

AKT Inhibitors 的發展歷史^{1,2}

➤ AKT 蛋白三個異構體 (isoform)的生理功能：

三種 AKT 蛋白的結構高度相似，但其分布的組織有所不同。大多細胞都會表現 AKT 1 蛋白；AKT2 蛋白主要表現在肌肉細胞、肝臟細胞以及脂肪細胞中，與血糖的正常調節有關。AKT 3 則在腦部以及睪丸細胞會表現。與大多癌症相關的是異常活化的 AKT 1，而異常活化的 AKT 3 則與三陰性乳癌有關。

➤ AKT 抑制劑發展的挑戰：

由於 AKT 蛋白的結構高度相似，且 AKT2 涵蓋重要的生理功能。在藥物發展上，ATP 競爭性抑制劑難免會遇到 on-target 副作用的問題，最典型即為高血糖。而目前針對 AKT 異位調節性抑制劑 (allosteric inhibitors)於臨床試驗發展中，尚未取得 FDA 核可。

➤ 安全性疑慮與 Capivasertib 的特殊給藥方式：

Capivasertib 的臨床前試驗顯示，間歇性給藥 (如給藥四天休息三天) 與連續性給藥下的抗癌效果相同。而這樣的給藥方式可以減少嚴重副作用的產生與累積。CAPItello-291 試驗的結果顯示 capivasertib 間歇性給藥與賀爾蒙的合併療法，相較於單用賀爾蒙療法更能顯著延長 PFS，且實驗組因副作用而需停藥比率為可接受的 13%。於是 2023 年 11 月，FDA 核可了首個 AKT 抑制劑-capivasertib 的上市 (屬於 first in class 藥物)。

常見適應症^{3,4} (FDA 於 2023 年 11 月核准上市)

- 與 fulvestrant 併用可治療患有荷爾蒙受體 (HR) 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性及具 PIK3CA/AKT1/PTEN 任一變異，且曾經接受內分泌治療，但疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌成人病人。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Adult patients with HR+, HER2- locally advanced or MBC with one or more PIK3CA/AKT1/PTEN-	Phase III double-blind RCT 708 pre-, peri-, and postmenopausal women and men with	(Median f/u: 13.0 months; 12.7 months) [In overall population] mPFS: 7.2 months vs 3.6 months (HR: 0.60, P<0.001)*	Capivasertib 400 mg PO BID for 4 days, followed by 3 days off + fulvestrant 500 mg IM Q14D in first 3

alterations ^a following progression on at least one endocrine-based regimen in the metastatic setting or recurrence on or within 12 months of completing adjuvant therapy. (CAPItello-291 trial, NCT04305496) Ref: N Engl J Med. 2023 Jun 1;388(22):2058-2070	HR+, HER2- advanced breast cancer, with relapse or PD during or after treatment with an AI, with or w/o previous CDK4/6I therapy. 40.8% had AKT pathway alternation. (1:1 ratio; capivasertib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant)	OS at 18 months: 73.9% vs 65.0%* [In AKT pathway-altered population] mPFS: 7.3 months vs 3.1 months (HR: 0.50, P<0.001)* OS at 18 months: 73.2% vs 62.9% Grade 3/4 rashes: 12.1% vs 0.3% Grade 3/4 diarrhea: 9.3% vs 0.3% Grade 3/4 hyperglycemia: 2.3% vs 0.3% SAE: 16.1% vs 8.0% AEs leading to discontinuation: 13.0% vs 2.3%.	injection, then Q28D. Placebo + fulvestrant 500 mg IM Q14D in first 3 injection, then Q28D.
--	--	---	--

試驗評論：

- 雖然在整體族群以及 PIK3CA/AKT1/PTEN 變異亞組中，capivasertib 聯合 fulvestrant 的療法皆展現出具有統計學意義的無疾病惡化存活期 (PFS) 延長。然而對 313 名 (44%) 無 PIK3CA/AKT1/PTEN 變異患者的探索性分析則顯示，其 HR 為 0.79 (95% CI: 0.61, 1.02)，並未達到統計學上的顯著差異。因此美國 FDA 基於療效的考量，僅給予 PIK3CA/AKT1/PTEN 變異族群的適應症。
而在安全性方面，三級以上的高血糖比率僅 2.3% 並不高，因副作用而需停藥的比率 13% 也尚可接受。相較之下，同屬 PAM 路徑抑制劑的 PI3K 抑制劑 alpelisib，在其 SOLAR-1 試驗中顯示，三級以上高血糖的發生率高達 37%。這兩者之間的差異，證實了 capivasertib 的間歇性給藥療程成功地平衡了療效與副作用。

