

常見適應症 (藥物於 2015 年 FDA 允許上市)

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
<p>晚期或轉移性乳癌</p> <p>(advance or metastatic breast cancer)</p> <p>N Engl J Med 2016; 375:1925-1936 (paloma-2)</p>	<p>HER2 (-)</p> <p>Hormone receptor (+)</p> <p>與 letrozole 併用，作為停經後之病人 (postmenopausal)</p> <p>第一線 hormone 療法 (PALOMA-2 study)</p>	<p>Letrozole: 2.5 mg PO qd+Palbociclib vs letrozole</p> <p>The median PFS 24.8 vs 14.5 in the placebo-letrozole group (p<0.001).</p> <p>ADR: Grade 3 or 4: neutropenia (66.4% vs. 1.4%), leukopenia (24.8% vs. 0%), anemia (5.4% vs. 1.8%), and fatigue (1.8% vs. 0.5%).</p>	<p>以 28 天為一週期</p> <p>第 1-21 天：125 mg PO qd</p> <p>第 22-28 天：休息 (off)</p> <p>直到病人無法耐受毒性或疾病惡化</p>
<p>Clin Cancer Res; 22(20); 4968-72. ©2016 AACR (paloma-3)</p>	<p>與 fulvestrant 併用，治療用過第一線 hormone 療法仍惡化的病人</p>	<p>Fulvestrant: 500 mg IM on day 1, 15, 29, then monthly</p>	

		Palbociclib + fulvestrant vs fulvestrant (PFS): PFS (9.5 months vs. 4.6 months)	
--	--	---	--

PFS : progression-free survival

Phase III Study	PALOMA-2 ^[1,2]	MONALEESA-2 ^[3,4]	MONARCH-3 ^[5,6]	MONALEESA-3 ^[7,8]	MONALEESA-7 ^[9]
Setting	1st line	1st line	1st line	1st and 2nd line	1st line*
Endocrine partner	Letrozole	Letrozole	Letrozole or anastrozole	Fulvestrant	Tamoxifen, letrozole, or anastrozole
CDK4/6 inhibitor	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	Ribociclib	Ribociclib
No. patients	666	668	493	365	672
HR	0.563	0.56	0.54	0.55	0.55
PFS, mos	27.6 vs 14.5	25.3 vs 16	28.18 vs 14.76	33.6 vs 19.2	23.8 vs 13.0
ORR, %	55.3 vs 44.4	52.7 vs 37.1	59 vs 44	40.9 vs 28.7 [†]	41 vs 30

作用機轉

Palbociclib 為一種蛋白磷酸激酶抑制劑 (kinase inhibitor)，能選擇性抑制 CDK4/6 這種蛋白磷酸激酶。在某些癌細胞中 CDK4/6 會被過度活化，擾亂細胞週期而導致癌細胞不斷複製增生，若用 Palbociclib 阻止 CDK4/6 則可以抑制癌細胞增生。

致吐性及骨髓方面副作用

- 低致吐性 (即若未給止吐藥預防，有10-30%的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：貧血 (24%至78%；3級：3%至6%；4級：<1%)，白血球減少 (39%至53%；3級：24%至30%；4級：1%)，嗜中性球低下 (80%至83%；3級：55%至56%；4級：10%至11%)，血小板減少 (16%至23%；3級：1%至2%；4級：≤1%)

注意事項及常見副作用

- 胃腸道副作用：食慾減退 (15%至16%)，腹瀉 (24%至26%；3級：1%)，噁心 (34%至35%；3級：<1%)，口腔潰瘍 (28%至30%；3級：1%)，嘔吐 (16%至19%；3級：1%)
- 神經系統副作用：虛弱 (8%至17%)、疲勞 (37%至41%)

- 皮膚方面副作用：掉髮（18%至33%）、皮疹（17%至18%）、皮膚乾燥（6%至12%）
- 肝臟系統副作用：血清丙氨酸轉氨酶升高（GPT, 6%至43%）、血清天門冬氨酸轉氨酶升高（GOT, 8%至52%）
- 免疫系統副作用：感染（47-55%）
- 呼吸系統副作用：上呼吸道感染（31%）、鼻血（7-11%）
- 其他副作用：發燒（13%）

