

常見適應症 (藥物於 2017 年 FDA 允許上市)

- 併用 fulvestrant，可治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌婦女。
- 單獨用於治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，曾經接受過內分泌治療及於轉移後接受化學治療後又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。

適應症	試驗結果	用法 劑量
併用 fulvestrant，可治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌婦女	Abema+fulvestrant vs placebo+fulvestrant mPFS : 16.4 vs 9.3 months ORR : 48.1% vs 21.3% mOS : 46.7 vs 37.3 months ADR (all grade) : Diarrhea (86.4% vs 24.7%), neutropenia (46.0% vs 4.0%), nausea (45.1% vs 22.9%), and fatigue (39.9% vs 26.9%) Reference : J Clin Oncol . 2017 Sep 1;35(25):2875-2884. JAMA Oncol . 2020 Jan 1;6(1):116-124.	Abemaciclib 150mg BID Fulvestrant 500mg IM 於第 1、15 和 29 天給藥 500 mg，在之後每月給藥一次
單獨用於治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體	mPFS : 6 months ORR : 19.7 % mOS : 17.7 months	Abemaciclib 200mg BID 持續治療直到疾

(HER2)陰性，曾經接受過內分泌治療及於轉移後接受化學治療後又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人	ADR (all grade) : Diarrhea(90%), fatigue(65.2%), nausea(64.4%), creatinine increased(98.5%), WBC decreased(90.8%), anemia(68.5%), platelet count decreased(41.4%) Reference : Clin Cancer Res . 2017 Sep 1;23(17):5218-5224.	病惡化或出現無法耐受的毒性
--	---	---------------

作用機轉

Abemaciclib 為一種小分子週期素依賴型磷酸激酶(CDK)抑制劑，對 CDK4 和 6 具有選擇性。細胞生長有週期，稱為細胞週期(cell cycle)，週期素(cyclin)是讓細胞週期生生不息的關鍵，而週期素 D1 與 CDK4/6 結合後被活化，促進視網膜母細胞瘤蛋白(Rb)磷酸化、細胞週期進展與細胞增生。Abemaciclib 藉由阻斷 CDK4/6，抑制 Rb 磷酸化，可以讓細胞週期停止於 G1 期，進而抑制癌細胞增生。Abemaciclib 單用或合併內分泌療法均導致腫瘤變小。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中度至高度致吐(>= 30%的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：淋巴球減少(42%，3/4 級：< 14%)、嗜中性白血球減少(37%，3/4 級：24%)、嗜中性白血球低下合併發燒(1%)、白血球減少(17%，3/4 級：< 6%)、貧血(25-68%，3 級：5%)、血小板減少(20%，3 級：4%)。

注意事項及常見副作用

1. 心血管系統方面副作用：曾有靜脈血栓報告
2. 皮膚方面副作用：掉髮 (12%)
3. 代謝及內分泌方面副作用：體重減輕(14%)、脫水(10%，3級：2%)
4. 胃腸方面副作用：腹瀉(90%，3級：20%)、噁心(64%，3級：5%)、嘔吐(35%，3級：2%)、食慾減退(45%，3級：3%)、腹痛(39%，3級：2%)、便

祕(17%·3級：<1%)、口腔炎(14%)、口乾(14%)、味覺改變(12%)。上述許多胃腸道症狀有藥物可緩解。

5. 肝臟方面副作用：肝功能指數升高(31%·3級：4%)
6. 免疫系統副作用：感染(31%·3/4級：7%)
7. 肌肉骨骼方面副作用：關節痛(15%)。可使用普拿疼等止痛藥來緩解不適症狀。
8. 腎臟方面副作用：腎功能指數升高(13-98%·3級：<1%)
9. 呼吸方面副作用：咳嗽(19%)
10. 其他方面副作用：疲倦(65%·較嚴重者：13%)、頭痛(20%)、頭暈(11%)、發燒(11%)

註釋：藥物副作用的記錄，是將用藥這段時間所有發生副作用都算是此藥的副作用。本藥的使用時間長達多年以上，因此受收載的藥物不良反應，就顯得很多。是否真是此藥所引發的副作用，未必有因果關係。有一些則未知，有些則與本身疾病有關。

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：不須調整。
 - 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)
- 肝功能不全劑量調整
 - 輕度(child-Pugh class A)-中度(Child-Pugh class B)：不需調整。
 - 重度(Child-Pugh class C)：降低 abemaciclib 每日一次