- AEs: adverse events; AI: aromatase inhibitors; CDK4/6I: cyclin D kinase 4/6 inhibitors; HER2-: human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+: hormone receptor-positive; MBC: metastatic breast cancer; PD: disease progression; SAE: serious adverse events.
- a. as detected by an FDA-approved test

致吐性及骨髓方面副作用⁵

- 致吐性：低度致吐性 (10~30% 病人會有嘔吐副作用)
- 血液學方面副作用：淋巴球減少 (49% ; 3/4 級：11%) ; 血紅素減少 (47% ; 3/4 級：2%)、嗜中性球減少 (25% ; 3/4 級：0.6%) ; 白血球下降 (25% ; 3/4 級：1.9%)、血小板減少 (12% ; 3/4 級：1.9%)

注意事項及常見副作用⁵

- 常見副作用 (≥20%) 包括：腹瀉、皮膚不良反應、隨機血糖上升、空腹血糖上升、噁心、疲累、口腔黏膜炎、淋巴球白血球下降、三酸甘油脂上升、肌酸酐上升。
- 其他各系統副作用如下：
 - 全身性副作用：疲累 (38% ; 3/4 級：1.9%)、發燒 (3/4 級：1.9%)
 - 腸胃道方面副作用：腹瀉 (72% ; 3/4 級：12%)、噁心 (35% ; 3/4 級：1.3%)、口腔黏膜炎

(25% ; 3/4 級 : 1.9%)、嘔吐 (21% ; 3/4 級 : 1.9%)

3. 皮膚方面副作用：皮膚不良反應 (包括紅疹、乾皮症、濕疹、搔癢、蕁麻疹等，58% ; 3/4 級 : 15%)
4. 代謝性副作用：食慾下降 (17%)
5. 神經系統副作用：頭痛 (17%)
6. 感染方面副作用：泌尿道感染 (14% ; 3/4 級 : 0.6%)、肺炎 (3/4 級 : 2.6%)
7. 腎臟與泌尿道系統：腎臟損傷 (11% ; 3/4 級 : 2.6%)
8. 實驗室數值異常：隨機血糖上升 (58% ; 3/4 級 : 9%)、空腹血糖上升 (37% ; 3/4 級 : 0.6%)、三酸甘油酯上升 (30% ; 3/4 級 : 0.7%)、ALT 上升 (23% ; 3/4 級 : 2.6%)、血鈣下降 (19% ; 3/4 級 : 0.6%)、肌酸酐上升 (19% ; 3/4 級 : 1.3%)、血磷下降 (17% ; 3/4 級 : 4.5%)
9. 其他副作用：次發性癌症 (1.3%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。

藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級)或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

給藥方式⁵

- 每十二小時服用一次，每次 400 mg (160mg×2.5 顆或 200mg×2 顆)，不拘空腹或飯後服用。本藥為服用四天後須休息三天。
- 請完整吞服藥錠，切勿咀嚼、磨粉、剝半或任何破壞劑型的動作。
- 若忘記服藥，於 4 小時內想起來可以補服用當次劑量；若超過 4 小時則跳過該次劑量，而下個時間點照常服用一劑量，切勿服用雙倍劑量。
- 若不慎將藥物吐出，則該次劑量需跳過，不須補服。

