

常見適應症 (藥物於 2005 年 FDA 允許上市)

- FDA 2005 核准通過用於合併化療治療轉移疾病失敗之乳癌。除非臨床上禁用，否則先前治療應包含一種 anthracycline。
- Response Rate : 33% vs 19% (Abraxane 260 mg/m² vs Paclitaxel Injection 175mg/m²)
- ADR : >20%, alopecia, sensory neuropathy, fatigue, neutropenia, arthralgia, myalgia, nausea, infection with unknown ANC, diarrhea.

Reference : J Clin Oncol. 2005 Nov 1;23(31):7794-803

作用機轉

Nab-Paclitaxel 是一種白蛋白結合 paclitaxel 的奈米顆粒製劑，paclitaxel 藉由增強微管蛋白二聚體的作用，穩定現有微管與抑制其拆解並干擾有絲分裂 G2 晚期，來抑制細胞複製以促進微管組合。也可能扭曲有絲分裂紡錘體，導致染色體斷裂；Paclitaxel 也可能抑制細胞增殖與調節免疫反應。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐風險（即若未給止吐藥預防，有 10%-30% 的病人會發生嘔吐）

- 骨髓抑制程度：貧血（33%至98%; 3/4級：1%至28%）、嗜中性球減少症（73%至85%; 3/4級：9%至47%）、血小板減少症（2%至74%; 3/4級：≤18%）、發燒性嗜中性球減少症（2%）、出血（2%）

注意事項及常見副作用

1. 心血管系統：心電圖異常（60%，有正常基礎值病人：35%）、周圍水腫（10%到46%）、心衰竭（<10%）、水腫（≤10%）、體液滯留（≤10%）、高血壓（<10%）、低血壓（≤5%）、明顯心血管事件（≥3級：3%）、心搏過速（<10%）、心搏過緩（<1%）、潮紅（<1%）
2. 神經系統：疲勞（25%到59%）、頭痛（14%）、憂鬱（12%）、周邊神經病變（48%到54%; 3級：3到17%）、周邊感覺神經病變（71%; 3級以上：10%; 劑量依賴; 累積性）、周邊運動神經病變（<1%）
3. 皮膚：脫髮（50%到90%）、皮疹（10%到30%）
4. 消化系統：便秘（16%）、食慾下降（17%到36%）、腹瀉（15%到44%）、味覺障礙（16%）、噁心（27%到54%）、嘔吐（12%到36%）、口腔念珠菌感染（<10%）、口腔炎（7到10%; ≥3級：≤1%）
5. 代謝及內分泌系統：脫水（21%）、低血鉀（12%）、γ-谷氨酰轉移酶升高（3/4級：14%）
6. 腎臟：血清肌酐增加（11%）
7. 肝膽系統：血清鹼性磷酸酶升高（36%）、血清天門冬氨酸轉氨酶升高（39%）
8. 泌尿生殖道：泌尿道感染（11%）
9. 免疫系統：感染（24%，包含呼吸道感染）
10. 神經肌肉和骨骼系統：關節痛（≤44%）、乏力（16到47%）、肢端疼痛（11%）、肌肉痛（≤44%）。普拿疼可緩解骨骼關節不適
11. 眼科：視覺障礙（13%; 包括視力模糊、角膜炎）
12. 呼吸系統：咳嗽（7到17%）、呼吸困難（1%到12%）、鼻血（7%到15%）
13. 其他：發燒（41%）

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：[估算的腎絲球過濾率(eGFR)以 MDRD (modification of diet in renal disease)公式計算]
 - 估算的腎絲球過濾率(eGFR) ≥ 30 mL/minute/1.73 m²：不需要調整劑量
 - 估算的腎絲球過濾率(eGFR) < 30 mL/minute/1.73 m² 或血液透析：仿單無建議劑量(資料不足)

- 肝功能不全

	AST	Bilirubin	建議劑量 ^a		
			乳癌	非小細胞肺癌	胰腺癌 ^b
輕度	$\leq 10 \times \text{ULN}$ 且	$> \text{ULN}$ 至 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$	260 mg/m ²	100 mg/m ²	125 mg/m ²
中度	$\leq 10 \times \text{ULN}$ 且	> 1.5 至 $\leq 3 \times \text{ULN}$	200 mg/m ^{2c}	80 mg/m ^{2d}	不建議
重度	$\leq 10 \times \text{ULN}$ 且	> 3 至 $\leq 5 \times \text{ULN}$	200 mg/m ^{2c}	80 mg/m ^{2d}	不建議
	$> 10 \times \text{ULN}$ 或	$> 5 \times \text{ULN}$	不建議	不建議	不建議

