



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：璩大成
主編：吳淑娟
總編輯：鮑俊蓓
執行編輯：葉馨智、吳宗修
地址：臺北市大同區鄭州路 145 號
電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日
111 年 05 月第 206 期

本期專題

1. Fluorouracil 引起蛇紋狀色素沉澱之案例報告
2. 人類表皮生長因子受體 2 (HER2) 陽性乳癌治療新藥介紹：
Neratinib

Fluorouracil 引起蛇紋狀色素沉澱之案例報告

撰稿：楊皓琨藥師；校稿：林勵之總藥師、李美珊主任

壹、前言

藥物不良反應通報 (adverse drug reactions report, ADR report) 為藥品上市後，藥物安全監視系統中重要機制。藥品不良反應定義：在一般用以預防、診斷、治療疾病或改善生理功能之藥品劑量下，使用藥品所產生之有害的、非蓄意的個別反應且用藥與不良反應之間具最低之合理相關性 (如無法排除相關性)，即可認定為藥品不良反應¹。

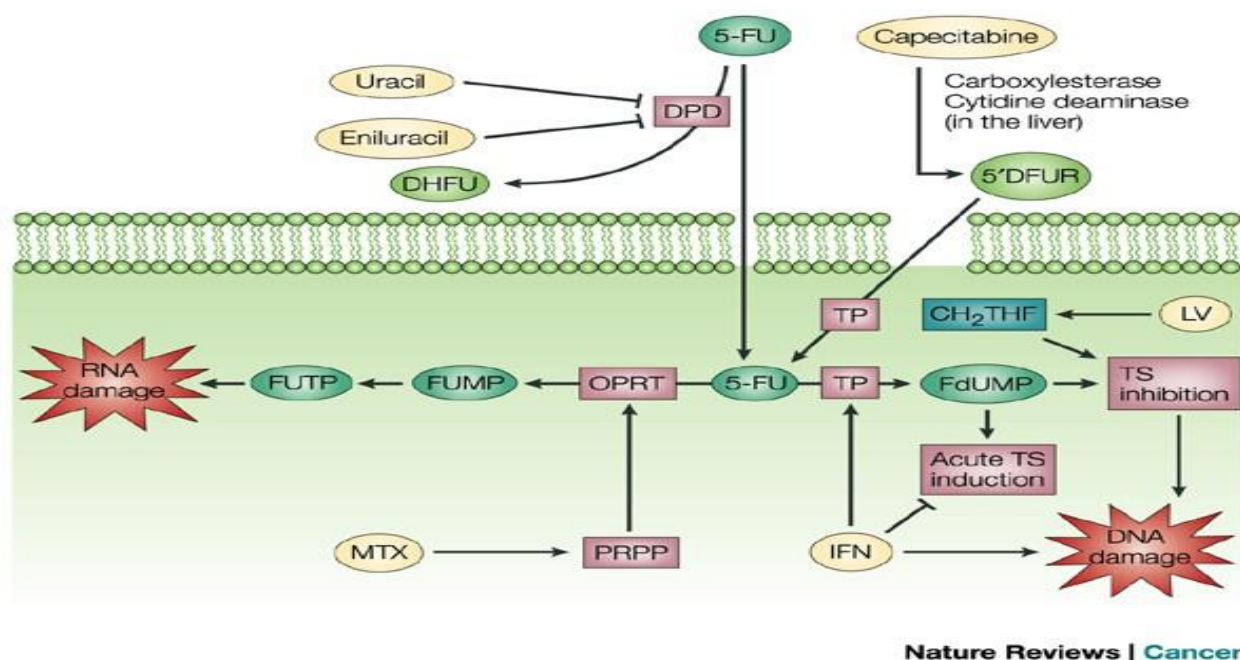
藥物不良反應大致上可分成 type A reactions 和 type B reactions。此次探討的 ADR 案例，為使用 fluorouracil 做為胃癌治療藥品，疑似引發蛇紋狀色素沉澱藥物不良反應。