劑量調整⁵

- 腎功能不全調整：
 - 對於輕至中度腎功能不全病人 (CLcr: 30~89 mL/min)：無須調整劑量。
 - 對於重度腎功能不全病人 (CLcr: 15~29 mL/min)：此類病人之藥動學數據尚未被研究。
- 肝功能不全調整：
 - 對於輕度肝功能不全病人 (T-bil 位於正常基準值上限以下，且 AST 大於正常基準值上限；或 T-bil 為 1~1.5 倍正常基準值上限且任何的 AST 數值)：無須調整劑量。
 - 對於中度或肝功能不全病人 (T-bil 為 1.5~3 倍正常基準值上限)：密集追蹤副作用。
 - 對於重度肝功能不全病人 (T-bil 大於 3 倍正常基準值上限)：此類病人之藥動學數據尚未被研究。
- 因應不良反應之降階劑量

Capivasertib 劑量階層	給藥劑量
第一階劑量降低	320 mg PO BID 給四天後休息三天
第二階劑量降低	200 mg PO BID 給四天後休息三天

- 對不良反應的調整與處理：

副作用	嚴重程度	處理方式與劑量調整
高血糖	FG > ULN:160 mg/dL 或 HbA1C > 7%	➤ 考慮開始使用降血糖藥物，或增加降血糖藥物。

	FG 161~250 mg/dL	➤ 暫停使用 capivasertib 直到空腹血糖恢復到 160 mg/dL 以下 (含)。 ➤ 若於 28 天內恢復，則以原劑量恢復用藥。 ➤ 若超過 28 天候才恢復，則以降低一階之劑量恢復給藥。
	FG 250~500 mg/dL	➤ 暫停使用 capivasertib 直到空腹血糖恢復到 160 mg/dL 以下 (含)。 ➤ 若於 28 天內恢復，則以降低一階之劑量恢復給藥。 ➤ 若超過 28 天候才恢復，則永久停藥
	FG >500 mg/dL or 或任何有危及生命的高血糖影響	➤ 暫停使用 capivasertib。 ➤ 若為危及生命的高血糖影響，或是空腹血糖大於 500 mg/dL 以上持續 24 小時，則永久停藥。 ➤ 若 24 小時內空腹血糖降至 500 mg/dL 以下，則按照上述表格進行調整。
腹瀉	第二級	➤ 暫停用藥直到恢復至第一級以下 (含)。 ➤ 若 28 天內恢復，則以原劑量或考慮以降低一階之劑量重新給藥。 ➤ 若 28 天候才恢復，則以降低一階之劑量重新給藥。
	第三級	➤ 暫停用藥直到恢復至第一級以下 (含)。 ➤ 若 28 天內恢復，則以原劑量或考慮以降低一階之劑量重新給藥。 ➤ 若 28 天候才恢復，則永久停藥。
	第四級	➤ 永久停藥。
皮膚不良反應	第二級	➤ 暫停用藥直到恢復至第一級以下 (含)。 ➤ 恢復後則以原劑量重新給藥。

		➤ 若持續或復發，則於恢復後以降低一階劑量重新給藥。
	第三級	➤ 暫停用藥直到恢復至第一級以下(含)。 ➤ 若 28 天內恢復，則以原劑量或考慮以降低一階之劑量重新給藥。 ➤ 若 28 天候才恢復，則以降低一階之劑量重新給藥。 ➤ 若第三級皮膚不良反應復發，則永久停藥。
	第四級	➤ 永久停藥。
其他不良反應	第二級	➤ 暫停用藥直到恢復至第一級以下(含)。 ➤ 恢復後則以原劑量重新給藥。
	第三級	➤ 暫停用藥直到恢復至第一級以下(含)。 ➤ 若 28 天內恢復，則以原劑量或考慮以降低一階之劑量重新給藥。 ➤ 若 28 天候才恢復，則永久停藥。
	第四級	➤ 永久停藥。

➤ 對藥物交互作用之劑量調整：詳見下方<藥物交互作用>

警告/注意事項與不良反應⁵

➤ 常見副作用的發生比率與型態：

副作用	臨床表現/徵象	臨床表現發生比率、型態與建議監測
高血糖	頻尿、口渴、視力模糊、疲勞虛弱、噁心嘔吐	➤ 發生率：共 37%，其中 grade 2 為 22%；grade 3 2%；grade 4 1.1%。 ➤ 初次發生之中位數時間：15 天。 ➤ 因高血糖而須降低劑量比率：0.6%。 ➤ 因高血糖而須永久停藥比率：0.6%。 ➤ 糖尿病酮酸血症：0.3% ➤ 須注意第 1 型糖尿病患者與長期依賴胰島素患者被排除在試驗之外，本藥使用在此類病患之安全性資料尚未建立。