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。

劑量調整

- 腎功能不全劑量調整：尚無依據肝腎功能調整劑量之依據
- 副作用劑量調整原則

副作用/毒性		劑量調整
血液 毒性	除neutropeni 以外	Grade 3：若於每周期的第一天就已發生，則應暫緩用藥並在一週內再次監測CBC，直到恢復到grade 2或更輕微再開始用藥；若於開始治療的前2週期的第2-14天發生，則繼續服藥完成21天，並在第21天再次監測CBC
	Neutropenia	Grade 3+ fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ± 感染：暫停用藥直到恢復至grade 2或更輕微後再重新開始用藥，且需依下列方式調降劑量 自grade 3恢復緩慢 (prolonged recovery > 1 week) 或反覆發生者需依下列方式調降劑量

	Grade 4：暫停用藥直到恢復至grade 2或更輕微再重新開始用藥，且需依下列方式調降劑量
非血液相關	Grade 3以上者應暫停用藥，直到恢復至grade 1或2或更輕微再重新開始用藥，且需調降劑量

➤ 副作用發生劑量調降方式

第一次毒性發生後	再重新開始用藥時劑量需降為100 mg/day
第二次毒性發生後	再重新開始用藥時劑量需降為75 mg/day
若仍再次發生	終止本藥物治療

➤ 常見的副作用處理

毒性	症狀	處置
骨髓	貧血	前兩個治療週期的起始前與第14、21天應監測CBC 若發生第3、4級貧血，則需降低劑量或暫停本藥
	血小板減少	於上市前臨床試驗中，接受Palbociclib + fulvestran的病人約有0.6%因血小板低下而退出試驗 前兩個治療週期的起始前與第14天應監測CBC 若發生第3、4級的白血球減少，則需降低劑量或暫停本藥
	白血球減少	前兩個治療週期的起始前與第14天應監測CBC 若發生第3、4級的白血球減少，則需降低劑量或暫停本藥

	嗜中性球減少	<p>中性球低下發作的時間 (median time to first onset) 約於治療開始15天後，而第3級以上的中性球低下約發生在治療開始7天後。</p> <p>於上市前臨床試驗中，接受Palbociclib + letrozole的病人約有6%因中性球低下而退出試驗</p> <p>前兩個治療週期的起始前與第14天應監測CBC</p> <p>若發生第3、4級的白血球減少，則需降低劑量或暫停本藥</p>
免疫	感染	<p>最常發生的為上呼吸道感染、鼻咽炎、支氣管炎、鼻竇炎、肺炎、泌尿道感染、膀胱炎、結膜炎、或者疱疹</p> <p>應監測感染徵象，若發生嚴重感染有可能需要停藥</p>
肺部	肺毒性	<p>新出現或加重的呼吸道症狀，可能是肺炎的徵兆。需停藥。嚴重的間質性肺疾病/肺炎，則需永久停藥。</p>

➤ NCI CTCAE v5.0

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemia	Hb < LLN-10 g/dL	Hb 8-10 g/dL	Hb < 8 g/dL	危及生命，需要馬上介入處理
Leucopenia	WBC < LLN-3000 / μ L	WBC 2000-3000 / μ L	WBC 1000-2000 / μ L	WBC < 1000 / μ L

Neutropenia	Neu. < LLN-1500 / μ L	Neu. 1000-1500 / μ L	Neu. 500-1000 / μ L	Neu. < 500 / μ L
Thrombocytopenia	PLT < LLN-75 k/ μ L	PLT 50-75 k/ μ L	PLT 25-50 k/ μ L	PLT < 25 k/ μ L
Peripheral sensory neuropathy 末梢感覺神經病變	無症狀；臨床或診斷觀察	中度症狀。受限於器具性日常生活活動能力	嚴重症狀 自我照護能力受到限制。	危及生命； 需要緊急處理
Constipation	偶有症狀；偶爾可能需軟便劑	持續症狀，需常態使用軟便劑；限制獨立生活功能活動	阻塞而需人工挖除疏通/挖除；限制自我照護能力	危及性命； 急需介入處置
Vomiting 嘔吐	24小時內，嘔吐1-2次(不需處理)	3至5次/24小時內(需點滴醫療介入)	≥ 6 次/24小時內，需靜脈輸液，鼻胃管，或TPN(靜脈營養)	危及生命