貳、Fluorouracil (5-FU) 藥物介紹

Fluorouracil 是一種抗腫瘤抗代謝物；為一種 fluorinated pyrimidine，其結構與 uracil 相似。主要作用機轉係與酵素 thymidylate synthase 結合並抑制其作用，使 thymidylate 無法合成，因此干擾 DNA 的合成；並且會藉由阻斷 uracil phosphatase，干擾 RNA 四種鹼基之一的 uracil，引起癌細胞成長失衡和死亡。如果同時給予 leucovorin，它會與 5-FU 以及 thymidylate synthase

結合成一穩定的複合體，增加 5-FU 抑制 thymidylate synthase 的效果。其適應症為：消化道癌（如胃癌、直腸癌、結腸癌）、肺癌、乳癌病狀之緩解²。

有關 5-FU 治療胃癌，初始劑量為每天 12 mg/kg IV，持續 4 天；如果耐受，則在第 6、8、10、12 天每天 6 mg/kg IV（最大劑量 800 mg/天）；如果耐受，之後每 30 天重複一個療程；若在初始療程出現毒性症狀，則在症狀改善後以 10~15 mg/kg/week 給予維持治療（最大劑量 1 g/週）。Fluorouracil 可用 0.9% N.S 或 D5W 稀釋，稀釋後可於室溫 25°C 以下貯存 72 小時，應避免陽光照射。5-FU 約 80 % 會在肝臟被 DPD（dihydropyrimidine dehydrogenase）分解，僅有少部分能進入癌細胞發揮作用；因 leucovorin 進入細胞內後能轉換成 CH₂THF 讓活性代謝物 FdUMP 與 TS 緊密結合，故 5-FU 併用 leucovorin 可提高其抗癌效果（圖一）³。



圖一、Leucovorin 與 fluorouracil 的協同作用機轉

5-FU 於腫瘤細胞中其活性代謝產物濃度通常會比相鄰或正常細胞組織高；其平均半衰期約 8~20 分鐘，大約有 20 % 原型藥物經由腎臟排除，其餘大部分藥物則經由肝臟代謝；在肝腎功能劑量調整部分未有明確指示，僅建議血液透析患者於血液透析後給予標準劑量的 50%，而 bilirubin > 5 mg/dL 的患者則避免使用 5-FU。5-FU 常見的不良反應有：骨髓抑制、口腔黏膜改變、食道炎、腹瀉、食慾減退、噁心嘔吐、落髮、皮膚炎、心臟毒性、靜脈炎、色素沉澱（色素沉澱以形態區可分為蛇紋狀與網狀色素沉澱）等，建議藉由延長給藥時間（持續輸注四小時以上）降低副作用發生率。如患者服用過量 fluorouracil 尚無已知的解毒療法，應監測其 CBC 數值至少 4 週。如有異常狀況發生，應採用適當支持性療法⁴。

參、蛇紋狀色素沉澱症（Serpentine Supravenous Hyperpigmentation）

文獻指出，使用 5-FU 後造成蛇紋狀色素沉澱發生率大約為 2~5%，疾病症狀主要出現在藥品輸注部位附近的靜脈網絡，例如：前臂，也有出現在腳部或背部其他遠端部位的案例。其致病機轉目前尚不明確，有文獻推測是藥品細胞毒性影響基底角質細胞與黑色素細胞，導致藥品少量滲漏而使內皮細胞壞死所致。而而蛇紋狀色素沉澱一般不會伴隨疼痛或搔癢等其

他不適症狀，故不需立即停藥，若有近一步症狀再給予支持性療法即可^{5,6}。

肆、藥物不良反應評估及案例報告

本案例為 73 歲，體重 52 公斤之男性，診斷為胃部惡性腫瘤，於 107 年 2 月 23 日入院開始接受化療療程，醫師設定的治療計畫為使用 fluorouracil 五天療程 (Day1~Day5)，每 28 天進行一個循環，預計施打六個循環。化療療程中病患肝腎功能檢驗數據皆在正常範圍，無須進行劑量調整，化療藥品包括：leucovorin 310 mg、fluorouracil 620 mg (病人 BSA 1.52)、N.S 0.9%，使用劑量合理，共進行五天療程。

