

新藥介紹- Paclitaxel (Albumin-bound) (Abraxane®)

陳晏筑 吳奕璋

一. 前言

紫杉醇(Paclitaxel)是一種Taxane類的化療藥物，被廣泛應用於多種實體腫瘤的治療，而在現有的商業製劑中，所使用的賦形劑-聚氧乙烯蓖麻油(Polyoxeyl 35 castor oil)有時會造成嚴重甚至致命的過敏反應。為了降低病人產生過敏反應的風險，預先給予患者皮質類固醇或抗組織胺等藥物已成為常規。此外，另有研究指出Polyoxeyl 35 castor oil溶劑可能夾帶紫杉醇，使該藥物難以進入腫瘤，藥品與溶劑之間交互作用限制了藥品的臨床療效。

經過改良，與白蛋白結合的新型製劑-Nano Albumin bound paclitaxel (Nab-Paclita-

xel)問世，nab-paclitaxel是一種無溶劑的紫杉醇製劑，目的除了能克服與溶劑有關的毒性，還能潛在地提高臨床療效。相對於原本的溶劑型紫杉醇，nab-paclitaxel的優勢在於它能夠向腫瘤細胞輸送更高劑量的紫杉醇，並降低嚴重毒性(包括嚴重的過敏反應)的發生率。

迄今為止，在美國已經採用了nab-paclitaxel來治療三種實體瘤。2005年首次批准用於治療轉移性乳腺癌，隨後於2012年批准用於局部晚期或轉移性非小細胞肺癌，最近一次是在2013年用於轉移性胰腺癌。

二. Abraxane的作用機轉及特性

紫杉醇(Paclitaxel)屬於微管抑制劑，透過增強微管蛋白二聚體(tublin dimer)的作用穩定現有的微管(microtubule)，癌細胞因無法將微管拆卸而產生異常的維管束，G2有絲分裂期受到干擾造成增殖過程的中斷。

而Abraxane則是紫杉醇白蛋白結合型的奈米顆粒製劑，不同於傳統紫杉醇因為

難溶於水，必須借助溶劑(如Castor oil或Polysorbate 80)助溶的特性; Abraxane乘載藥品的白蛋白為一具疏水性的天然載體，藉由奈米微粒白蛋白技術(nanoparticle albumin-bound, nab)與Paclitaxel形成可逆性非共價鍵結合。⁴

三. 藥物動力學^{2,3}

臨床上發現，Abraxane 靜脈輸注30及180分鐘後，劑量在80-375 mg/m²範圍內的血漿濃度呈現二相式(biphasic manner)減少，初期濃度快速降低分布至周邊組織，而

第二階段呈現較緩慢的狀態表示藥物的排除，在此劑量範圍內，Abraxane血漿曲線下的面積(AUC)與劑量成正比，半衰期約27小時。

輸注後的Abraxane在血中與血漿蛋白結合率為94%，總分布體積達1741 L，顯示能廣泛分佈至血管外組織。經CYP2C8及CYP3A4

代謝，約20%的總藥量由糞便排出，尿液中則含有4%的原型藥物及1%的代謝產物。

四. 適應症與用法^{2,3}

目前美國FDA核准的適應症包含三種固態腫瘤，轉移性乳癌(MBC)、局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)和轉移性胰腺癌，使用在MBC的患者先前需接受過至少包含一種Antracycline類藥物的合併療法，建議用法為每3週一次30分鐘的靜脈注射，劑量260 mg/m²；用於NSCLC的患者，建議

療程週期亦為21天，在第1、8、15天以30分鐘靜脈注射，劑量100 mg/m²，並於第1天注射完畢後併用Carboplatin；胰腺癌的治療週期建議為28天，在第1、8、15天，以30-40分鐘靜脈注射，劑量125 mg/m²，第1、8、15天施打完Abraxane之後，立即給予Gemcitabine 1000 mg/m²。

五. 特殊族群的劑量調整^{2,3}

過去在監測paclitaxal的安全性期間，曾發生肝臟壞死及肝性腦病變，Abraxane亦可能有此不良反應。根據研究，Abraxane用於肝功能輕度損傷的患者不需調整劑量，但用於中重度損傷的患者，因AUC將比正常人高出20%，最大排除率也將減少22-26%，因此容易提高毒性風險。

對於這類型患者，建議調整第一個療程的劑量，中度肝損傷(AST ≤10 x ULN且bilirubin >1.5至≤3 x ULN)及重度肝損傷(AST ≤10 x ULN且bilirubin >3至≤5 x ULN)