^a 劑量建議適用於第一個療程。後續療程是否進一步調整劑量，應視個別病人的耐受性而定。

^b 非小細胞肺癌與胰腺癌臨床試驗排除膽紅素濃度超出正常值上限者。

^c 若病人在治療兩個療程後仍具有耐受性，應考慮在後續療程中將轉移性乳癌病人的劑量增加至 260 mg/m²

^d 若病人在治療兩個療程後仍具有耐受性，應考慮在後續療程中將非小細胞肺癌病人的劑量增加至 100 mg/m²。

➤ 依據副作用調整

1. 轉移性乳癌

藥物不良反應	毒性發生	劑量調整
重度嗜中性白血球減少 (嗜中性白血球 < 500 cells/mm ³ 一週以上) 或重度感覺神經病變	開始劑量	260 mg/m ²
	第一次發生後	開始 220 mg/ m ²
	第二次發生後	開始 180 mg/ m ²
	第三次發生	停用

若有第 3 級感覺神經病變，應暫停治療，直到回復至第 1 或第 2 級，之後 Nab-Paclitaxel 所有療程皆應減少劑量

2. 非小細胞肺癌

藥物不良反應	毒性發生	每週 Nab-Paclitaxel 劑量 (mg/ m ²)	每 3 週 Carboplatin 劑量 (AUCmg•min/mL)
重度嗜中性白血球減少 (嗜中性白血球 < 500 cells/mm ³ 一週以上) 或重度感覺神經病變	開始劑量	100	6
	第一次發生	75	4.5
	第二次發生	50	3
	第三次發生	停用	
血小板數量低於 50,000/mm ³	第一次發生	75	4.5
	第二次發生	停用	
重度感覺神經病變 – 第 3、4 級	第一次發生	75	4.5
	第二次發生	50	3
	第三次發生	停用	

3. 胰腺癌

劑量級數	Nab-Paclitaxel 劑量 (mg/ m ²)	Gemcitabine 劑量 (mg/ m ²)
完整劑量	125	1000
第 1 級劑量降低	100	800
第 2 級劑量降低	75	600
若需要後續劑量降低即停止治療停止治療		

療程天數	ANC 計數 (cells/mm ³)		血小板計數 (cells/mm ³)	Nab- Paclitaxe 劑量	Gemcitabine 劑量
第 1 天	<1,500	或	<100,000	延遲給藥直到恢復	
第 8 天	500 至 <1000	或	50,000 至 <75,000	劑量降低 1 級	
	<500	或	<50,000	暫停給藥	
第 15 天：若第 8 天劑量降低或未經調整					
	500 至 <1000	或	50,000 至 <75,000	將第 8 天劑量降低 1 級	
	<500	或	< 50,000	暫停給藥	
第 15 天：若第 8 天劑量暫停					
	≥1000	或	≥75,000	將第 1 天劑量降低 1 級	
	500 至 <1000	或	50,000 至 <75,000	將第 1 天劑量降低 2 級	
	<500	或	<50,000	暫停給藥	

藥物不良反應	Nab-Paclitaxel 劑量 (mg/ m ²)	Gemcitabine 劑量 (mg/ m ²)
嗜中性白血球減少伴隨發燒：第 3、4 級	暫停給藥，直到發燒排除且 ANC≥1,500； 恢復用藥時減至下一級低劑量	
周邊神經病變：第 3、4 級	暫停給藥，直到改善至≤ 第 1 級；恢復用藥時減 至下一級低劑量	使用相同劑量
皮膚毒性：第 2、3 級	劑量減至下一級低劑量； 若持續發生藥物不良反應，則停止治療	
胃腸道毒性： 第 3 級黏膜炎或腹瀉	暫停給藥，直到改善至≤第 1 級； 恢復用藥時降至下一級較低劑量	