➤ 依副作用調整

劑量級別	VERZENIO 劑量 併用 fulvestrant 或芳香環 酶抑制劑	VERZENIO 劑量 單獨使用
建議起始劑量	150 mg 每日兩次	200 mg 每日兩次
第一次降低劑量	100 mg 每日兩次	150 mg 每日兩次
第二次降低劑量	50 mg 每日兩次	100 mg 每日兩次
第三次降低劑量	不適用	50 mg 每日兩次
若病人無法耐受每日兩次 50 mg 的劑量，則停止 VERZENIO 治療。		

警告/注意事項與不良反應有關的處理

毒性	特徵	建議	CTCAE 等級	劑量調整
血液學毒性 嗜中性球低下症	- 發生比例在不同臨床試驗中發生嗜中性球低下症佔32-46%。 - 首次發生≥第3級之嗜中性球低下症的時間中位數為11-33天。 <1%曾使用 VERZENIO 的病人通報發生嗜中性球低下症發燒。	- 治療開始前、開始治療後前2個月每2週一次、之後的2個月每月一次，及臨床需要時都應監測全血球計數。 - 告知病人如有任何的發燒情況，應立即聯絡其醫療照顧者。	第1或第2級	無須調整劑量
			第3級	暫停用藥直到毒性緩解至≤第2級。無需降低劑量。
			第3級復發或第4級	- 暫停用藥直到毒性緩解至≤2級。以下一級別的劑量恢復治療。 - 如果需要血球生長因子，應停用 VERZENIO 至最後一劑血球生長因子後給予後至少48小時

				且直到毒性緩解至≤第 2 級。降一級劑量恢復用藥。生長因子使用應遵照目前治療準則。
腹瀉	■ 腹瀉為最常見之不良反應。 ■ 發生比例在不同臨床試驗中發生腹瀉佔86-90%，第三級腹瀉佔9-20%。 ■ 發生率在 VERZENIO 用藥後的第一個月內最高。 ■ 在不同臨床試驗中首次腹瀉的時間中位數為6-8天，2至3級腹瀉持續時間中位數為6-11天。	一旦出現稀便的徵候，應開始止瀉劑治療(例如 loperamide)並增加口服液體攝取並聯絡其醫療照護者以利其提供進一步指示及適當追蹤。	第1級	無須調整劑量
			第2級	若毒性未於 24 小時內緩解至≤第 1 級，暫停用藥直到緩解為止。無需降低劑量。
			給予最大支持性治療並以相同劑量恢復用藥後，仍持續發生第 2 級或再度發生第 2 級	暫停用藥直到毒性緩解至≤第 1 級。降一級劑量恢復治療。
			第 3 或 4 級，或需要住院。	暫停用藥直到毒性緩解至≤第 1 級。降一級劑量恢復治療。
肝毒性	■ 發生比例在不同臨床試驗中發生≥第 3 級 ALT增加佔4-6%，AST增加	治療開始前、開始治療後前 2 個月每 2 週一次、之後的 2 個月每月一次，及當臨床需要時監測	第1級(> ULN 至3.0倍 ULN) 第 2 級 (> 3.0 至	無須調整劑量

	佔2-3%(安慰劑約佔1至2%)。 ■ 發生≥第3級ALT增加的發生時間中位數為57至61天，緩解至<第3級的時間中位數為14天。 ■ 發生≥第3級AST增加的發生時間中位數為71至185天，緩解的時間中位數為13至15天。	ALT、AST 與血清膽紅素。	5.0 倍 ULN)，未發生總膽紅素增加至高於 2 倍ULN	
			持續發生第 2 級或再度發生第 2 級，或第 3 級(>5.0 至20.0倍 ULN)，未發生總膽紅素增加至高於2 倍ULN	暫停用藥直到毒性緩解至基準值或第 1 級。以下一級別層的劑量恢復治療。
			AST 和/或 ALT升高至 >3倍ULN且總膽紅素>2 倍ULN，無膽汁淤積	停止給藥
			第4級(> 20.0 倍 ULN)	停止給藥
間質性肺病(ILD)/肺發炎 (pneumonitis)	臨床試驗中，接受 VERZENIO治療的病人有3.3%發生任何等級的間質性肺病/肺發炎，0.6% 為第三或四級，	監測病人是否出現間質性肺病/肺發炎的症狀。症狀可能包含缺氧、咳嗽、呼吸困難或影像學檢查有間質浸潤。應調	第1或第2級	無須調整劑量
			持續發生第2級或再度發生第 2 級，給予最大支持性治療仍	暫停用藥直到毒性緩解至基準值或≤第 1 級。以降一級劑量恢復治療。