的MBC患者給予200 mg/m²，而NSCLC患者給予80 mg/m²，中重度肝損傷的胰腺癌患者則不建議使用，後續療程視個案耐受性調整劑量。若有更嚴重的狀況(AST >10 x ULN且bilirubin >5 x ULN)，Abraxane就不適用於任何適應症。

輕中度腎功能不全的患者則不影響Abraxane的暴露量和排除率，因此無需調整劑量；而對於嚴重或末期腎臟疾病患者的劑量調整目前尚無足夠資訊。

六. 副作用^{2,3}

常見的不良反應包括：心電圖異常(60%)，周邊水腫(10-46%)，掉髮(50-90%)，皮疹(10-30%)，便秘(16%)，腹瀉(15-44%)，食慾不振(17-36%)，嗜中性白血球減少(73-85%)，貧血(33-98%)，血小板減少(2-74%)，肝指數上升(39%)，肌肉骨骼疼痛

(10-44%)，周邊神經病變(48-54%)，疲勞(25-59%)，頭痛(14%)，憂鬱(12%)等。其他嚴重副作用(<10%)，如：心衰竭，血壓升高，低血壓，血栓形成，過敏反應，間質性肺病，肺炎，氣胸，肺栓塞，敗血症等。

美國FDA加框警語(Boxed warning) 6：嗜中性白血球減少：轉移性乳癌發生率為34%，非小細胞肺癌47%，轉移性胰臟癌38%，並且有24%發生呼吸道等感染併發症，因此建

議施打Abraxane的患者應定期檢測周邊血球計數來調整劑量，一旦嗜中性白血球計數(ANC) < 1,500 cells/mm³則不建議使用。

七. Nab-paclitaxel 和 sb-taxanes在治療轉移性乳癌的療效和安全性的比較¹

2020年1月Nature刊登一份統合分析(Meta-analysis)，於五個電子資料庫和相關來源中，不限制年份和語言，篩選出1902項研究，最後囊括了5個符合條件的隨機臨床試驗，總計1554位轉移性乳癌患者，其中774例為Nano Albumin bound paclitaxel (nab-paclitaxel) 組，其餘780例為Solvent-based paclitaxel (sb-taxanes) 組(sb-paclitaxel 606位, docetaxel 174位)。除了Rugo試驗併用bevacizumab進行治療，其他4項試驗僅使用taxane類藥物(表一)。

首先，作者將5項試驗都納入分析，在併用bevacizumab的條件下，相較於sb-taxanes, nab-paclitaxel的Overall Response Rate (ORR), Disease Control Rate (DCR), Progression-Free Survival (PFS), Overall Survival (OS)都沒有明顯的優勢(p=0.07, 0.16, 0.35, 0.48)。接著對4個單項試驗進行次組分析，排除bevacizumab的影響，直接比較nab-paclitaxel和sb-taxanes的療效。研究顯示，使用nab-paclitaxel的ORR明顯優於使用sb-taxanes (Odds ratio 1.90, 95%CI 1.32–2.73, p = 0.0005, I² = 43%)。DCR也出現類似的結果(OR 2.16, 95%CI 1.44–3.25, p =

0.0002, I² = 0%)，不過在PFS, OS上，則無明顯改善(p = 0.12, p = 0.11)。

然而，鑒於對照組存在兩種類型的藥物sb-paclitaxel和docetaxel，作者於是做進一步分析，觀察nab-paclitaxel是否比兩種對照藥物都優越，結果發現：與sb-paclitaxel相比，nab-paclitaxel在ORR, DCR, PFS顯示出更好的療效(ORR, OR 2.39, p < 0.001; DCR, OR 1.89, p = 0.03; PFS, HR 0.75, p = 0.002); nab-paclitaxel在DCR, OS上也顯示出優於docetaxel的效果(DCR, OR 2.48, p = 0.002; OS, HR 0.73, p = 0.04)(表二)。

另外，表三的不良事件中，可看出sb-paclitaxel及nab-paclitaxel在發生嗜中性白血球減少、白血球減少和感覺神經病變的不良反應上，具有相似程度的毒性(p = 0.32, 0.73, 0.20)，但在nab-paclitaxel組，疲倦感較為頻繁(OR 4.82, p = 0.01)；而與docetaxel相比，嗜中性白細胞減少及白血球減少的發生率顯著降低(OR 0.70, p < 0.001; OR 0.15, p < 0.001)，但在nab-paclitaxel組，感覺神經病變的發生率則明顯升高(OR 3.17, p = 0.02)(表三)。