5-FU 輸注時間設定為輸注 6 小時，輸注期間並無出現外滲之現象。4/23 為第三次療程第一天，原本於右手進行藥品輸注，在 4/24 發現右手靜脈血管出現顏色變深及腫脹的狀況，初步判斷為靜脈炎，立即建議改由左手進行輸注，後經持續追蹤右手血管靜脈炎狀況，因無進一步紅熱腫痛以及發燒現象，並觀察其靜脈狀況，加之所施打藥品為 5-FU/leucovorin，藥師與主治醫師討論，因其並無紅腫熱痛等與靜脈炎相關之症狀，故推斷應不是靜脈炎現象，而是蛇紋狀色素沉澱症 (serpentine supravenuous hyperpigmentation) (圖二)。5/21 進行化療第四次療程，由左手進行藥品輸注，此時觀察其右手蛇紋狀色素沉澱症狀已減輕，血管顏色逐漸恢復正常，而左手進行藥品輸注狀況良好，血管並無變黑現象，後續再持續追蹤。



圖二、疑似 fluorouracil 引起蛇紋狀色素沉澱

本案例藥物不良反應事件其用藥單純，在不良反應發生期間，僅使用 fluorouracil 及 leucovorin，因沒有相關文獻或案例報導指出 leucovorin 會引起蛇紋狀色素沉澱之相關副作用，故初步排除 leucovorin 之可能性。推測此藥物不良反應由 fluorouracil 所引起，經由相關參考文獻及 Naranjo causality scale 評估 (表一) 結果得分為 8 分 (極有可能)，其中評估表第四點「再次服用此藥，同樣的不良反應是否再度發生？」因為此病患共接受六次療程，而第三次療程中右手出現色素沉澱後改由左手輸注藥品，在第四次療程時右手色素沉澱現在已有改善，但第五次療程時左手亦出現色素沉澱現象，故在本評估中給予 +2 評分，因此佐證前述之推測此一藥物不良反應是由 fluorouracil 引起。另根據 WHO-UMC Score 評估結果 (表二)，判斷

因 fluorouracil 導致此次不良反應為「極有可能」。

表一、Fluorouracil 引起蛇紋狀色素沉澱之案例 Naranjo causality scale 評估表

	評估問題	是	否	不知	得分
1	關於此種不良反應，以前是否有確定之研究報告？	+1	0	0	+1
2	此種不良反應是否發生於服藥之後？	+2	-1	0	+2
3	當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	+1	0	0	+1
4	再次服用此藥，同樣的不良反應是否再度發生？	+2	-1	0	+2
5	有沒有其他原因（此藥除外）可以引起同樣之不良反應？	-1	+2	0	+2
6	當給予安慰劑時，此項不良反應是否也會再度發生？	-1	+1	0	0
7	此種藥物之血中濃度是否達到中毒劑量？	+1	0	0	0
8	藥物劑量與病人的不良反應程度是否成正向關係？	+1	0	0	0
9	病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	+1	0	0	0
10	此項不良反應是否有任何的客觀證據可證實？	+1	0	0	0
總分		8			
總分：≥ 9 分，可能性極高（確定）； 5-8 分，極有可能； 1-4 分，可能； ≤ 0 分，可能性低（存疑）					

表二、Fluorouracil 引起蛇紋狀色素沉澱之案例 WHO-UMC Score 評估表

懷疑藥物：fluorouracil		
評估問題:	編號	是 否
此通報反應與藥物的使用有可信的時序性。	A1	V
此通報反應與藥物的使用有合理的時序性。	A2	
此通報反應與藥物的使用在時序上不太合理(但並非不可能)。	A3	
此通報反應無法合理以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B1	
此通報反應不太可能以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B2	V
此通報反應亦能以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B3	
病人本身的疾病或併用的藥物(化學物質)能更合理的解釋此通報事件。	B4	
停藥後的反應在藥理或病理上有可信的依據。	C1	

可合理解釋停藥後之臨床反應。	C2	V
缺乏停藥後該反應變化的相關資訊，或停藥後該反應的變化不明確。	C3	
此通報反應須呈現明確之藥理現象或疾病狀態。	D	V
再投藥即出現類似之反應。	E	V
此通報反應還需更多必要的資料以作適當評估， 或還有其他資料仍在審查當中	F	
此通報反應因資訊不充分或矛盾而無法評估。	G1	
無法獲得進一步資料或得到證實而無法評估。	G2	
根據以上評估，判斷因 fluorouracil 導致此次不良反應為「極有可能」。		