◆ NCI CTCAE v5.0

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
嗜中性白血球減少	Neu. <LLN- 1500/μL	Neu. 1000- 1500/μL	Neu. 500-1000/μL	Neu. < 500/μL	
嗜中性白血球減少伴隨發燒	-	-	ANC <1000/mm ³ 且單次體溫 >38.3 度 C 或體溫 ≥38 度 C 持續一小時以上	危及生命 需要緊急處理	死亡
周邊運動神經病變	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	死亡
周邊感覺神經病變	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	-
Urticaria	<10% BSA； 僅須局部外用藥	10-30%BSA；需 口服用藥	> 30% BSA；需 IV 藥物處置	-	-
腹瀉	比自己每日基本 本次數增加 > 4	比自己每日基本 次數增加 4-6 次	比自己每日基本 次數增加 > = 7 次排便	危及生命 需要緊急處理	死亡

	次排便/天。大腸造口量比基本量稍微增加	排便/天。大腸造口量比基本量中度增加；工具操作能力受限	/天；需住院；大腸造口量比基本量嚴重增加；自我照護能力受到限制		
口腔黏膜炎	無症狀或輕微症狀；不須處置	中度疼痛或潰瘍，不干擾進食；需要修改飲食	嚴重疼痛；干擾進食	危及生命 需要緊急處理	死亡

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 骨髓抑制 (主要為嗜中性白血球減少)：為劑量相關及劑量限制 (dose-limiting) 的毒性。臨床試驗中，34%轉移性乳癌 (MBC) 病人、47%非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人及 38%胰臟癌病人發生第 3-4 級嗜中性白血球減少。
 - 應頻繁監測全血球計數，以瞭解骨髓毒性，包括第 1 天給藥前 (轉移性乳癌)，及第 1、8、15 天給藥前 (非小細胞肺癌及胰臟癌)。
 - 基礎值絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 低於 1,500 cells/mm³ 的病人，不應施用 Nab-Paclitaxel。轉移性乳癌或非小細胞肺癌病人，若 Nab-Paclitaxel 療程中發生嚴重嗜中性白血球減少 (絕對嗜中性白血球計數連續七天以上低於 500cells/mm³)，應減少後續療程之 Nab-Paclitaxel 劑量。
 - 對於轉移性乳癌病人，若絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 回復至 > 1,500 cells/mm³，血小板回復至 >100,000 cells/mm³，可繼續 Nab-Paclitaxel 每三週一次之療程。
 - 對於非小細胞肺癌病人，若療程第 1 天之絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 回復達 1,500 cells/mm³ 以上且血小板回復達 100,000 cells/mm³ 以上，或第 8 或第 15 天絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 回復達 500cells/mm³ 以上且血小板回復達 50,000 cells/mm³ 以上，可依推薦劑量，Nab-Paclitaxel 每週一次，carboplatin 每 3 週一次，劑量皆固定減少的治療。
 - 對於胰腺癌病人，若療程第 1 天之絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 低於 500 cells/mm³ 或血小板數低於 50,000 cells/mm³ 以上則應暫停 Abraxane 與 gemcitabine，若療程第 1 天之絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 低於 1,500

cells/mm³ 或血小板數低於 100,000 cells/mm³ 則延遲下個週期的給藥。依建議的適當劑量恢復治療。

2. 神經系統：感覺神經病變與劑量及治療時程相關

- (1) 發生第 1 或 2 級感覺神經病變，通常不需調整劑量。若有第 3 級以上感覺神經病變，應暫停 Nab-Paclitaxel 治療，直到轉移性乳癌病人改善感覺神經病變至第 1 或 2 級，或非小細胞肺癌及胰臟癌病人改善感覺神經病變至第 1 級以下，且後續所有療程應減少 Nab-Paclitaxel 劑量。
- (2) 併用 Nab-Paclitaxel 與 gemcitabine 時，若發生≥第 3 級周邊神經病變，應暫停 Nab-Paclitaxel；持續使用相同劑量之 gemcitabine 治療。周邊神經病變改善至≤第 1 級後，可恢復 Nab-Paclitaxel 減少劑量之治療。

3. 敗血症

- (1) Nab-Paclitaxel 併用 gemcitabine 治療的病人，不論有無嗜中性白血球減少，敗血症之發生率為 5%。膽管阻塞或狹窄，為嚴重或致死性敗血症的危險因子。
- (2) 若病人伴隨發燒 (不論嗜中性白血球計數高低)，應使用廣效抗生素治療。若有嗜中性白血球減少伴隨發燒，應暫停 Nab-Paclitaxel 與 gemcitabine，直到退燒且絕對嗜中性白血球計數 (ANC)≥1,500，之後恢復治療改用調降的劑量。