		➤ 建議在開始治療的第一、二、四、六、八週的低三天與第四天，進行空腹血糖的自主測量。 ➤ 若病人原先就有第二型糖尿病，服藥期間需密集監測血糖並必要時增加降血糖藥物。 ➤ 對於用藥期間發生高血糖病患，需於每週的用藥日以及休息日分別測量空腹血糖，直到恢復正常值。 ➤ 於使用降血糖藥物期間，至少每週需測量空腹血糖一次，連續 2 個月。 ➤ 一旦懷疑酮酸血症，先暫停用藥；一旦確認酮酸血症，則永久停藥。
腹瀉	不成形便、水瀉、脫水、低血壓	➤ 發生率：共 72%，其中 grade 3/4: 9%。 ➤ 初次發生之中位數時間：8 天。 ➤ 在發生腹瀉的病患中約 59%需要使用止瀉藥品，8%病人需要降低劑量，2%病人永久停藥。 ➤ 在發生二級以上腹瀉的病人中，恢復至少一級所需要的時間中位數為 4 天。 ➤ 一旦腹瀉發生，須開始使用止瀉藥品並補充足夠的水分。
皮膚不良反應	皮疹、搔癢 嚴重皮膚不良反應：多形性紅斑（EM）、掌蹠紅斑感覺異常及嗜酸性粒細胞增多症及全身症狀的藥物反應（DRESS）	➤ 發生率：共 58%，其中 grade 3/4 為 17%。EM：1.7%；DRESS: 0.3%。 ➤ 因皮膚不良反應需降低劑量比率：7%。 ➤ 因皮膚不良反應需降低劑量比率：7%。 ➤ 初次發生之中位數時間：13 天。 ➤ 在發生皮膚不良反應的病人中，33%需要使用外用類固醇，19%需使用全身性類固醇。 ➤ 在發生二級以上皮膚不良反應的病人中，恢復至少一級所需要的時間中位數為 12 天。 ➤ 常規監測病人皮膚狀況。一旦懷疑皮疹，建議照會皮膚專科醫師。

➤ 對胎兒的影響：

基於動物試驗與藥理機轉，本藥可能造成孕期胎兒死亡或致畸胎之可能。

對於具生育可能之女性，服藥期間與停藥後 1 個月內均需做好避孕措施；對於具生育可能女性之男性伴侶，服藥期間與停藥後 4 個月內均需做好避孕措施。

➤ 對哺乳的影響：

目前尚無本藥乳汁分布之數據。建議禁止哺乳。

➤ 對生育能力的影響：

在動物試驗中 capivasertib 對於男性小鼠的生育力並無影響；而女性小鼠的生育力尚未被研究。其對人類的生育力影響尚未被研究。

藥物交互作用⁵

➤ 本藥主要經 CYP3A4 與 UGT2B7 代謝。

➤ 與並用時需進行劑量調整：

並用藥品	AUC 影響幅度	建議調整
強效或中效的 CYP3A4 抑制劑	capivasertib AUC 升至 1.7 倍(強效)；AUC 升至 1.5 倍(中效)	避免並用強效 CYP3A4 抑制劑。若不得已須並用，需降低 capivasertib 劑量。並用中效 CYP3A4 抑制劑，需降低 capivasertib 劑量。
強效或中效的 CYP3A4 誘導劑	AUC 降低 70% (強效)；AUC 降低 60%(中效)	避免並用。
UGT2B7 抑制劑	無影響	無須調整劑量
CYP3A 受質	Midazolam AUC 升至 1.7 倍	監測 CYP3A 受質之副作用，考慮降低其劑量。
CYP2D6 受質	Desipramine AUC 上升至 2.1 倍	監測 CYP2D6 受質之副作用，考慮降低其劑量。
UGT1A1 受質	Raltegravir AUC 升至 1.7 倍	監測 UGT1A1 受質之副作用，考慮降低其劑量。