伍、結語

蛇紋狀色素沉澱為施打 5-FU 較少見之不良反應，其致病機轉與預防方法尚不明確，雖然產生此副作用，但病患並無明顯不適症狀，參考其他文獻與案例資料，亦指出此副作用並無立即性危險，通常於療程結束後便會自行慢慢恢復，故通常不需給予藥品治療，但仍需更進一步研究，並衛教病患此副作用會隨時間逐漸恢復，請密切注意自身狀況，如有不適請盡快向醫療人員反應，並按照症狀給予支持性治療。

本案例於第三次入院給藥出現蛇紋狀色素沉澱後，立即更改注射部位；後續追蹤此病患，於第四次入院進行化療療程時，觀察原注射部位已逐漸復原。

陸、參考文獻

- 財團法人藥害救濟基金會。藥物不良反應通報表填寫指引第三版 2020.09。Available at <https://www.tdrf.org.tw/wp-content/uploads/2020/10/2-%E8%97%A5%E5%93%81%E4%B8%8D%E8%89%AF%E5%8F%8D%E6%87%89%E9%80%9A%E5%A0%B1%E8%A1%A8%E5%A1%AB%E5%AF%AB%E6%8C%87%E5%BC%95.pdf> Assessed 03/2022
- Micromedex : Fluorouracil. Available at <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#> Assessed 03/2022
- Daniel BL, D. PH, Patrick GJ. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies Nature Reviews Cancer. Nat Rev Cancer. 2003; 3(5):330-8. doi: 10.1038/nrc1074.
- UpToDate : Fluorouracil. Available at https://www.uptodate.com/contents/fluorouracil-systemic-drug-information?search=Fluorouracil&source=panel_search_result&selectedTitle=1~146&usage_type=panel&display_rank=1&showDrugLabel=true#F50991160 Assessed 03/2022

5. Chan CC, Lin SJ. Serpentine Supravenous Hyperpigmentation. *N Engl J Med.* 2010; 363:e8.
6. Chen GY, Lee JY, Chen WC. Sclerotic and retracted supravenous hyperpigmentation associated with combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Br J Dermatol.* 2005; 152: 1383–1385.

人類表皮生長因子受體 2 (HER2) 陽性乳癌治療新藥介紹：Neratinib

撰稿：林若雯藥師；校稿：方喬玲主任

壹、前言

依據衛生福利部死因統計及國民健康署癌症登記資料顯示，乳癌為我國婦女發生率第 1 位之癌症，每年有逾萬位婦女罹患乳癌，逾 2,000 名婦女死於乳癌¹。人類表皮生長因子受體 2 (HER2) 陽性乳癌約佔總體乳癌案例的 15~20%，此類型腫瘤生長趨勢較快、發生轉移的可能性更高，使用單株抗體輔助治療仍有高達 20% 的病患再次復發²。Neratinib 為口服的小分子標靶治療藥物，可用於早期 HER2 陽性乳癌患者接受單株抗體 trastuzumab 輔助治療後，接續使用一年作為強化輔助治療；亦可與 capecitabine 合併用於晚期或轉移性 HER2 陽性乳癌，提供病患更多治療選擇。

貳、機轉與適應症

一、機轉

Neratinib 是一種激酶抑制劑 (kinase inhibitor)，可阻斷 HER2、HER4、表皮生長因子受體 (EGFR)，降低 EGFR 與 HER2 自磷酸化、下游的 MAPK 與 AKT 訊息傳遞路徑，對表現 EGFR 和/或 HER2 的癌細胞株達到抑制生長的效果³。

二、適應症

(一) 早期乳癌的強化輔助性治療

為單一療法，適用於 HER2 陽性之早期乳癌成人病患，作為在含 trastuzumab 輔助性療法之後的強化輔助性治療。

(二) 晚期或轉移性乳癌

Neratinib 與 capecitabine 合併療法，適用於曾經接受兩種以上抗 HER2 療程治療轉移性乳癌之晚期或轉移性 HER2 陽性乳癌成人病患^{4,5}。

