

常見適應症 (藥物於 2017 年 FDA 允許上市)

- Indication : FDA 2017 (MONALEESA trial) :
(advance or metastatic breast cancer, HER2 (-) Hormone receptor (+). ORR):
52.7% vs 37.1%
- ADR:>20% , neutropenia, nausea, fatigue, diarrhea, leukopenia, alopecia,
vomiting, constipation, headache, and back pain.

Reference : Clin Cancer Res. 2018 Jul 1;24(13):2981-2983

作用機轉

Ribociclib 是一種小分子細胞週期蛋白依賴性激酶 (CDK) 抑製劑，對 CDK 4 和 6 具有選擇性。它阻止視網膜母細胞瘤蛋白磷酸化並阻止其在細胞週期中進展，從而導致其停滯在 G1 期。與單獨使用藥物相比，Ribociclib 加上芳香酶抑製劑的組合可增加對腫瘤生長的抑製作用。在雌激素受體陽性的乳腺癌案例中，Ribociclib 加 Fulvestrant 的組合會使腫瘤生長受到抑制。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中高致吐性 (若未給止吐藥預防，有>30%的病人會發生嘔吐) 。
- 抑制血球生長程度：貧血 (17%-19%; 3級：1%-3%; 4級：<1%)，白血球低下 (27%-33%; 3級：12%-20%; 4級：≤1%)，淋巴細胞減少症 (11%; 3級：6%; 4級：1%)，嗜中性球減少症 (69%-78%; 3級：46%-55%; 4級：7%-10%)、發燒性嗜中性球減少症 (1%)，血小板減少症 (9%)。

注意事項及常見副作用

1. 心血管系統：周圍水腫 (12%-15%)、延長心電圖QT間隔 (1%-6%)、暈厥 ($\leq 3\%$)
2. 皮膚系統：掉髮 (19%-33%)、瘙癢 (10%-20%)、皮疹 (17%-23%)、皮膚紅斑 (4%)、白斑 (3%)、皮膚乾燥 (8%)
3. 內分泌和代謝系統：低血清白蛋白 (12%)、低血糖 (10%-23%)、低血清磷酸鹽 (13%-18%)、低血鉀 (11%)、 γ -谷氨酰轉移酶升高 (42%-52%)、低血鈣症 (2%-4%)。需要常規監測。
4. 胃腸道系統：腹痛 (11%-17%)、便秘 (16%-25%)、食慾下降 (16%-19%)、腹瀉 (29%-35%)、腸胃炎 ($\leq 42\%$)、噁心 (31%-52%)、口腔炎 (10%-12%; 3級： $< 1\%$)、嘔吐 (27%-29%)、消化不良 (5%-10%)、口腔乾燥 (5%)
5. 泌尿生殖道：泌尿道感染 ($\leq 42\%$)
6. 肝膽系統：血清丙氨酸轉氨酶升高 ($\leq 46\%$)、血清天冬氨酸轉氨酶升高 ($\leq 49\%$)、血清膽紅素升高 ($\leq 18\%$) 停藥可恢復。
7. 免疫系統：感染 (35%-42%)
8. 中樞神經系統：頭暈 (13%)、疲勞 (37%)、頭痛 (22%)、失眠 (12%)、眩暈 (5%)
9. 神經肌肉和骨骼系統：關節痛 (33%)、乏力 (12%-14%)、背痛 (20%)、下肢疼痛 (10%)。普拿疼可緩解骨骼關節不適。
10. 腎臟：血清肌酐增加 (20%-65%)
11. 呼吸道：咳嗽 (15%-22%)、呼吸困難 (12%-15%)、呼吸道感染 ($\leq 42\%$)、間質性肺疾病 ($\leq 1\%$)、口咽痛 (7%)、肺炎 ($\leq 1\%$)
12. 眼科：乾眼症 (4%-5%)、流淚增加 (4%)
13. 其他：發燒 (11%-17%)

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：
 - GFR 15 to <30 mL/minute/1.73 m²: Reduce initial dose to 200 mg once daily
 - ESRD (eGFR <15 mL/minute/1.73 m²): no data .

- 肝功能不全劑量調整：
 - Mild impairment (Child-Pugh class A): No dosage adjustment necessary.
 - Moderate or severe impairment (Child-Pugh class B or C) : Reduce initial Ribociclib dose to 400 mg once daily.

