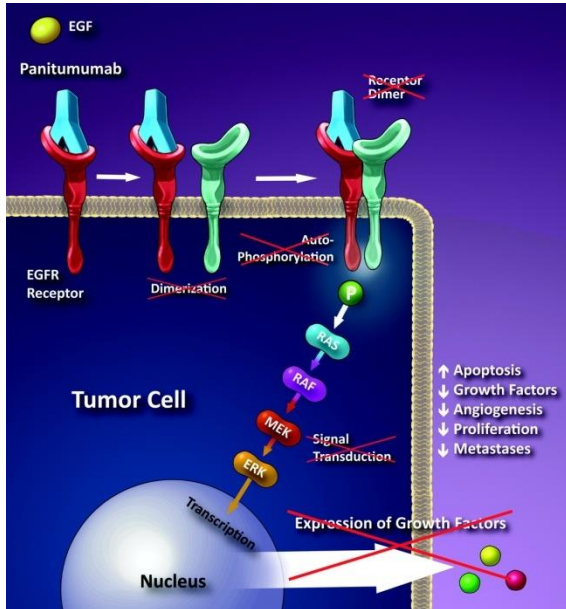
¹ 高於或等於第3級定義為嚴重或危及性命。

三、作用機轉及藥物動力學

Panitumumab為基因重組的全人類IgG2單株抗體，專一性結合上皮生長因子受器(EGF receptor, c-erbB-1, and HER1)；EGFR為一穿膜蛋白，表現於正常的上皮組織中，然而EGFR則過度表現在某些癌症中(例如：大腸直腸癌)，其訊息傳導路徑可以活化野生型(Wild-type) KRAS及

NRAS基因，刺激細胞內的其他蛋白質來促進細胞增生、細胞存活與血管新生，但對突變型的RAS基因則不具影響。

Panitumumab高度專一性結合上EGFR抑制其活化及自動磷酸化等作用，可誘發細胞凋亡、抑制細胞生長及血管新生等。(見圖一)



圖一、Panitumumab機轉示意圖⁴

Panitumumab顯現非線性藥物動力學：以單劑輸注1小時後，濃度—時間曲線下面積（AUC）即能以大於劑量比例關係的方式增加，當劑量從0.75增至9毫克/公斤時，其清除率（CL）已從30.6降至4.6毫升/天/公斤，但是在高於2劑量毫克/公斤時，AUC則以大約劑量比例關係的方式增加；在使用建議劑量進行治療（6毫克/公斤，每2週一次，1小時輸注）後，Panitumumab濃度已在第三次輸注時達到

穩定狀態，清除半衰期約為7.5天（範圍：3.6至10.9天）。

此外，根據族群藥物動力學分析顯示，Panitumumab藥物動力學性質對於年齡（21-88歲）、性別、人種、輕度至中度肝功能或腎功能損傷、腫瘤細胞中EGFR細胞膜染色強度無明顯影響；然而，在肝功能或腎功能損傷的患者尚未進行正式的藥物動力學研究、對於兒科患者則無相關資料⁵。

四、Panitumimab (Vectibix) versus Cetuximab (Erbix)

雖 Panitumumab 與 Cetuximab 均為 EGFR inhibitors，但Panitumumab為全人類基因重組IgG2單株抗體；Cetuximab為人類、老鼠片段基因合成的IgG1單株抗體¹¹，所以其作用機轉也可能不同，IgG1單株

抗體會活化補體路徑及抗體依賴型細胞介導的細胞毒性作用[mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)]；兩者皆用於轉移性大腸直腸癌病患(相關比較見表二)。

	Panitumumab	Cetuximab
	<u>IgG2</u>	<u>IgG1</u>
藥品許可證適應症	<p>治療RAS基因正常之轉移性大腸直腸癌(mCRC)成人病患：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 與FOLFOX 或FOLFIRI併用作為第一線療法。 2. 在接受含有Fluoropyrimidine、Oxaliplatin與Irinotecan之化學療法失敗後，作為單一療法使用。 	<p>治療具表皮生長因子受體表現型，RAS原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌患者與FOLFIRI或FOLFOX合併使用之第一線治療。Erbix與放射線療法合併使用，治療局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌患者。Erbix與內含platinum類之化學療法合併使用，治療復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌患者。</p>
用法用量	6mg/kg，每兩週一次。	初始劑量400mg/m ³ ，後續維持劑量250mg/m ³ ，每一週一次。
價格	自費6598元	自費14303元

表二、Panitumumab (Vectibix) versus Cetuximab (Erbix)