三、用法用量

(一) 早期乳癌的強化輔助性治療

每日一次，口服 240 mg，隨餐服用，持續治療直至疾病復發或為期最長 1 年。

(二) 晚期或轉移性乳癌

21 天為一週期，於第 1~21 天，每日一次，口服 240 mg，隨餐服用；並在第 1~14 天合併口服 capecitabine (750 mg/m²，每日兩次)，直到疾病惡化或出現不可接受的毒性。

(三) Neratinib 治療期間需搭配 loperamide 預防腹瀉

使用 neratinib 腹瀉比例很高，於最初 56 天治療期間給予預防腹瀉之治療，且隨第一劑 neratinib 展開治療。第 56 天後，逐漸調整 loperamide 劑量至每日排便 1 至 2 次(如表一)^{4,5,6}。

表一、Neratinib 治療期間 loperamide 用於預防腹瀉治療

Neratinib 治療時間	Loperamide 劑量及頻次
第 1 至 2 週 (第 1 至 14 天)	4 mg, 每日三次
第 3 至 8 週 (第 15 至 56 天)	4 mg, 每日兩次
第 9 至 52 週 (第 57 至 365 天)	4 mg, 視需要 (不超過每日 16 mg); 調整劑量, 以達到每日 1-2 次排便

四、劑量調整

(一) 依不良反應調整 neratinib 使用劑量

依據個人安全性與耐受性須調整 neratinib 使用劑量, 部分不良反應的處置可能需要中斷用藥或調降 neratinib 劑量 (如表二至表四)。對於不良反應未能恢復至 CTCAE 分級第 0 至 1 級或基準值的病人、因毒性導致治療延遲>3 週的病人、或無法耐受每日 120 mg 的病人, 應停止治療^{4,5,6}。

表二、因不良反應而調整 neratinib 之劑量 (neratinib 單一療法)

劑量等級	Neratinib 劑量
建議起始劑量	每日 240mg
第一次調降劑量	每日 200mg
第二次調降劑量	每日 160mg
第三次調降劑量	每日 120mg

表三、因不良反應而調整 neratinib 之劑量 (neratinib 與 capecitabine 合併療法)

劑量等級	Neratinib 劑量
建議起始劑量	每日 240mg
第一次調降劑量	每日 160mg
第二次調降劑量	每日 120mg

表四、Neratinib 劑量調整與處置 (一般毒性†)

毒性嚴重程度*	處置
CTCAE 分級第 3 級	暫停治療直到停止治療後 3 週內恢復至≤第 1 級或基準值。接著以下一個較低的劑量恢復治療 (表二)
CTCAE 分級第 4 級	永久停止 neratinib 治療

†腹瀉與肝毒性的處置如表五至表七

*依常見不良事件評價標準 (CTCAE) 第 4.0 版

(二) 因腹瀉而調整劑量

處置腹瀉可能需要使用止瀉藥、改變飲食、補充液體和電解質、並視臨床需要適當調整 Neratinib 劑量 (表五、表六)^{4,5,6}。

表五、因腹瀉而調整 neratinib 之劑量 (neratinib 單一療法)