表一、五項臨床試驗 ¹						
作者(年份)	臨床階段	病患人數		藥品/劑量(mg/m ²)/頻次		
Gradishar (2005)	III	454	229	nab-paclitaxel	260	q3w
			225	sb-paclitaxel	175	q3w
Guan (2009)	II	210	104	nab-paclitaxel	260	q3w
			106	sb-paclitaxel	175	q3w
Gradishar (2009+2012)	II	300	76	nab-paclitaxel	300	q3w
			76	nab-paclitaxel	100	qw3/4
			74	nab-paclitaxel	150	qw3/4
			74	docetaxel	100	q3w
Rugo (2015)	III	783	267	nab-paclitaxel	150	qw3/4
			241	ixabepilone	16	qw3/4
			275	sb-paclitaxel	90	qw3/4
Tamura (2017)	II	200	100	nab-paclitaxel	150	qw3/4
			100	docetaxel	75	q3w

表二、 nab-paclitaxel vs sb-paclitaxel 或 docetaxel 的療效比較 ¹				
療效	nab-paclitaxel vs sb-taxane	OR/HR (95% CI)	p-value	I2 (%)
ORR	nab-paclitaxel vs sb-paclitaxel	2.39 (1.69–3.37)	<0.001	0
	nab-paclitaxel vs docetaxel	1.38 (0.90–2.11)	0.14	0
DCR	nab-paclitaxel vs sb-paclitaxel	1.89 (1.07–3.35)	0.03	—
	nab-paclitaxel vs docetaxel	2.48 (1.39–4.44)	0.002	0
PFS	nab-paclitaxel vs sb-paclitaxel	0.75 (0.62–0.90)	0.002	0
	nab-paclitaxel vs docetaxel	0.80 (0.32–1.98)	0.63	88
OS	nab-paclitaxel vs sb-paclitaxel	0.94 (0.78–1.13)	0.53	0
	nab-paclitaxel vs docetaxel	0.73 (0.54–0.99)	0.04	0

表三、不良事件¹

不良事件	nab-paclitaxel vs sb-taxane	OR/HR (95% CI)	p-value	I ² (%)
嗜中性白血球低下	nab-paclitaxel vs sb-paclitaxel	0.70 (0.34–1.42)	0.32	78
	nab-paclitaxel vs docetaxel	0.07 (0.03–0.16)	<0.001	0
白血球減少	nab-paclitaxel vs sb-paclitaxel	0.92 (0.57–1.49)	0.73	0
	nab-paclitaxel vs docetaxel	0.15 (0.07–0.33)	<0.001	—
感覺神經病變	nab-paclitaxel vs sb-paclitaxel	2.56 (0.62–10.64)	0.20	73
	nab-paclitaxel vs docetaxel	3.17 (1.20–8.33)	0.02	51
疲倦	nab-paclitaxel vs sb-paclitaxel	4.82 (1.37–17.02)	0.01	—
	nab-paclitaxel vs docetaxel	0.50 (0.04–7.01)	0.60	61
停藥率	nab-paclitaxel vs sb-paclitaxel	1.37 (0.30–6.29)	0.68	—
	nab-paclitaxel vs docetaxel	0.67 (0.41–1.09)	0.10	0

八. 結論

Nab-paclitaxel是MBC一線治療的有效抗腫瘤藥物，使用 nab-paclitaxel 代替 sb-taxanes 可以顯著改善ORR和DCR，同時具有相似的毒性和停藥率。雖然在這份統合分析中，能推斷nab-paclitaxel單一藥物治療比bevacizumab的合併治療更有效，但這並

不代表自始至終只能單獨使用 nab-paclitaxel，對於某些患者，尤其是高腫瘤負荷(high tumor burden)或需要快速控制疾病的病患，將 nab-paclitaxel 合併治療以提高療效也是一種選擇。

九. 參考資料

1. Hwaryeon Lee, Sohyun Park, Ji Eun Kang et al. Efficacy and safety of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with solvent-based taxanes for metastatic breast cancer: A meta-analysis. *Sci Rep* 10, 530 (2020).
2. Lexicomp [database on the Internet]. Abraxane [cited 2020 May. 25]. Available from: https://online.lexi.com.rpa.skh.org.tw/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4669073?cesid=qD5mJmS0Bf&searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dabraxane%26t%3Dname%26va%3Dabraxane#rfs
3. Prod info Abraxane for injection suspension, 2020
4. 財團法人醫藥品查驗中心:抗癌藥品的奈米給藥傳輸.當代醫藥法規月刊RegMed 2012; 26:1-13
5. 財團法人醫藥品查驗中心.105年醫療科技評估報告，取自：
https://www3.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2016%E5%B9%B4/52_30506_1_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%884_Abraxane%20HTA.pdf
6. Uptodate [database on the Internet]. Abraxane [cited 2020 May. 25]. Available from:<https://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-of-metastatic-breast-cancer-in-women-chemotherapy>