腹瀉Diarrhea	比自己每日基本次數，增加 <4 次大便/一天。大腸造口量比基本量稍微增加。	比自己每日基本次數，增加 4到6 次大便/一天。大腸造口量比基本量中度增加。工具操作能力受限。	比自己每日基本次數，增加 7 次大便/一天;失禁;需住院;自我照護能力受到限制	危及生命; 需要緊急處理
Urticaria	< 10 % BSA ; 僅需局部外用藥	10-30 % BSA ; 需口服用藥	> 30 % BSA ; 需 IV藥物處置	

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 骨髓抑制：在臨床研究中通常觀察到3級和4級嗜中性白血球低下，第一次發生的中位時間為15天；中度3級或更嚴重的嗜中性白血球低少的中位持續時間為7天。也有白血球減少症、貧血、淋巴細胞減少、血小板減少、嗜中性白血球低下發燒與敗血症的報導。在開始治療之前和每個週期的開始（以及前兩個週期的第15天）並在臨床上需要時，應監測血液計數量；如果在前6個週期中，嗜中性白血球低下只侷限制在1級或2級，則每3個月（在周期開始之前）進行監測，並根據臨床指示進行後續週期監測。對於3級或4級中性粒細胞減少症，建議中斷治療，延遲治療或降低劑量。
- 胃腸道毒性：臨床研究報告有噁心，嘔吐，腹瀉和口腔炎（通常為1級或2級）。
- 感染：與僅接受抗雌激素的病人相比，接受Palbociclib和抗雌激素的患者發生感染（包括3級和4級）的頻率更高。監測感染的症狀並進行適當管理。
- 肺毒性：Palbociclib（和其他細胞週期蛋白依賴性激酶抑制劑）可能會導致嚴重，威脅生命和/或致命的間質性肺病（ILD）和/或肺炎。在放射學檢查中

密切監視ILD/肺炎的症狀，其中可能包括低氧、咳嗽、呼吸困難或間質浸潤。排除引起肺毒性的傳染病、腫瘤和其他原因。如有新的或呼吸道症狀惡化的可能肺炎，馬上中斷palbociclib。對於嚴重的ILD/肺炎，應永久停用Palbociclib。

藥物交互作用

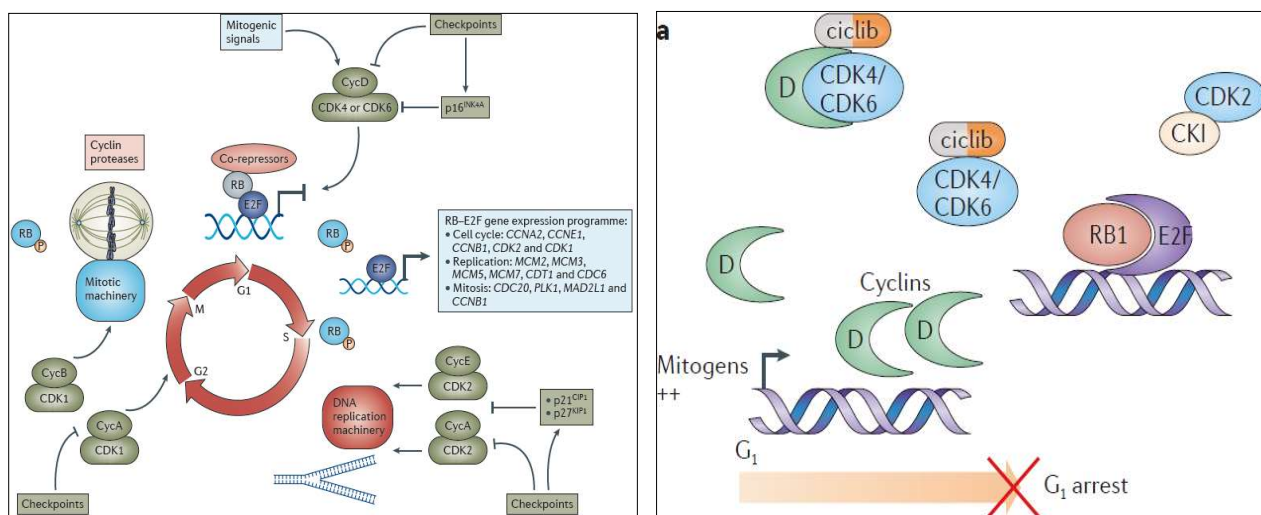
- Palbociclib為CYP3A之substrate，應避免併用strong CYP3A inhibitor或inducer。
- 若需併用strong CYP3A inhibitor則應調降Palbociclib劑量至75 mg/day。
- 即使strong CYP3A inhibitor停用後，仍需待strong CYP3A inhibitor之3-5個半衰期過後，才可將Palbociclib劑量調回併用strong CYP3A inhibitor之前之劑量。