腹瀉嚴重程度	處置
<ul style="list-style-type: none"> ■ CTCAE 分級第 1 級腹瀉[相較基準值每天增加<4 次排便] ■ CTCAE 分級第 2 級腹瀉[相較基準值每天增加 4 至 6 次排便]，持續 ≤5 天 ■ CTCAE 分級第 3 級腹瀉[相較基準值每天增加≥7 次排便；出現需住院治療的腹瀉；日常生活自我照護能力受限]，持續≤2 天 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調整止瀉治療 ■ 調整飲食 ■ 應維持約 2 L 的液體攝取量以避免脫水 ■ 一旦事件緩解至≤第 1 級或基準值，後續每次 neratinib 投藥須合併使用 loperamide 4 mg。
<ul style="list-style-type: none"> ■ 具有併發特徵（脫水、發燒、低血壓、腎衰竭或者第 3 或 4 級嗜中性白血球減少症）的任何等級 ■ 儘管已接受最適醫學療法的治療，CTCAE 分級第 2 級腹瀉持續 5 天以上 ■ 儘管已接受最適醫學療法的治療，CTCAE 分級第 3 級腹瀉持續 2 天以上 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 中斷治療 ■ 調整飲食 ■ 應維持約 2 L 的液體攝取量以避免脫水 ■ 若腹瀉於 1 週以內緩解至 CTCAE 分級第 0 至 1 級，則以相同劑量繼續 neratinib 治療 ■ 若腹瀉持續超過 1 週才緩解至 CTCAE 分級第 0 至 1 級，則降低劑量繼續 neratinib 治療(請參閱表二) ■ 一旦事件緩解至 ≤ 第 1 級或基準值，後續每次 neratinib 投藥須合併使用 loperamide 4 mg
<ul style="list-style-type: none"> ■ CTCAE 分級第 4 級腹瀉[危及生命；出現須緊急介入治療的表徵] 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永久停止 neratinib 治療
<ul style="list-style-type: none"> ■ 在每天 120 mg 的 neratinib 劑量時，腹瀉復發至 CTCAE 分級第 2 級以上 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永久停止 neratinib 治療

表六、因腹瀉而調整 neratinib 與 capecitabine 之劑量 (neratinib 與 capecitabine 合併療法)

腹瀉嚴重程度	處置
<ul style="list-style-type: none"> ■ CTCAE 分級第 1 級腹瀉[相較基準值每天增加<4 次排便] ■ CTCAE 分級第 2 級腹瀉[相較基準值每天增加 4 至 6 次排便]，持續 ≤5 天 ■ CTCAE 分級第 3 級腹瀉[相較基準值每天增加≥7 次排便；出現需住院 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調整止瀉治療 ■ 持續使用全劑量的 neratinib 和 capecitabine ■ 調整飲食 ■ 每天應維持約 2L 的液體攝取量以避免脫水 ■ 一旦事件緩解至≤第 1 級或基準

腹瀉嚴重程度	處置
治療的腹瀉；日常生活自我照護能力受限]，持續 ≤2 天	值，後續每次 neratinib 投藥須合併使用 loperamide 4 mg
<ul style="list-style-type: none"> ■ 持續且無法耐受的 CTCAE 分級第 2 級腹瀉，持續> 5 天 ■ CTCAE 分級第 3 級腹瀉持續>2 天 ■ CTCAE 分級第 4 級腹瀉[危及生命；出現須緊急介入治療的表徵] 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調整止瀉治療 ■ 暫停治療，直到恢復至≤第 1 級或基準值 ■ 調整飲食 ■ 需要時，應維持每天約 2 L 的液體攝入量（靜脈輸注） ■ 若於停止治療後： <ol style="list-style-type: none"> 1. ≤1 週內恢復，則可恢復使用相同劑量的 neratinib 和 capecitabine 2. 1-3 週內恢復，需將 neratinib 劑量降低至 160 mg，並維持相同劑量的 capecitabine ■ 若再次發生腹瀉，而 neratinib 劑量未曾降低，則將劑量降低至 160 mg（維持相同劑量的 capecitabine）。若已降低 neratinib 的劑量，則降低 capecitabine 的劑量至 550 mg/m²，每日兩次 ■ 若發生後續事件，則以輪替的方式降低 neratinib 或 capecitabine 的劑量至下一個劑量等級（例如，若先前已降低 neratinib 的劑量，則調降 capecitabine 的劑量至 375 mg/m²，每日兩次；若先前已降低 capecitabine 的劑量，則調降 neratinib 的劑量至 120 mg） ■ 一旦事件緩解至≤第 1 級或基準值，後續每次 neratinib 投藥須合併使用 loperamide 4 mg

（三）因肝功能不全而調整 neratinib 劑量

重度肝功能不全（Child Pugh C）的病人須降低 neratinib 的起始劑量至 80 mg。輕度至中度肝功能不全（Child Pugh A 或 B）無需調整劑量⁵。

