

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：沈 孟 儒
總編輯：鄭 靜 蘭
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
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

新藥介紹：Palbociclib

蘇軒幼、余蕙宏

前言

Palbociclib (Ibrance, 中文商品名：愛乳適膠囊)，屬於可逆選擇性小分子 CDK (cyclin-dependent kinase) 4/6 抑制劑，CDK 在細胞週期 G1/S 的進展扮演重要角色。Palbociclib 藉由阻斷細胞週期的 G1 期進展成 S 期，而達到抑制雌激素受體 (estrogen receptor) 呈陽性乳癌細胞增生的效果。TFDA 核准適應症為：(1) 荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之停經後婦女，可與芳香環轉化酶抑制劑 (aromatase inhibitor) 合併使用或 (2) 荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之婦女，可合併 fulvestrant 用於先前曾接受過內分泌治療者。

藥品特性

Palbociclib 膠囊有 75、100、125 mg 三種劑量，本院目前有每顆 125 mg 的膠囊。建議劑量為 125 mg 每日一次，連續使用 21 天後停止治療 7 天，以 28 天為一個完整週期；應於固定時間與食物併服，藉以確保藥物暴露量一致。

Palbociclib 主要經由肝臟酵素 CYP3A 以及 SULT2A1 代謝，排泄則以糞便為主 (約 74%)，其次則是腎臟 (約 18%)。重度肝功能不全 (Child-Pugh C) 病人，建議劑量為每日一次 75 mg。腎功能不全病人 (CrCl ≤ 15 mL/min) 尚無調量資料。

注意事項

1. 建議當絕對嗜中性白血球數量 (ANC) $\geq 1,000/\text{mm}^3$ 且血小板數量 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ 的情況下才使用 palbociclib。2. 使用含有聖約翰草成分或稱金絲桃草的製劑為禁忌。3. 此藥抑制骨髓功能，可能會使病人較易受到感染，因此應注意病人是否出現感染相關症狀，並給予適當治療。4. 使用 palbociclib 期間應避免併用強效 CYP3A 抑制劑 (審慎評估利弊後才考慮併用)，若無法避免併用強效 CYP3A 抑制劑，則應將 palbociclib 劑量減低至每日一次 75 mg。而使用 palbociclib 期間也須避免和強效 CYP3A 誘導劑併用，避免療效不足；若是與中效的 CYP3A 誘導劑併用，palbociclib 並不需要調整劑量。5. 對具生育能力的婦女或其男性伴侶必須在藥物治療期間採取高度有效的避孕措施。6. 此藥品成分含有乳糖，有半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳疾病的病人不可使用此藥品。7. 藥物可能會導致疲倦，因此應告知病人在使用藥物期間應謹慎駕駛或操作機械。

不良反應

2019/9/13 美國 FDA 發布安全資訊，用於乳癌治療之 CDK 4/6 抑制劑類藥品可能具有發生罕見但嚴重的肺部發炎風險（1-3%）。常見不良反應包括疲倦（37-41%）、禿髮（18-33%）、嗜中性白血球減少症（80-83%）、貧血（24-78%）、白血球減少症（39-53%）、AST 上升（8-52%）、ALT 上升（6-43%）、感染（47-60%）、口腔炎（28-30%）、噁心（34-35%）、腹瀉（24-26%）。當不良反應發生時，依嚴重等級不同，處置包括：暫時中斷或延後給藥、降低劑量或是永久停藥。

降低劑量的方式：第一次降為 100 mg/day，第二次降為 75 mg/day，當劑量需降低至 75 mg/day 以下，則停止治療

結論

臨床上 CDK4/6 的使用會合併芳香環轉化酶抑制劑（例如：letrozole）或是 fulvestrant 來做治療。在第三期臨床試驗中，palbociclib 合併 letrozole 或是 fulvestrant 比起安慰劑合併 letrozole 或是 fulvestrant，均可以延長病人的 PFS，且具有統計學上顯著的差異。在 2020 年 NCCN 治療指引內，CDK4/6 合併賀爾蒙治療的組合已成為：荷爾蒙受體（ER 或是 PR）呈陽性，HER2 呈陰性，停經後婦