	0.4%發生致命的結果。上市後有致命間質性肺病/肺發炎案例報告。	查以排除感染、腫瘤及其他造成症狀原因。	未於7天內緩解至基準值或第1級	
			第3或第4級	停止給藥
非以上副作用之其他毒性	-	-	第1或第2級	無須調整劑量
			持續發生第2級或再度發生第2級，給予最大支持性治療仍未於7天內緩解至基準值或第1級	暫停用藥直到毒性緩解至基準值或≤第1級。 以降一級劑量恢復治療。
			第3或第4級	暫停用藥直到毒性緩解至基準值或≤第1級。以降一級劑量恢復治療。
靜脈血栓 栓塞	- 發生比例在不同臨床試驗中發生靜脈血栓事件佔5%(安慰劑約佔0.6至0.9%)。 - 靜脈血栓栓塞事件包括深層靜脈血栓、肺栓塞、骨盆腔靜脈血栓、腦靜脈竇血栓、	監測病人是否出現靜脈血栓和肺栓塞的徵候與症狀，並給予適當的醫療處置。	-	-

	鎖骨下靜脈和腋靜脈血栓，及下腔靜脈血栓。在整個臨床研發計畫中，曾有因靜脈血栓栓塞造成死亡的通報。			
--	--	--	--	--

藥物交互作用

- Substrate of CYP3A4 (major), P-glycoprotein/ABCB1 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential; Inhibits OCT2.
- 當併用非 ketoconazole 之強效 CYP3A 抑制劑，在使用建議起始劑量為 200 mg 每日兩次或 150 mg 每日兩次的病人，其 VERZENIO 劑量應降低至 100 mg 每日兩次。因不良反應已降低劑量至 100 mg 每日兩次的病人，須進一步降低 VERZENIO 劑量至 50 mg 每日兩次。使用 VERZENIO 的病人若停用 CYP3A 抑制劑，應將 VERZENIO 劑量增加(在抑制劑的 3 至 5 個半衰期後)至開始使用強效抑制劑之前的劑量。併用中效 CYP3A 抑制劑時，需監測不良反應，需要時考慮依表一說明每次減少 50 mg 來調降 VERZENIO 劑量。
- 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資訊。

臨床監測項目

- 全套血球計數、血小板（治療開始前、治療開始後前 2 個月每 2 週一次、之後的 2 個月每月一次，及當臨床需要時）。
- 肝功能（ALT, AST, total bilirubin 於治療開始前、開始治療後前 2 個月每 2 週一次、之後的 2 個月每月一次，及當臨床需要時）
- 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。
- 監控脫水/腹瀉病徵與症狀。
- 監控間質性肺炎/肺發炎病徵與症狀。
- 監控靜脈血栓栓塞病徵與症狀
- 監控肺栓塞病徵與症狀。
- 監控過敏症狀。
- 監控醫囑遵從性。

Table 1 Key phase II/III trials of CDK4/6 inhibitors for HR+, HER2- ABC

CDK4/6 inhibitor	# line of treatment	Trial name	Phase	Arms	mPFS (hazard ratio, 95% CI, p value)	ORR*	mOS (hazard ratio, 95% CI, p value)
Palbociclib	1st line	PALOMA-1/TRIO-18 [5, 24]	II	Palbo + letrozole vs. letrozole	20.2 vs. 10.2 months (0.49, 0.32–0.75, $p = 0.0004$)	55.0% vs. 39.0% ($p = 0.047$)	37.5 vs. 33.3 months (0.897, 0.49–1.35, $p = 0.42$)
		PALOMA-2 [8, 11]	III	Palbo + letrozole vs. placebo + letrozole	27.6 vs. 14.5 months (0.56, 0.46–0.69, $p < 0.001$) [11]	55.3% vs. 44.4% ($p = 0.03$) [8]	Pending
	Later line	PALOMA-3 [13, 16, 25]	III	Palbo + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant	9.5 vs. 4.6 months (0.46, 0.36–0.59, $p < 0.0001$)	25% vs. 11% (p value N/A)	34.9 vs. 28.0 months (0.81, 0.64–1.03, $p = 0.09$)
Ribociclib	1st line	MONALEESA-2 [6, 7]	III	Ribo + letrozole vs. placebo + letrozole	25.3 vs. 16.0 months (0.57, 0.46–0.70, $p < 0.0001$)	42.5% vs. 28.7% ($p < 0.0001$)	Pending
		MONALEESA-7 [12, 21]**	III	Ribo + goserelin + AI*** or tamoxifen vs. placebo + goserelin + AI or tamoxifen	23.8 vs. 13.0 months (0.55, 0.44–0.69, $p < 0.0001$)	51% vs. 36% ($p = 0.00032$)	70.2% vs. 46.0% at 42 months (0.71, 0.54–0.95, $p < 0.01$)
	2nd line	MONALEESA-3 [15, 22]	III	Ribo + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant	20.5 vs. 12.8 months (0.59, 0.48–0.73, $p < 0.0001$)	40.9% vs. 28.7% ($p = 0.003$)	NR vs 40.0 months (0.724, 0.568–0.924, $p = 0.00455$)
Abemaciclib	1st line	MONARCH-3 [9, 10]	III	Abema + AI vs. placebo + AI	28.2 vs. 14.8 months (0.54, 0.42–0.70, $p = 0.000002$)	61.0% vs. 45.5% ($p = 0.003$)	Pending
	2nd line	MONARCH-2 [14, 23]	III	Abema + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant	16.4 vs. 9.3 months (0.55, 0.45–0.68, $p < 0.001$)	48.1% vs. 21.3% ($p < 0.001$)	46.7 vs 37.3 months (0.757, 0.606–0.945, $p = 0.01$)
	Later line	MONARCH-1 [17]	II	Abema	6 months	19.7%	17.7 months