- 副作用劑量調整原則：

開始劑量(無毒性發生)	600 mg/天
第一次發生後	開始400 mg/天
第二次發生後	開始200 mg/天
第三次發生	停用

警告/注意事項與不良反應有關的處理

毒性	嚴重級數	處理
^a Based on Common Toxicity Criteria for Adverse Events Version 4.03.		
血液相關毒性: Neutropenia	Grade 1 or 2 neutropenia (ANC 1,000/mm ³ to below the	不需調整

毒性	嚴重級數	處理
	lower limit of normal)	
	Grade 3 neutropenia (ANC 500 to <1,000/mm ³)	停藥直到恢復至2級以下。重新原先的劑量。如再發生3級neutropenia, 停藥直到恢復, 降至下一級劑量。
	Grade 3 neutropenic fever (fever >38.3°C or fever >38°C for >1 hour and/or concurrent infection)	停藥直到血球恢復至2級以下。開始降一級劑量開始。
	Grade 4 neutropenia (ANC <500/mm ³)	停藥直到恢復至2級以下。降一級劑量開始。
Cardiovascular toxicity: QT prolongation	QTcF >480 msec	停藥; 當QTcF 恢復至 <481 msec, 降一級劑量. 如果 QTcF ≥481 msec 又再發生。停藥直到QTcF <481 msec, 再降一級Ribociclib 劑量開始。
	QTcF >500 msec	停藥 if QTcF 恢復到 <481 msec, 降一級劑量開始。如果QTcF 延長至>500 msec 或比基礎線 >60 msec 同時有 torsades de pointes, polymorphic ventricular tachycardia, unexplained syncope, or signs/symptoms of serious arrhythmia, 則永遠停藥。

毒性	嚴重級數	處理
皮膚毒性 (cutaneous adverse reactions, including SCARs) ^{a, b}	Grade 1 (<10% of BSA)with active skin toxicity, no signs of systemic involvement)	不調整，適當醫療處置與監測。
	Grade 2 (10% to 30% of BSA with active skin toxicity, no signs of systemic involvement)	不調整。適當醫療處置與監測
	Grade 3 (severe rash, not responsive to medical management, >30% of BSA with active skin toxicity, signs of systemic involvement; SJS ^c)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 停藥. ■ 如果是 SCAR,永遠停用 Ribociclib. ■ 如果病理不是SCAR, 停 Ribociclib 直到恢復至 ≤ grade 1,重新給原先相同的劑量。如果皮膚副作用再次發生在3級。降一級或給最低的劑量開始。
	Grade 4 (any % BSA associated with extensive superinfection, with IV antibiotics indicated; life-threatening consequences, toxic epidermal necrolysis ^d)	永遠停藥
間質性肺炎 Pulmonary toxicity: Interstitial lung disease/pneu	Grade 1 (asymptomatic)	不需停藥或調整劑量。醫臨床需要，開始適當醫療處置與監測。
	Grade 2 (symptomatic)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 停藥直到恢復至1級以下。在臨床好壞處權衡下，如要給藥，降一級

毒性	嚴重級數	處理
monitis ^a		劑量從新給藥。 <ul style="list-style-type: none"> ■ 如果有發生2級毒性，停藥。
	Grade 3 (severe symptomatic) or grade 4 (life-threatening)	停用
其他非血液毒性 ^a (排除 neutropenia, hepatobiliary toxicity, QT interval prolongation, interstitial lung disease/pneumonitis, and cutaneous adverse reactions, including SCARs)	Grade 1 or 2	不停整。開始適當內科處理與監測。
	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> ■ 停藥直到恢復至1級以下。再開始原先劑量。 ■ 如果再發生3級毒性。停藥，等恢復至一級以下。降一級劑量開始。
	Grade 4	停藥
	Grade 1 (ALT and/or AST elevated)	不停整劑量

毒性	嚴重級數	處理
Liver toxicity without total bilirubin increase >2 times the ULN	> 1 to 3 times ULN)	
	Grade 2 (ALT and/or AST elevated >3 to 5 times ULN): If baseline was below grade 2	停藥，直到恢復至其基準值，從新給Ribociclib原先相同劑量。再度發生2級got/gpt升高。停藥等恢復，重新給藥降一級劑量。如果基準線肝指數就是落在2級，就不停藥。
	Grade 3 (ALT and/or AST elevated >5 to 20 times ULN)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 停Ribociclib，直到恢復至指數低於基準線。降低一級劑量，重新給藥。 ■ 如發生3級肝指數升高。停用 Ribociclib
	Grade 4 (ALT and/or AST elevated >20 times ULN)	停用 Ribociclib.
Combined ALT and/or AST elevations >3 times ULN with total bilirubin increase >2 times ULN (in the absence of cholestasis)	不管級數	停藥Ribociclib.

