

▼イブランスカプセル・▼錠 [内]

【重要度】 【一般製剤名】 パルボシクリブ Palbociclib 【分類】 抗悪性腫瘍剤 [CDK 4/6 阻害剤]

【単位】 ▼25mg・▼125mg/cap・錠

【常用量】 ■ 「1日1回125mgを3週間連続、その後1週間休薬」を1サイクルとして投与を繰り返す(適宜25mg単位で減量するが最小75mg)

■エストロゲン受容体陽性、HER2陰性の患者に適用

【用法】 1日1回(カプセルは食後)

【透析患者への投与方法】 腎機能低下によりAUCは軽度増大するが常用量適用は可と思われる(Yu Y, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2020 PMID: 33037918)

【保存期CKD患者への投与方法】 AUCはCcr 90mL/min以上に比較して、Ccr 60~89mL/minで39%増大、Ccr 30~59mL/minで42%増大、Ccr <30mL/minで31%増大し、いずれも主として半減期延長による影響である(1)

【その他の報告】

腎機能低下によりAUCは軽度増大するが常用量適用は可と思われる(Yu Y, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2020 PMID: 33037918)

Ccrはみかけのクリアランスの共変量である(Royer B, et al: Pharmaceuticals (Basel) 2021 PMID: 33668400)

腎機能が低下と半減期延長はパラレルではないため腎機能別投与量は提示しにくい、PKデータからは腎障害時に蓄積率が上昇するため副作用発現に注意して適用する(5)

腎機能低下患者の半減期は真重投与とされる肝障害患者の半減期と同レベルに延長する[肝障害ではおそらく初回通過効果が低下してCmaxが増大する変化が顕著であるため真重投与](5)

【特徴】 サイクリン依存性キナーゼ(Cyclin Dependent Kinase: CDK) 4及び6に対して高い選択性を有する阻害剤で蛋白リン酸化を阻害して細胞周期の進行を停止させることにより腫瘍の増殖を抑制する。エストロゲン受容体(ER)陽性細胞に対して活性を示し、抗エストロゲン薬やアロマターゼ阻害薬併用による抗腫瘍効果の増強が認められたため、乳がん治療(手術不能又は再発)に適用される。

【主な副作用・毒性】 骨髄抑制、脱毛、皮膚障害、消化器症状、眼症状、感染症など

【安全性に関する情報】 好中球減少は薬物曝露量に依存し、nadir 21日後で可逆的(Sun W, et al: J Clin Pharmacol 2017 PMID: 28419480) MMKで好中球減少、口内炎が高頻度(Masuda N, et al: Cancer Sci 2018 PMID: 29345736) QT延長に関与しない(Durairaj C, et al: Anticancer Drugs 2018 PMID: 29360661) 好中球減少と関連するSNPsとしてABCB1、ERCC1(Iwata H, et al: Oncologist 2021 PMID: 33955129)

高度な好中球減少を抑制するための定常状態トラフとして100ng/mLを提案(Marouille AL, et al: Pharmaceuticals 2021 PMID: 34684001)

好中球数のnadirは24日(Courlet P, et al: Pharmaceuticals 2022 PMID: 35890213)

【吸収】 空腹時投与で吸収率が低下する可能性(1) $ka=0.41/hr$ (1) 食事によりAUCが増大するが、PKの個人差は逆に縮小するため、食後投与を推奨(Ruiz-Garcia A, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2017 PMID: 28204912) 食後投与の場合はPPI/H2Bとの併用は可(Sun W, et al: Clin Pharmacol Drug Dev 2017 PMID: 28430398) PPI併用はPFSに悪影響を及ぼしているかもしれない(Del Re M, et al: ESMO Open 2021 PMID: 34509802)

制酸剤使用はAUC低下するが毒性には関連していない(Leenhardt F, et al: Pharmaceuticals 2022 PMID: 35456675)

空腹時のPPI併用は、CL/Fを56%上昇(Courlet P, et al: Pharmaceuticals 2022 PMID: 35890213)

【F】 45.7% (1) 緑茶で低下(Paul D, et al: Biomed Chromatogr 2019 PMID: 30549069)

【tmax】 6hr (1)

【代謝】 主にCYP3A及び硫酸転移酵素(SULT) 2A1によって代謝(1) 主な代謝経路は酸化及び硫酸抱合で、アシル化及びグルクロン酸抱合はマイナー(1) 代謝物の活性は低い(Groenland SL, et al: Clin Pharmacokinet 2020 PMID: 33029704)

【排泄】 尿中回収率17.5%、未変化体として6.9% [po, 15日まで] (1)

【CL/F】 63.1L/hr [po] (1)

【t1/2】 23hr (1) 半減期27hr, 1日1回投与で蓄積率1.7(Xu B, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2021 PMID: 33835229)

【蛋白結合率】 85.3% (1)

【Vd】 1008L/man [iv] (1)

【分布】 P-gp/BCRPにより脳内移行が制限(de Gooijer MC, et al: Invest New Drugs 2015 PMID: 26123925, Parrish KE, et al: J Pharmacol Exp Ther 2015 PMID: 26354993)

【MW】 447.53

【透析性】 資料なし(1) 透析性は低いと思われる(5)

【OW係数】 $\log P=0.99$ [1-オクタノール水系, pH7.4] (1)

【薬物動態】 75~150mgまで線形動態(1) 年齢や体重はPKに関与していない(1) PK/PDの関連性は不明確(Groenland SL, et al: Clin Pharmacokinet 2020 PMID: 33029704)

重篤な好中球減少の発生抑制のためトラフモニターが有用である可能性(Leenhardt F, et al: Pharmaceuticals 2022 PMID: 35456675)

【相互作用】 CYP3Aを弱く阻害する(1) 肝OCT1を阻害する可能性(1) CYP3A阻害剤および誘導剤との併用注意(1) 中等度CYP3A阻害剤[ベラパミル, ジルチアゼム]によりAUC1.4倍と推定(Yu Y, et al: J Clin Pharmacol 2017 PMID: 27402157) CYP3A4阻害の影響によりシクロスポリン血中濃度が上昇(Momper JD, et al: J Pharm Pract 2020 PMID: 31248333) エリスロマイシン併用時にはAUCが43%上昇するため75mgに減量(Molenaar-Kuijsten L, et al: Clin Pharmacol Ther

2022 PMID: 34674222)

【肝障害患者への投与方法】 重度の肝機能障害患者では血中濃度が上昇するため減量考慮 (1)

【妊婦・授乳婦への投薬】 妊婦・授乳婦に禁忌 (1)

【主な臨床報告】 乳がん P1 でレトロゾール併用にて 125mg/日を提案 (Tamura K, et al: Cancer Sci 2016 PMID: 26991823)

P2 で ER 陽性/HER2 陰性例に 125mg3 週クールの治療の検証 (Masuda N, et al: Cancer Sci 2018 PMID: 29345736)

減量適用でも PFS に影響していない (Zheng J, et al: Target Oncol 2021 PMID: 33211314)

【更新日】 20220820

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。