

# 新光藥訊

## 新藥介紹

### Crizotinib(Xalkori®)

邱梅芳 黃美智

#### 一、前言

根據行政院衛生福利部的最新資料統計顯示，2012年國人主要死因的第一名是惡性腫瘤(28.4%)，而在惡性腫瘤中首位是氣管、支氣管和肺癌(19.7%)。根據美國國家癌症資訊網(NCCN)可將肺癌分為小細胞肺癌(SCLC)和非小細胞肺癌(NSCLC)，在所有的肺癌中非小細胞肺癌病患佔了80%左右。目前對於肺癌病患的治療方式有手術治療、放射線治療、化學治療，在化學治療當中近年來最熱門的可以說是標靶治療(Target therapy)了，利用癌細胞與不同致癌基因

103年08月第130期

**本院ADR通報專線  
#2165 或 線上通報**

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

的特異性提供「個人化治療」，可以專一性殺死癌細胞並且對正常細胞較不造成傷害。標靶藥物作用機轉可以分為三種：抑制血管新生、阻斷癌細胞訊息傳遞、針對細胞表面抗原的標靶治療，本篇所介紹的藥物Crizotinib是屬於阻斷癌細胞訊息傳遞的標靶治療藥物。

## 本期要目

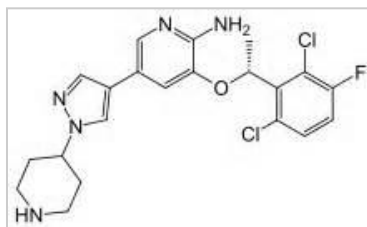
新藥介紹Crizotinib(Xalkori®)	邱梅芳藥師 P1
新機轉口服降血糖藥SGLT2 inhibitor- Canagliflozin	江文心藥師 P6
非小細胞肺癌標靶新藥Afatinib	劉人璋藥師 P12
新光吳火獅紀念醫院103年6、7月藥品異動總覽	編輯室 P16
藥物不良反應相關公告	編輯室 P18

#### 二、作用機轉

在2007年有文獻發表，在非小細胞肺癌病患中，發現了一個新型的轉位基因突變，以及其轉譯之融合蛋白<sup>1</sup>。此轉位基因隨後鑑定為間變性淋巴瘤激酶(Anaplastic lymphoma kinase；ALK)基因以及棘皮動物微管結合蛋白4 (Echinoderm microtubule-associated protein-like 4；EML4)基因轉位組合而來。

由於文獻已有報導間變性淋巴瘤激酶(ALK)的異常表現與異生性大細胞淋巴瘤(Anaplastic large cell lymphoma; ALCL)、神經母細胞瘤(Neuromblastoma)以及非小細胞肺癌有很強的關聯性，因此有許多的研究發展ALK抑制劑成為新的抗癌藥物<sup>2</sup>。Crizotinib的結構式(圖1)，是一種針對ALK receptor tyrosine kinase的選擇性小分子抑制劑，抑制異常ALK基因所產生的融合蛋

白(EML4-ALK)，可達到抑制癌細胞存活與分化的效果。



(圖1) Crizotinib的結構式

### 三、適應症

衛生署核准的適應症為曾接受一種含鉑化療處方之ALK陽性的晚期非小細胞肺癌患者。治療前須經衛生署核准之檢驗方

式測得ALK陽性，檢驗方法為ALK基因螢光原位雜交分析(ALK FISH)。

### 四、治療劑量與調整

口服250mg一天二次連續服用，可與食物併服也可不與食物併服，膠囊應以白開水整粒吞服，不可壓碎、溶解或打開，治療應持續至病情惡化或出現無法接受的反應毒性為止。空腹口服單一劑量後到達血中尖峰濃度中位數時間為4~6小時，在每日二次服藥的情況下15天內能達到穩定狀態。在劑量調整方面，關於血液學毒性反應(不包含淋巴球減少症)：CTCAE分級(美國國家癌症研究院NCI不良事件常用術語標準)為第3級時暫停給藥直至恢復到≤第2級再以相同劑量方式給藥；為第4級時暫停給藥至恢復到≤第2級再以200mg一天二次給藥，若是又再度復發到第4級則必須永久停藥。關於非血液學毒性反應：

第3或4級ALT、AST升高合併≤第1級的總膽紅素升高或第3級QTc間期延長均須暫停給藥至恢復到≤第1級或基礎狀態再以200mg一天二次開始給藥，若是又再度復發到第3、4級則必須永久停藥；第2、3或4級的ALT、AST升高合併第2、3或4級的總膽紅素升高(未出現膽汁鬱滯或紅血球溶解的現象)、任何等級肺部發炎、第4級QTc間期延長，若出現其中一個現象均必須永久停藥。對於輕度或中度腎功能不全的病患不建議調整起始劑量，重度腎功能不全、老年人、兒童並沒有這方面的數據可以參考<sup>3</sup>。