臨床監測項目

- CBC（在治療開始之前，在前2個週期中每2週一次，然後在每個週期之前，並根據臨床指示；如果在前6個週期中，嗜中性白血球減少症為1級或2級，則每3個月進行一次監測(給藥的開始，並根據後續週期的臨床指示進行)
- 治療開始前的妊娠試驗（有生殖能力的女性）
- 密切監測間質性肺病/肺炎的症狀和體症（例如，低氧血症、咳嗽、呼吸困難、放射學檢查顯示間質浸潤），排除感染、腫瘤和其他肺毒性原因。
- 監控醫囑遵從性。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙型肝炎表面抗體（anti-HBs）。有慢性或過去有HBV感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 心血管監測：治療前進行全面評估，包括病史和體格檢查，篩查心血管疾病風險因素，如高血壓、糖尿病、血脂異常、肥胖和吸煙

機轉

DNA synthesis (S), mitotic (M), and gaps (G1 and G2) phases are the four phases of cell cycle. CDK1 regulates the transition from G2 to M phase and CDK2, -4, and -6 regulate the transition from G1 to S phase.



從 G1 期到 S 期的轉變是由視網膜母細胞瘤抑癌基因產物 (RB) 所控制的。視網膜母細胞瘤是細胞週期的關鍵負調節因子，透過與 E2F 轉錄因子複合來防止細胞過早分裂，從而抑制 G1/S 轉變。RB 失掉活性釋放了對細胞週期的控制，允許分裂繼續進行。在 G1 期間，生長訊號允許細胞週期蛋白 D 與 CDK4 或 CDK6 複合，此過程促進 RB 的磷酸化，使 RB 失去活性並釋放細胞週期的控制，然後導致細胞分裂。此外，在缺乏功能性 RB 的情況下，細胞間黏附被破壞，上皮間質轉化得到促進，這可能是觀察到的癌細胞轉移增加的原因。RB 失調與雌激素受體 (ER) 陽性乳癌的不良預後有相關，但與 ER 陰性腫瘤的良好預後相關。Palbociclib (PD0332991) 以低 IC₅₀ 阻斷 ATP 與 CDK4/6 酶的結合。

此外，Palbociclib 透過減少環氧合酶-II (COX-II) 表達，以劑量依賴性方式顯示出強大的抗轉移活性。據報導，COX-II 與上皮間質轉化過程的活化有關，這有助於上皮細胞失去上皮特徵並獲得間質特徵，從而增加其侵襲和轉移潛力

Ref.

Nature Rev Drug Disc 2015:14 131-146

Nature Rev Clin Onc 2016:13 417-430

Breast Cancer: Targets and Therapy 2014:6 123-133

Breast Cancer - Targets and Therapy 2016:8 83-91

藥師小叮嚀

1. 本藥品需與食物併服，亦可和牛奶併服。避免與葡萄柚並用，會增加血中濃度而導致臨床毒性。
2. 此藥品膠囊需整粒吞服，請不要將膠囊剝開、磨粉、咀嚼。
3. 請將此藥儲存於室溫陰涼乾燥處（20-25 °C）。
4. 若忘記服藥或服藥後嘔吐，就直接待下次服藥時間再服用下一次的藥量即可。（千萬不要一次吃雙倍藥量！）
5. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
6. 若您服藥期間發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫：
 - 感染徵象：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛、各種疼痛
 - 肺部：喘、胸痛、呼吸困難、咳血
 - 過敏：蕁麻疹、臉或手發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難
 - 心悸、呼吸急促、暈眩、畏光頭痛、異常出血、瘀青、虛弱、四肢無力
7. 若您服藥期間發現有以下的症狀出現，請於下次回診時告知醫師：
 - 頭痛、噁心、疲倦
 - 嘴唇、口腔或喉嚨有紅腫或白斑
8. 本藥品有可能對胎兒造成傷害，因此並不適用於懷孕婦女，女性病人於服藥期間至停藥後至少3週內皆應採有效避孕措施並避免哺乳；男性病人於服藥期間至停藥後至少3個月內皆應採有效避孕措施。
9. 副作用等級3/4級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
10. 臨床監測: 全套血球計數。