（四）因肝毒性而調整 neratinib 劑量

發生≥第 3 級腹瀉需要靜脈（IV）輸注液體治療或出現肝毒性之任何徵兆或症狀（如：疲倦惡化、噁心、嘔吐、右上腹疼痛或壓痛、發燒、皮疹或嗜酸性白血球增多症）的

病人，應評估其肝功能檢測值是否有變化。肝毒性評估時也應收集 fractionated bilirubin and prothrombin time。neratinib 的劑量調整如表七所示^{4,5}。

表七、因肝毒性而調整劑量

肝毒性嚴重程度	處置
<ul style="list-style-type: none"> ■ Grade 3 ALT or AST (> 5 至 20 倍正常值上限[ULN]) 或 ■ Grade 3 bilirubin(> 3 至 10 倍 ULN) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停治療直到恢復至≤第 1 級 ■ 評估其他因素 ■ 若 3 週內恢復至≤第 1 級，則以下一個較低劑量恢復治療。若降低一次劑量後再次發生 Grade 3 ALT or AST，或 bilirubin 升高，則須永久停止 neratinib 治療
<ul style="list-style-type: none"> ■ Grade 4 ALT or AST(>20 倍 ULN) 或 ■ Grade 4 bilirubin (>10 倍 ULN) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永久停止 neratinib 治療 ■ 評估其他因素

參、藥物動力學

Neratinib 主要在肝臟中由 CYP3A4 代謝，少部分由 flavin-containing monooxygenase (FMO) 代謝。Neratinib 主要經由糞便排泄 (97.1%)，而尿液排泄佔 1.13%。Neratinib 的排除半衰期約為 7 至 17 小時。Neratinib 原型藥物與主要活性人體代謝物 M3、M6 與 M7 於口服投藥後 2 至 8 小時之間達到 Tmax。不同餐點形式會影響 neratinib 的吸收，使用標準早餐 (相當於 50% 碳水化合物，35% 脂肪，15% 蛋白質) 分別使 Cmax 與 AUC 升高 20% 和 10%，而使用高脂餐分別使 Cmax 與 AUC 升高 70% 和 120%，建議隨餐服用 neratinib，但是不鼓勵吃高脂餐增加其吸收量，正常飲食即可。Neratinib 的血漿蛋白質結合率高於 99%，主要與血清白蛋白和 α -1 酸性糖蛋白結合^{5,6}。

肆、藥物交互作用

- 一、輕度及中度肝功能病人 (Child-Pugh Class A or B) 無須調整劑量；而重度肝功能不全病人 (Child-Pugh Class C) 因資料不全不建議使用。降胃酸藥物 neratinib 與 h2-receptor blockers 或 proton pump inhibitors 併用可能減少 neratinib 的溶解度、吸收和全身曝藥量。
- 二、Digoxin
Neratinib 與 digoxin (一種 P-gp 受質) 併用會提高 digoxin 的濃度，導致 digoxin 毒性的風險升高。
- 三、CYP3A4 和 P-gp 雙重抑制劑
Neratinib 與 CYP3A4 和 P-gp 雙重抑制劑 (如 erythromycin、verapamil、cyclosporine、dronedarone) 併用可能會提高 neratinib 的濃度，使毒性風險升高。
- 四、強效或中效 CYP3A4 誘導劑
Neratinib 與強效或中效 CYP3A4 誘導劑 (如 phenytoin、carbamazepine、rifampin、

nafcillin、phenobarbitol、efavirenz) 併用可能會降低 neratinib 的濃度，影響療效。

五、強效 CYP3A4 抑制劑

Neratinib 與強效 CYP3A4 抑制劑(如 ketoconazole、clarithromycin、itraconazole、voriconazole、ritonavir) 併用可能會提高 neratinib 的濃度，使毒性風險升高⁶。