4. 肺炎：Nab-Paclitaxel 併用 gemcitabine 治療的病人，肺炎發生率為 4%。應密切監測病人是否出現肺炎病徵及症狀。若排除感染病因，且診斷為肺炎時，應永久停止 Nab-Paclitaxel 與 gemcitabine 治療，並立即開始適當治療與支持療法。

5. 肝功能不全

- (1) paclitaxel 接觸劑量及毒性，隨肝功能不全程度而增加，因此 Nab-Paclitaxel 用於肝功能不全病人應審慎。肝功能不全病人可能有增加毒性的風險，特別是骨髓抑制；這類病人應被嚴密監控加重骨髓抑制的產生。
- (2) 總膽紅素 > 5 倍 ULN 或 AST > 10 倍 ULN 病人，不建議使用 Nab-Paclitaxel。此外，轉移性胰腺癌病人且為中度或重度肝功能不全 (總膽紅素

> 1.5 倍 ULN 且 AST≤10 倍 ULN)，不建議使用 Nab-Paclitaxel。中度或重度肝功能不全病人，起始劑量應減少。

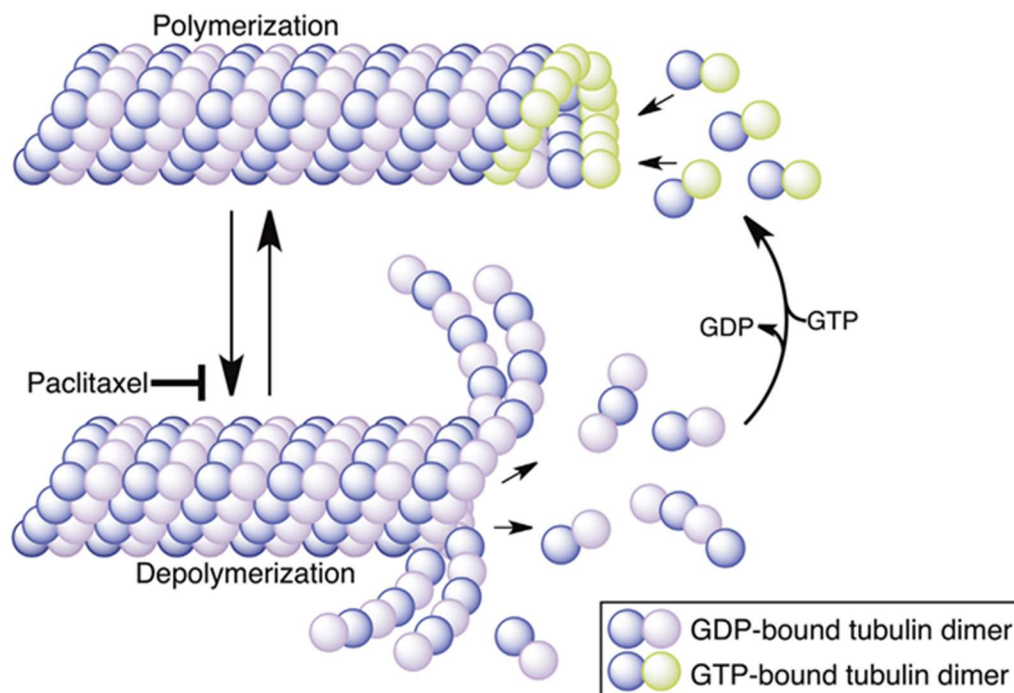
藥物交互作用

- Substrate of CYP3A4 (major); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential; Inhibits CYP2C8 (weak), CYP2D6 (moderate)
- 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。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