臨床監測項目⁴

➤ 血糖：治療前監測空腹血糖與 HbA1c 基準值。

空腹血糖：開始治療的第一、二、四、六、八週中的第三天與第四天，進行空腹血糖的自主測量，若血糖數值穩定之後每個月監測一次。若開始使用降血糖藥物，至少每週需測量空腹血糖一次，持續 2 個月。

HbA1C: 每 3 個月監測一次。

➤ 腹瀉：監測排便型態與次數變化。

➤ 皮膚：監測皮膚狀況。

- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

機轉^{2, 6}

➤ The PAM (PI3K, AKT, mTOR) Pathway :

PAM 訊息傳遞路徑受上游的受體酪胺酸激酶 (RTK) 所調控。當 EGFR、VEGF、IGF、PDGF 等受體被活化後，會進一步激活 PI3K，PI3K 又將細胞膜上 PIP2 轉化為 PIP3，進而使 AKT 轉位至細胞膜上。AKT 為一種 serine/threonine kinase，在細胞膜上被活化後，會磷酸化數千種蛋白質，影響下游因子包括 mTORC1、FOXO 和 GSK β 。最終，這將導致細胞增殖與存活相關的基因表現增加。

PAM 訊息傳遞路徑上的異常活化或突變，與許多癌症的相關聯。而高達 50% 的乳癌病人具有至少一項 PAM 路徑相關的變異基因，如 **PIK3CA 突變**、**AKT amplification** 與 **PTEN loss of function**。特別是 HR+ 乳癌可能會透過此機轉繞過 HR 的訊息傳遞路徑，產生的抗藥性使得賀爾蒙療法失效。

➤ Pan-AKT inhibition :

Capivasertib 是首個獲得 FDA 核可的泛 AKT 抑制劑 (Pan-AKT inhibitor)，它能抑制 AKT1、AKT2 和 AKT3 蛋白上的 ATP 結合位點。對於已對賀爾蒙療法產生抗藥性的 HR+ 乳癌細胞，Capivasertib 展現出顯著的抑制腫瘤生長效果。。