伍、臨床試驗

ExteNET 研究為多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗，研究納入 2,840 位已完成 trastuzumab 輔助治療未滿 2 年且無復發或轉移之 HER2 陽性早期乳癌病人，一組給予 neratinib 240 mg/day，另一組給予安慰劑治療一年。主要療效指標為無侵犯性疾病存活期 (invasive disease-free survival [iDFS]) 比率，iDFS 定義為自隨機分配至首次發生侵犯性復發 (局部/區域性、同側或對側乳癌)、遠端復發或任何原因死亡的期間。追蹤 2 年 iDFS 比率，neratinib 組為 94.2% (95% CI 92.6%-95.4%)，安慰劑組為 91.9% (95% CI 90.2%-93.2%)，neratinib 組顯著優於安慰劑組 (HR 0.66, 95% CI 0.49-0.90, P = 0.008); 5.2 年的追蹤結果 (90.2% vs. 87.7%, HR 0.73, 95% CI 0.57-0.92, P = 0.0083) 與 2 年期結果一致⁷。

NALA 研究為隨機分配、多中心、開放性的第三期臨床試驗，共納入 621 位曾經接受二種以上抗 HER2 療程的轉移性 HER2 陽性乳癌病人，N+C 組給予 neratinib (240 mg/day) 與 capecitabine (在每個 21 天週期的第 1-14 天, 750 mg/m², 每日兩次), L+C 組給予 lapatinib (1250 mg/day) 與 capecitabine (在每個 21 天週期的第 1-14 天, 1000 mg/m², 每日兩次), 對患者進行治療直到至疾病惡化或出現不可接受的毒性。主要及次要療效結果以無進展生存期 (progression-free survival, PFS)、總體生存期 (overall survival, OS) 以及客觀緩解率 (objective response rate, ORR) 等作為指標。試驗結果顯示，N+C 組別 PFS 中位數為 5.6 個月 (95% CI 4.9-6.9)、OS 中位數為 21.0 個月 (95% CI 17.7-23.8)、ORR 為 32.8% (95% CI 27.1-38.9); L+C 組別 PFS 中位數為 5.5 個月 (95% CI 4.3-5.6)、OS 中位數為 18.7 個月 (95% CI 15.5-21.2)、ORR 為 26.7% (95% CI 21.5-32.4)，Neratinib 與 capecitabine 併用的組別在 PFS、OS、ORR 皆有較佳表現⁸。

伍、副作用及注意事項^{3,4,6}

- 一、Neratinib 最常見的副作用為腹瀉 (78% ~ 98%)、噁心 (43 ~ 53%)、嘔吐 (26 ~ 46%)、疲倦 (27 ~ 45%)、腹部疼痛 (36%)、食慾減退 (12 ~ 35%)、便秘 (31%)、體重減輕 (5 ~ 20%)、皮疹 (18%)、口腔炎 (14%)、頭暈 (14%)、肌肉痙攣 (11%)、消化不良 (10%)⁶。
- 二、Neratinib 治療中很常出現肝功能檢測的變化，開始治療前應進行血液檢測，治療的最初 3 個月期間須每月監測，之後則每 3 個月視需要進行檢測。治療期間應注意是否有疲倦、噁心、嘔吐、右上腹部疼痛、發燒、皮疹、發癢、皮膚或眼睛的眼白變化^{4,5}。

柒、結論

Neratinib 可降低早期 HER2 陽性乳癌復發風險，並可作為晚期或轉移性 HER2 陽性乳癌

的後線治療，其腹瀉發生率高，須配合止瀉藥物預防治療。目前 neratinib 尚無健保給付，若經濟上仍可負擔，對於高復發風險之早期乳癌患者，以及控制不佳的晚期患者來說，是有效的治療選擇之一。

柒、參考資料.

1. 衛生福利部國民健康署。中華民國 108 年癌症登記報告。Available at <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=14913> Accessed 05/2022.
2. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017; 389 (10075) : 1195-1205
3. Neratinib. Micromedex[®] (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> Accessed 05/2022.
4. 藥品仿單(英文)，NERLYNX (neratinib) tablets, for oral use. Initial U.S. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208051s009lbl.pdf Accessed 05/2022.
5. 藥品仿單(中文)，衛生福利部食品藥物管理署 Available at <https://info.fda.gov.tw/mlms/ShowFile.aspx?LicId=52027901&Seq=002&Type=9> Accessed 05/2022.
6. Neratinib: Drug information. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Accessed 05/2022
7. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B et al. ExteNET Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET) : 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(12) :1688-1700.
8. Saura C, Oliveira M, Feng YH et al. NALA Investigators. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(27) : 3138-3149.