## 五、不良反應與注意事項

常見的任何等級不良反應為視覺障礙(55~62%)、噁心(51~55%)、腹瀉(43~60%)、嘔吐(40~47%)、水腫(28~39%)、便秘(27~42%)、心搏徐緩(5~11%)。常見的第3或4級不良反應為ALT升高(5~17%)與嗜中性白血球減少症(5~12%)，肺部發炎

(Pneumonitis)、間質性肺疾病(Interstitial lung disease)與QTc間期延長(可能會導致心室性心搏過速，例如：Torsades de Pointes或猝死風險提高)較少發生但可能為嚴重的不良反應<sup>3,4,5</sup>。

## 六、藥物交互作用與禁忌症

Crizotinib與強效的CYP3A抑制劑(例如：Atazanavir、Indinavir、Nelfinavir、Itraconazole、Ketoconazole、Clarithromycin...等)、葡萄柚或葡萄柚汁併服會提高Crizotinib的血漿濃度，而與強效的CYP3A誘導劑(例如：Rifampicin)併服會減少Crizotinib的血漿濃度。Crizotinib會造成QTc間期延長，所以若要併用也會延長QTc間期或會誘發Torsades de Pointes藥物，例如Quinidine、Disopyramide、Sotalol、Amiodarone、Moxifloxacin要慎重考慮，

必須併服的話應監測QTc間期。Crizotinib也會造成心搏徐緩，若要併用Verapamil、Diltiazem、Digoxin、 $\beta$ -adrenergic blocker要注意心跳會變得更慢。禁忌症方面對Crizotinib或其賦形劑過敏的病患禁用，在臨床試驗中曾有低於1%病患使用Crizotinib後發生藥物引發肝毒性致死案例，亦有低於1%病患同時產生ALT超過正常值3倍、總膽紅素超過正常值2倍的情況，所以Crizotinib不建議使用於嚴重肝功能不全者<sup>3</sup>。

## 七、臨床研究

在一項多中心、跨國、隨機分組的開放性第3期研究(Profile 1007)中，自2010年2月到2012年2月間，比較Crizotinib(250mg 每天口服二次)與標準化學療法(Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>或 Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>)，在延長347名第IIIB/IV期ALK陽性、且先前接受過以cisplatin為基礎的療程之非小細胞肺癌病患的無惡化存活時間

(PFS)方面的效果，結果顯示Crizotinib組的無惡化存活時間中位數為7.7個月(95%CI：6.0~8.8個月)、化學治療組為3個月(95%CI：2.6~4.3個月)(p<0.001)；Crizotinib組的客觀反應率(ORR)為65%(95%CI：58~72%)、化學治療組為20%(95%CI：14~26%)(p<0.001)；Crizotinib組的療效反應持續時間(DR)中

位數為36.0週(95%CI：29.1~43.63週)、化學治療組為24.4週(95%CI：15.0~36.0週)，由此數據可看出Crizotinib的確比傳統化學治療更能延長ALK陽性晚期非小細胞肺癌病患的存活時間<sup>3</sup>。此外，還有關於Crizotinib抗藥性方面的研究，研究指出有些非小細胞肺癌病患使用Crizotinib標靶藥物治療的一年內產生抗藥性(Acquired resistance)，原因是ALK融合基因(EML4-ALK)在使用Crizotinib治療後發生了突變<sup>7</sup>。

Crizotinib產生抗藥性目前知道有三種機轉：第一種是腫瘤細胞EML4-ALK的tyrosine kinase產生兩個第二次突變(C1156Y、L1196M)影響到癌細胞與Crizotinib的結合<sup>7</sup>，第二種是EML4-ALK產生了基因放大，使得要有更高濃度的Crizotinib才能發揮抑制作用，第三種是癌細胞產生訊號傳遞的繞行路線例如產生了EGFR、c-KIT活化，還有其他不明的機轉尚未被發現。

## 八、結論

早期肺癌的病患可以選擇手術治療，但對於晚期肺癌的病患常以化學治療控制癌細胞生長，其中ALK基因融合約佔非小細胞肺癌病患的3~5%，ALK基因融合傾向發生在較年輕、不抽菸、腺癌細胞形態、更晚期的非小細胞肺癌病患身上<sup>8</sup>，所以對於晚期非小細胞肺癌的病患可以做基因檢測，若確定為ALK陽性後再給予Crizotinib

做標靶治療，可以得到良好的治療效果<sup>3</sup>。治療肺癌的標靶藥物從早期Gefitinib、Erlotinib(檢測EGFR)到現在的Crizotinib(檢測ALK)也才相隔幾年，相信不久的將來會有更多「個人化治療」的肺癌標靶藥物出現<sup>6</sup>，造福晚期非小細胞肺癌的病患，延長病患的生命與改善生活品質。

## 九、參考資料

1. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448: 561-566, 2007.
2. (J. Cancer Res. Pract.) 27(4),143-156, 2011.
3. Xalkori® 仿單
4. Crizotinib—Lexicomp
5. Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
6. Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer ,*N Engl J Med* 2014; 370:1189-1197
7. EML4-ALK Mutations in Lung Cancer That Confer Resistance to ALK Inhibitors. *N Engl J Med* 2010;323:1734-9
8. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23(suppl 7): vii56-vii64.