AI, aromatase inhibitor; CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4 and 6; HER2, human epidermal growth factor 2; HR, hormone receptor; ORR, objective response rate; mOS, median overall survival; mPFS, median progression-free survival; Palbo, palbociclib; Ribo, ribociclib; Abema, abemaciclib

*ORR: in patients with measurable disease at baseline

**MONALEESA-7 was the only trial enrolled only premenopausal women with HR+, HER2- ABC

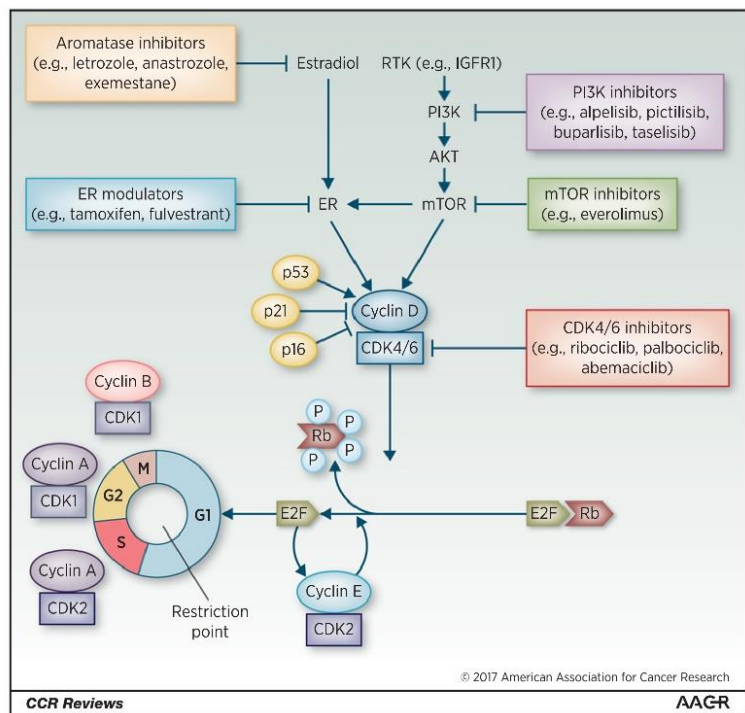
***AI: all AI in this table indicates non-steroidal AI (i.e., letrozole or anastrozole)

Ref.: Curr Oncol Rep. 2020 May 16;22(6):57.

機轉

The cell cycle is regulated by cyclins and checkpoints, with different cyclins (and cyclin–CDK combinations) and checkpoints acting at phase transition of the cell cycle. At the G1–S cell-cycle checkpoint, multiple mitogenic pathways, including ER and PI3K/AKT/mTOR, promote the synthesis of cyclin D, which associates with and activates CDK4/6.

Activated CDK4/6 phosphorylates the Rb protein to disrupt its sequestering interaction with E2F, releasing its transcription effect and allowing the expression of genes necessary for cell-cycle progression, including cyclin E. Cyclin E associates with CDK2, which further phosphorylates Rb, resulting in progression of the cell cycle past the restriction point and irreversible S-phase entry.