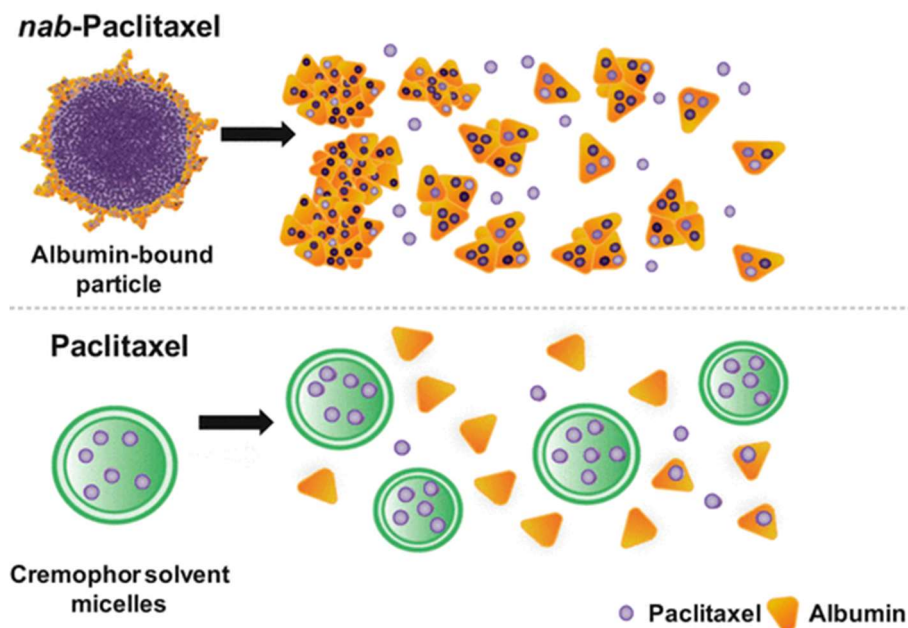
- CBC (DC) (轉移性乳癌化療週期第 1 天前，非小細胞肺癌、胰臟癌化療週期第 1、8、15 天前)。
- 肝功能 (AST, total bilirubin)
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 在治療前對於有生殖能力的女性確認妊娠狀態。
- 監控輸注速率。
- 監控神經病變。
- 監控過敏症狀。
- 監控肺炎病徵與症狀。
- 監控敗血症病徵與症狀。
- 監控醫囑遵從性。

機轉



Paclitaxel suppresses microtubule dynamic instability. GTP-bound tubulin dimers are incorporated into the growing end of the microtubules, and are thought to form a stabilizing cap of GTP-bound tubulin. Over time, GTP is hydrolyzed to GDP, which leads to a conformational change in tubulin dimers and destabilization of the microtubule lattice.

Loss of the GTP-tubulin cap results in microtubule depolymerization. Nucleotide exchange primes released tubulin dimers for reincorporation into a microtubule. Paclitaxel prevents microtubule depolymerization.



Abraxane is a biologically interactive, nanometer-sized albumin-bound paclitaxel particle initially developed to avoid the toxicities associated with polyethylated castor oil. It is the first of a new class of anticancer agents that incorporate albumin particle technology and exploit the unique properties of albumin, a natural carrier of lipophilic molecules in humans.

Administered as a colloidal suspension of 130 nanometer particles, Abraxane allows the safe infusion of significantly higher doses of paclitaxel than the doses used with standard paclitaxel therapy, with shorter infusion schedules (30 minutes v 3 hours, respectively) and no premedication.

In addition, the albumin-bound nanoparticle was designed to preferentially deliver paclitaxel to tumors by biologically interacting with albumin receptors that mediate drug transport; in vitro studies have demonstrated a 4.5-fold increase in paclitaxel transport across endothelial cells for Abraxane compared with standard paclitaxel.

Ref.

Neuropharmacology. 2014 Jan;76 Pt A:175-83.

Albumin in Medicine. Springer, Singapore, 2016. 101-119

J Clin Oncol. 2005 Nov 1;23(31):7794-803.

藥師小叮嚀

1. 基準點嗜中性白血球數量低於 1,500 cells/mm³ 的患者，不可施用 Nab-Paclitaxel 治療。
2. Nab-Paclitaxel 與許多藥物有交互作用。如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有交互作用。
3. 柚子或葡萄柚可能增加血清中 Nab-Paclitaxel 濃度，監測是共用時是否有增加療效或毒性。
4. 若寧服藥期間發現有一下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫
 - (1) 感染徵象：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛、各種疼痛
 - (2) 過敏：蕁麻疹、臉禍首發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難
 - (3) 心悸、呼吸急促、異常出血、瘀青、虛弱、四肢無力
5. 若您服藥期間發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：
 - (1) 頭痛、噁心、疲倦
 - (2) 嘴唇、口腔或喉嚨有紅腫或白斑
 - (3) 周邊神經感覺異常
6. 本藥可能對胎兒造成傷害，若懷孕期間使用此藥物或於治療期間懷孕，應告知患者此藥物對胎兒可能危險。應告知有生育能力女性治療期間必須避孕。由於對於嬰兒的潛在嚴重副作用，哺乳女性停藥後 2 週內建議停止哺乳。
7. 副作用等級 3/4 級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
8. 臨床監測：全套血球數量（轉移性乳癌化療週期第一天前，非小細胞肺癌、胰臟癌化療週期第 1、8、15 天前）、肝功能