女或是接受內分泌治療（LHRH 致效劑）的停經前婦女，復發或是第四期乳癌全身治療的第一線治療選擇。目前的 CDK4/6 抑制劑除了有 palbociclib (Ibrance[®])，還有 ribociclib (Kisqali[®]) 以及 abemaciclib (Verzenio[®])，而 abemaciclib 尚未取得健保的給付（截至 2020 年 2 月）。表一為院內 CDK4/6 抑制劑比較。

參考資料

1. Palbociclib (Ibrance[®]) 藥品仿單。
2. UpToDate. Lexicomp Drug Information [database on the Internet]. Waltham (MA): UpToDate. [cited 2020 Mar 8]. Available from <http://www.uptodate.com>
3. National Comprehensive Cancer Network. (2020). Breast cancer (version 2.2020). Retrieved from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
4. Turner NC, Ro J, André F et al.: Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209-19.
5. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al.: Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-1936.

表一、成大醫院 CDK4/6 抑制劑品項

學名	Palbociclib	Ribociclib
商品名	Ibrance (愛乳適)	Kisqali (擊癌利膜衣錠)
劑量規格	125 mg/cap	200 mg/tab
藥理機轉	CDK4/6 選擇性抑制劑	
建議劑量和用法	每日一次 125 mg，連續使用 21 天，接著停用 7 天，以 28 天為一個週期；須隨餐服用	每日一次 600 mg，連續使用 21 天，接著停用 7 天，以 28 天為一個週期
肝功能調整	1.輕、中度肝功能不全 (Child -Pugh A 和 B) 病人，不需劑量調整 2.重度肝功能不全 (Child -Pugh C) 病人，建議劑量為 75 mg/day	1.輕度肝功能不全 (Child-Pugh A) 病人，不需要調整劑量 2.中、重度肝功能不全 (Child -Pugh B 或 C) 病人，建議起始劑量為 400 mg/day
腎功能調整	1.Clc _r >15 mL/min：不需調整 2.Clc _r ≤15 mL/min：無資料 3.血液透析病人：無資料	1.eGFR 30 to <90 mL/min/1.73 m ² ：不需調整劑量 2.eGFR 15 to <30 mL/min/1.73 m ² ：建議起始劑量 200 mg/day 3.eGFR <15 mL/ min/1.73 m ² ：無資料
藥物動力學		
BA	46%	NA
T _{max}	6-12 hr	1-4 hr
T _{1/2}	29±5 hr	30-55 hr
V _d	2,583 L	1,090 L
Protein binding	~85%	~70%
代謝途徑	CYP3A、SULT2A1	CYP3A4
活性代謝物	無	無
Excretion pathway (%)	Feces(~74%) Urine (~18%)	Feces (69%) Urine (23%)
懷孕分級	可能會對胎兒造成傷害。治療期間男女皆須避孕，最後一劑藥物後女性避孕至少 3 週，男性至少避孕 3 個月	可能會對胎兒造成傷害。治療期間須避孕，女性最後一劑藥物後避孕至少 3 週
副作用	口腔炎、皮疹、皮膚乾燥、血球減少、落髮、食慾減退、疲倦、發燒、感染、腹瀉、噁心嘔吐	嗜中性白血球減少、白血球減少、噁心、嘔吐、腹瀉、便秘、頭痛、倦怠、背痛、落髮
衛福部適應症	(1) 荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之停經後婦女，可與芳香環轉化酶抑制劑 (aromatase inhibitor) 合併使用或 (2) 荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之婦女，可合併 fulvestrant 用於先前曾接受過內分泌治療者	(1) 與芳香環轉化酶抑制劑併用，可做為治療荷爾蒙受體陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性，局部晚期或轉移性乳癌婦女之初始內分泌治療或 (2) 與 fulvestrant 併用，可做為治療荷爾蒙受體陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌或是以內分泌治療時疾病惡化後的治療
健保價格 (元)	3,215	1,129
每日藥費 (元)	3,215	3,387
注意事項	避免和強效 CYP3A 抑制劑與強效 CYP 3A 誘導劑併用，若無法避免與強效 CYP 3A 抑制劑併用，劑量須降至 75 mg/day	應避免併用會使 QTc 間期延長的藥物或強效 CYP3A 抑制劑，若無法避免強效 CYP3A 抑制劑，劑量須降至 400 mg/day