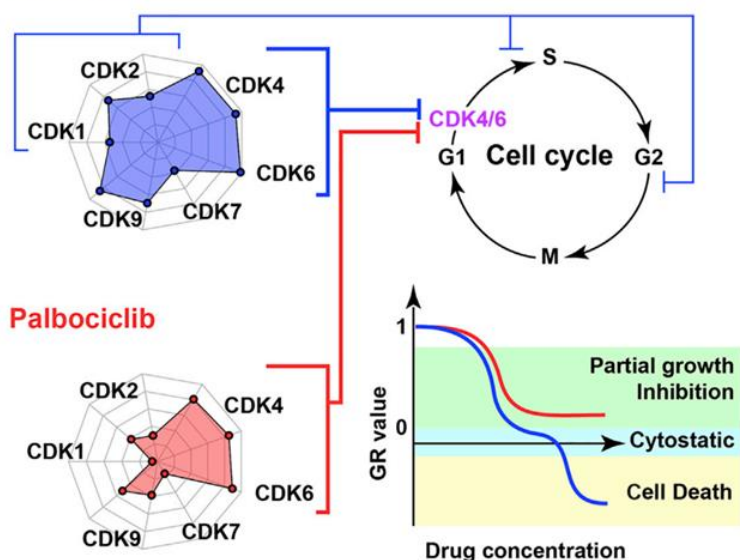


Additional cyclin–CDK complexes act at further cell-cycle checkpoints; cyclin A–CDK2 enables the S–G2 transition, and cyclin A–CDK1 and cyclin B–CDK1 facilitate the onset and progression of mitosis, respectively.

Selective inhibitors of CDK4/6 act directly on the cyclin D–CDK4/6–p16–Rb pathway to block cell-cycle progression. The pathway may also be impacted by inhibitors of other pathways acting upstream of CDK4/6, providing a rationale for dual inhibition.

Comparison of Clinical Grade CDK4/6 Inhibitors

Abemaciclib



The CDK4/6 inhibitors, palbociclib, ribociclib, and abemaciclib are breakthrough breast cancer therapies. Three approved CDK4/6 inhibitors have significantly different target spectra. Using in vitro multiomics profiling, abemaciclib alone targets additional CDKs at clinically relevant concentrations.

Secondary targets of abemaciclib include CDK1-cyclin B and CDK2-cyclin A/E complexes. Only abemaciclib induces G2 cell-cycle arrest and a pan-CDK transcriptional signature. Cell line, xenograft, and preliminary clinical data suggest that abemaciclib's polypharmacology may be therapeutically advantageous. Palbociclib-resistant and -adapted cells respond to abemaciclib but not ribociclib.

Abemaciclib has a substantially wider range of inhibitory activities than other CDK4/6 inhibitors, providing a rationale for treating patients with abemaciclib following disease progression on palbociclib or ribociclib.

Ref.

Clin Cancer Res . 2017 Jul 1;23(13):3251-3262.

Cell Chem Biol . 2019 Aug 15;26(8):1067-1080.e8.

藥師小叮嚀

1. 一日 2 次，可與食物一起服用或空腹。每天大約在同一時間服藥。整粒吞服，不可咀嚼、壓碎或切半後吞服。
2. 若服藥後嘔吐或漏服一劑藥物，請依照排定時間服用下劑藥物，不可一次吃雙倍藥量。
3. Abemaciclib具有中度至高度致吐性。建議使用止吐藥，以防止噁心嘔吐。
4. 服藥期間請勿食用葡萄柚/柚子相關產品。
5. Abemaciclib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。
6. 高脂肪、高卡路里飲食（800至1000大卡含有500至600大卡來自脂肪）增加藥物於體內的濃度。
7. 若您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。
8. 肺部血栓：喘、胸痛、呼吸困難、咳血。
9. 新的呼吸道症狀或呼吸道症狀惡化。
10. 肝毒性的徵兆或症狀。
11. 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。
12. 若您發現有頭痛、噁心、疲倦出現，請於下次回診時告知醫師。
13. 腹瀉時請按照醫師指示服用止瀉藥並補充水分的攝取，回診時須告知醫師。請參照「副作用症狀解釋與自我照護」中《腹瀉》的章節。
14. 請於服藥期間起至最後一次服藥後 3 週後，避孕與避免哺乳。
15. 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。
16. 臨床監測：全套血球計數、血小板（治療開始前、治療開始後前 2 個月每 2 週一次、之後的 2 個月每月一次，及當臨床需要時）、肝功能。