ASPECCT為開放式多中心隨機第三期非劣性試驗，主要評估Panitumumab與Cetuximab療效，共收納699位成人(原1299人，篩選後剩699位)，隨機分派(1:1)至使用Panitumumab或Cetuximab治療組別中，使用Panitumumab組中共499人，以6mg/kg的劑量輸注，每兩週一次；使用Cetuximab組共500人，則使用400mg/m²的起始劑量，之後每周輸注一次250mg/m²的劑量。

該試驗主要分析中發現Panitumumab的整體存活期(Overall survival, OS)並不遜於Cetuximab (Z score -3.19; p=0.0007);Panitumumab的中位存活期(Median overall survival)為10.4 months (95% CI 9.4–11.6)，而Cetuximab為10.0 months (9.3–11.0) (HR 0.97; 95% CI 0.84–1.11)；不良反應部分：在兩組中任何等級不良反應與第3-4級不良反應的發生率

是相似的，第3-4級皮膚毒性方面，Panitumumab 共發生 62 例 (13%)、Cetuximab 共發生 48 例 (10%)；第3-4級輸注反應方面Panitumumab (1例, < 0.5%) 的發生率略低於Cetuximab (9例, 2%)；但第3-4級低

血鎂症方面則是Panitumumab (35例, 7%) 的發生率略高於Cetuximab (13例, 3%)。此外，試驗中發現1例給予Cetuximab後產生治療相關的致死性肺部感染¹²。

五、不良反應與注意事項

最常見的不良反應(≥20%)包括腸胃疾患：腹瀉 (50%)、噁心 (41%)、嘔吐 (27%)、便秘 (23%) 與腹痛 (23%)；全身性疾患：疲勞 (37%)、發燒 (20%)；代謝與營養疾患：食慾不振 (27%)、低血鎂(30%)；感染與寄生蟲病：甲溝炎 (20%)；以及皮膚與皮下組織疾患：皮疹 (45%)、痤瘡性皮膚炎 (39%)、搔癢 (35%)、紅斑 (30%) 與皮膚乾燥 (22%)。最嚴重的不良反應為肺纖維化、肺栓塞及嚴重皮膚毒性。應密切監測皮膚及眼睛毒性、電解質數值^{3,4}。

相關注意事項¹：

1. Panitumumab 併用 IFL (推注劑型 5-Fluorouracil 500 毫克/m²、Leucovorin

20毫克/m²與Irinotecan 125毫克/m²) 治療的病患，嚴重腹瀉發生率高，因此應避免併用Panitumumab與IFL。

2. Panitumumab與Bevacizumab及化療併用時，毒性與死亡病例亦皆增加，肺栓塞、感染 (主要為皮膚感染)、腹瀉、電解質失衡、噁心、嘔吐與脫水的發生頻率亦較高。
3. 突變型RAS或RAS狀態不明的轉移性大腸直腸癌患者，不可使用Panitumumab與含Oxaliplatin之化療的合併療法。在臨床試驗中，突變型RAS腫瘤患者併用Panitumumab與FOLFOX時，無惡化存活與整體存活時間皆已縮短。

六、結論

治療轉移性大腸直腸癌，不再只有一般標準化學治療，新的單株抗體專一性阻斷上皮生長因子受體的出現，儼然是革命性的突破發展，雖然相似單株抗體可選擇Cetuximab或Panitumumab，但畢竟

Cetuximab利用老鼠基因與人類基因所形成的符合單株抗體對於人體來說可能較易引發過敏反應；相信Panitumumab的出現對轉移性大腸直腸癌患者來說是一大福音。

七、參考文獻

1. Vectibix® (panitumumab) prescribing information, Amgen
2. US Food and Drug Administration-Vectibix
3. Uptodate-Vectibix
4. J.J. Gemmete, S.K. Mukherji. Panitumumab(Vectibix). American Journal of Neuroradiology June 2011, 32 (6) 1002-1003
5. M. Peeters, J. Balfour, D. Arnold. Review article: panitumumab - a fully human anti-EGFR monoclonal antibody for treatment of metastatic colorectal cancer. Aliment Pharmacol Ther 28, 269–281
6. 衛生福利部國民健康署-105年死因統計
7. National Cancer Institute-Colon Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version
8. Lexicomp-Panitumumab
9. American Cancer Society:Targeted Therapy Drugs for Colorectal CancerAmerican Cancer Society
10. 財團法人台灣癌症基金會：什麼標靶治療？
11. Eline A Dubois, Adam F Cohen. Panitumumab. Br J Clin Pharmacol.2009 Oct; 68(4): 482–483.
12. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. THE LANCET. Volume 15, No. 6, p569–579, May 2014