➤ 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，需馬上處理。
Leucopenia	WBC < LLN-3000 / μL	WBC 2000-3000 /μL	WBC 1000-2000 /μL	WBC < 1000 /μL
Neutropenia	Neu. < LLN-1500 / μL	Neu. 1000-1500 /μL	Neu. 500-1000 /μL	Neu. < 500 /μL
Thrombocytopenia	PLT < LLN-75 k/μL	PLT 50-75 k/μL	PLT 25-50 k/μL	PLT < 25 k/μL
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	比自己每日基本	比自己每日基本	危及生命；需緊

	次數增加<4次大便/一天。大腸造口量比基本量稍微增加。	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。	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。	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	

- 骨髓抑制：通常發生包括3級和4級嗜中性球減少。2級或以上的嗜中性球減少的發生時間為16天。3級或以上的嗜中性球減少的恢復時間為12天（恢復至正常水平或低於3級毒性）。亦觀察到有嗜中性白血球低下發燒。監測白血球計數（基礎線，在前兩個週期中每2週監測一次，在隨後的四個週期中每開始治療監測，並根據臨床需要監測）。嗜中性球減少可能需要中斷治療，降低劑量和/或停止治療（取決於嚴重程度）。還觀察到貧血，血小板減少和淋巴細胞減少。
- 皮膚毒性：可能引起嚴重的皮膚不良反應，包括史蒂文斯-約翰遜綜合症（SJS），毒性表皮壞死溶解症（TEN）以及藥物誘發的過敏性綜合症（DiHS）/具有嗜酸性粒細胞增多和全身症狀的藥物反應（DRESS）。如果發生嚴重的皮膚症狀，請中斷Ribociclib治療，直到確定病因。為了確保適當的處理，請儘早諮詢皮膚科醫生，以提高診斷的準確性和適當的處理。如果確認了SJS，TEN或DiHS / DRESS，請永久停用Ribociclib。如在Ribociclib治療期間經歷過SCAR或其他危及生命的皮膚反應的病人，請勿重新開始Ribociclib治療。
- 胃腸道毒性：Ribociclib具有中等至高度的嘔吐作用。建議使用止吐藥，以防止噁心和嘔吐。
- 肝膽毒性：已觀察到ALT和/或AST升高，包括3級或4級事件。3級或以上更高轉氨酶升高的中位發病時間為85天。3級或以上肝膽毒性要恢復到2級或更低級數的中位時間為22天。同時發生ALT或AST升高> ULN的3倍，總膽紅素升高> 2倍ULN（ALP正常且無膽汁淤積症）（罕見）；停用Ribociclib後，所

有病例都會恢復。監測肝功能（基礎水平，在前兩個治療週期中每兩週一次，在隨後的四個週期中開始治療前並根據臨床需要監測）；如果發生2級或更高級別的異常，請更頻繁地進行監視。根據嚴重程度，肝膽毒性可能需要中斷治療，降低劑量和/或停藥。

- 肺毒性：Ribociclib（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。排除引起肺毒性的感染、腫瘤和其他原因。ILD /肺炎可能需要中斷治療，降低劑量和/或停藥。
- QT 延長：Ribociclib 與濃度依賴性 QT 延長相關，在每日一次 600 mg 的平均穩態 Cmax 下，估計的 QT 間隔平均增加超過 20 毫秒。已觀察到 QTcF 間隔延長 > 500 毫秒，以及 QTcF 延長距離比開始治療前基礎線 > 60 毫秒。QT 間期改變發生在 Ribociclib 治療的最初 4 週內，停藥可以恢復。儘管有少數病人發生暈厥，但尚未報導發生過 Torsades de pointes 心律不整。在 Ribociclib 加 tamoxifen 比加 nonsteroidal aromatase inhibitor 比較，tamoxifen 組中 QTcF 間隔的發生率比基礎線增加了 60 毫秒以上（Im 2019）。Ribociclib 不適合與 tamoxifen 同時使用。開始治療前評估心電圖。僅在 QTcF <450 毫秒的病人中開始治療。根據臨床指示，在第 1 週期的第 14 天，第 2 週期開始時重複 ECG；如果在治療期間的任何時間延長 QTcF，請更頻繁地監測 ECG。在治療前，前 6 個週期的每個週期的開始以及臨床指示的情況下，監測血清電解質（包括鉀，鎂，鈣和磷）。在開始 Ribociclib 治療之前糾正電解質異常。QT 延長可能需要中斷治療、降低劑量和/或中止治療。在有 QTc 延長或有嚴重 QTc 延長風險的病人中避免使用 Ribociclib，包括長期 QT 症候群、未控制或嚴重的心臟病（例如，最近的心肌梗塞，心臟力衰竭，不穩定的心絞痛，心律不整）或電解質異常的病人。避免將 Ribociclib 與已知延長 QTc 間隔的藥物和/或強效 CYP3A 抑制劑一起使用（可能延長 QTcF 間隔）。

藥物交互作用

- Substrate of CYP3A4 (major); Note: Assignment of Major/Minor

substrate status based on clinically relevant drug interaction potential;
Inhibits CYP3A4 (moderate).