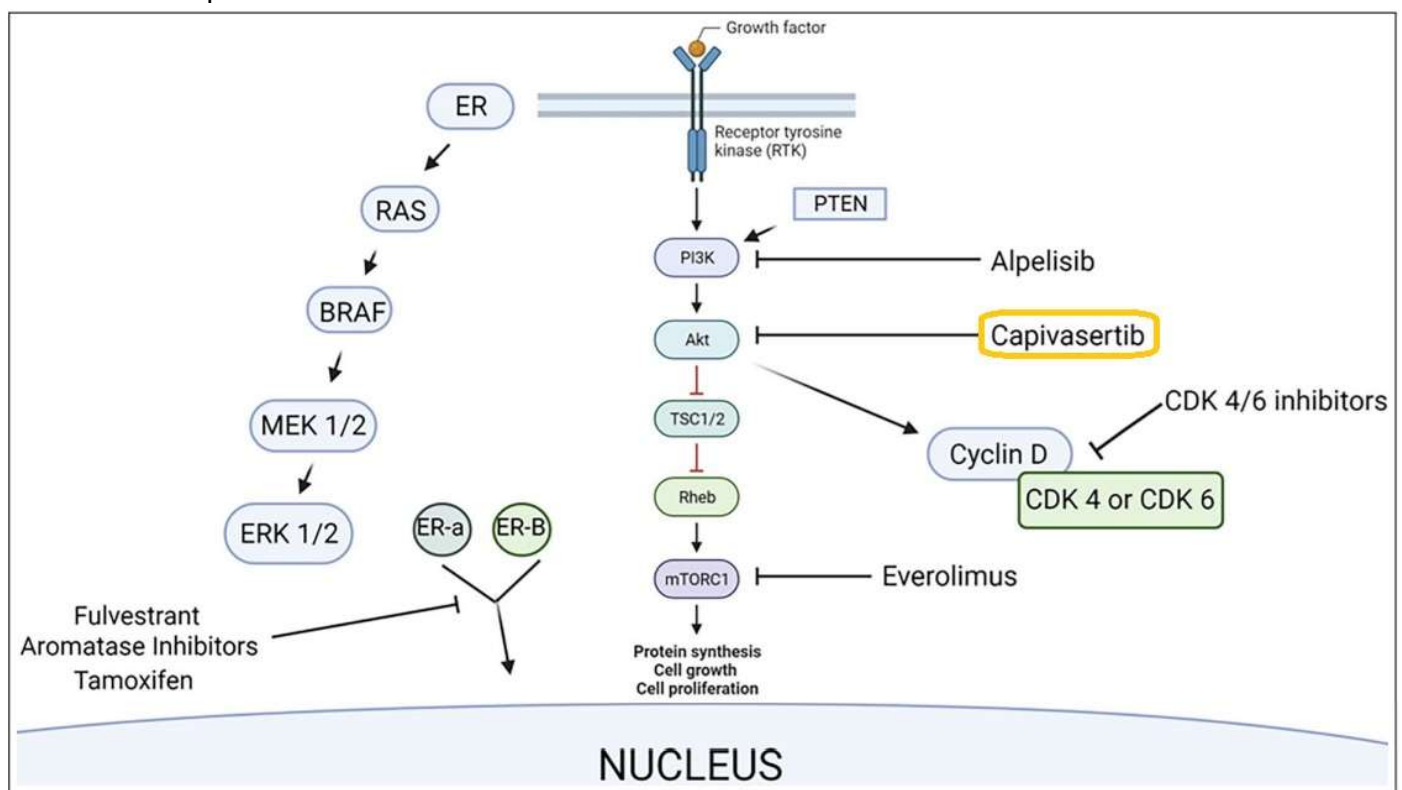


Figure 1. Targeting PI3K/AKT/mTOR and associated pathways in HR+/HER2- metastatic breast cancer.

藥師小叮嚀

1. 本藥每十二小時服用一次，不拘空腹或飯後。每週服用四天後休息三天。
2. 請完整吞服藥錠，切勿咀嚼、磨粉、剝半或任何破壞劑型的動作。
3. 若忘記服藥，於 4 小時內想起來可以補服用當次劑量；若超過 4 小時則跳過該次劑量，而下個時間點照常服用一劑量，切勿服用雙倍劑量。若不慎將藥物吐出，則該次劑量需跳過，不須補服。
4. 禁止食用柚子、葡萄柚，或任何含柚類的果汁或食品，以免產生交互作用。
5. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
6. 開始治療的第一、二、四、六、八週中的第三天與第四天，進行空腹血糖的自主測量，若血糖數值穩定之後每個月監測一次。
7. 一旦發生水瀉，請按照醫師指示服用止瀉藥品，並補充足夠水分或運動飲料。
8. 治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：

易口渴、多尿、視力模糊、意識改變、呼吸困難	新出現或惡化的皮膚疹、水泡或嚴重破皮
-----------------------	--------------------

9. 此藥對於孕婦及胎兒的影響未知。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師，女性病人服藥期間與停藥後 1 個月內都須執行避孕措施；男性病人則為服藥期間與停藥後 4 個月內。
10. 此藥對於母親乳汁的分布與對嬰兒的影響未知。禁止哺乳。
11. 副作用等級 3 或 4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
12. 臨床監測項目：血糖、排便狀況、皮膚狀況。

References:

1. Luboff AJ, DeRemer DL. Capivasertib: A Novel AKT Inhibitor Approved for Hormone-Receptor-Positive, HER-2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Ann Pharmacother*. 2024;58(12):1229-1237.
2. Landel I, Quambusch L, Depta L, Rauh D. Spotlight on AKT: Current Therapeutic Challenges. *ACS Med Chem Lett*. 2020;11(3):225-227. Published 2020 Mar 12.
3. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(22):2058-2070.
4. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-1940.
5. Truqap (capivasertib) [package insert]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/218197s002lbl.pdf. Accessed November 20, 2025.
6. Manoj R. Kumbhare, Siddhi M. Chandak. Exploring Capivasertib: A New AKT Inhibitor for Targeted Cancer Treatment. *J Bio-X Res*. 2025;8:0057.