- 藥物的相互作用：存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

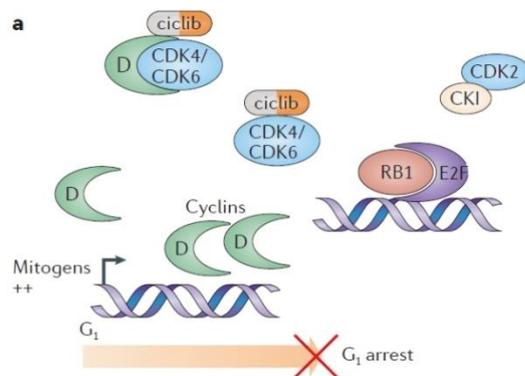
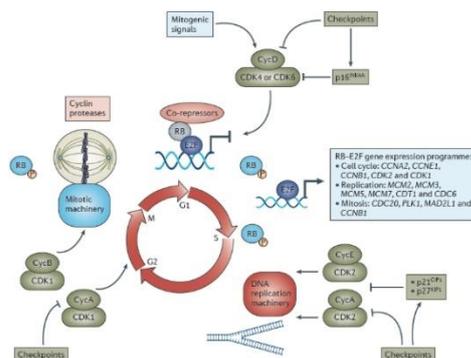
臨床監測項目

- CBC (基準值，前2個週期每2週一次，在隨後的4個週期開始給藥前監測，並根據臨床需要) 。
- 肝功能檢查 (基準值，前2個週期每2週一次，在隨後的4個週期開始時，並根據臨床需要；如果發生2級或以上級別的異常，則應更頻繁地進行監測) 。
- 在治療前，前6個週期的開始以及臨床指示的血清電解質 (包括鉀，鎂，鈣和磷) 。
- 在治療之前評估妊娠狀況 (對於有生殖能力的女性) 。
- 監測ECG (在治療開始前；在周期1的第14天，週期2的開始並根據臨床所示；如果QTcF在治療期間的任何時間延長，則應更頻繁地監測ECG) 。
- 監測皮膚毒性和間質性肺疾病/肺炎的症狀。
- 監控醫屬遵從性。
- Impact of CDK4/6 Inhibition on PFS: First-line Setting

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

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.

Transition from G1 to the S phase is controlled by the retinoblastoma tumor suppressor gene product (RB). Retinoblastoma is a critical negative regulator of the cell cycle, preventing premature cell division by complexing with the E2F transcription factors, thereby inhibiting G1/S transition.

Inactivation of RB releases the hold on the cell cycle, allowing division to proceed. During progression through G1, growth signals allow cyclin D to complex with either CDK4 or -6, this process facilitates the phosphorylation of RB, which inactivates RB and releases the hold of cell cycle then leading to cell division allowed. Also, in the absence of functional RB, cell-cell adhesion is disrupted, and epithelial-to-mesenchymal transition is facilitated, potentially underlying the increase in metastases observed. RB

dysregulation is associated with poor prognosis in estrogen receptor (ER)-positive breast cancer but better outcomes in ER-negative tumors
Palbociclib (PD0332991) blocks ATP binding to the CDK4/6 enzymes with low IC₅₀.

Besides, palbociclib has shown strong antimetastatic activity in a dose-dependent manner through reducing cyclooxygenase-II (COX-II) expression. COX-II has been reported to be associated with the activation of epithelial-to-mesenchymal transition process, which helps the epithelial cells to lose their epithelial characteristics and gain mesenchymal characteristics, therefore, increasing their invasive and metastatic potentials

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. 可以與食物一起服用或空腹。每天大約在同一時間服藥，最好在早晨進行。此藥品需整粒吞服，請不要將藥品壓碎、磨粉、咀嚼。
2. 以28天為一週期：第1-21天-600 mg PO qd。第22-28天-休息(off)
3. Ribociclib具有中等至較高的催吐潛能。建議使用止吐藥，以防止噁心嘔吐。
4. 請將此藥儲存於室溫陰涼乾燥處 (20-25 °C) 。
5. 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)
6. Ribociclib與許多藥物有交互作用。如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
7. 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。
 - 肺部血栓：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。
8. 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。
9. 本藥品有可能對胎兒造成傷害，因此並不適用於懷孕婦女，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。
10. 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。
11. 臨床監測: 全套血球數量、肝功能