

常見適應症 (藥物於 2017 年 FDA 允許上市)

未經治療帶有陽性 ALK 基因的轉移性肺

癌 : 600 mg bid

適應症	試驗結果	用法 劑量
Alectinib vs Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer <i>NEJM 2017 Aug 31;377(9):829-838</i>	Randomized : 303 pts Alectinib (600 mg bid) vs crizotinib 12-month event-free survival rate, 68.4% vs 48.7% (crizotinib) ORR: 82.9% vs 75.5% (P=0.09) ADR Grade 3 to 5 : 41% vs. 50% (crizotinib).	單用 Dose : alectinib 600mg bid

ORR : overall Response rate

作用機轉

Alectinib (Zykadia) 為一異常 ALK 酪胺酸激酶抑制劑的第二代，干擾 ALK 酪胺酸酶的訊息傳遞，當 ALK 酪胺酸酶的傳訊受阻後，進而抑制癌細胞的增生，進一步達到抗腫瘤的效果。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐 (12 % 的病人服藥後會發生嘔吐)。
- 骨髓抑制程度輕：貧血 (56% · 3/4 級：2%)、
淋巴細胞減少 (22% · 3/4 級：5%)。

注意事項及常見副作用

- 心血管系統：水腫 (30%)、心跳過慢 (8% 至 18%)、肺栓塞 (1%)
- 中樞神經系統：疲勞 (≤41%)、頭痛 (17%)
- 皮膚系統：皮疹 (18%)、光敏感性皮膚病 (10%)
- 內分泌 & 新陳代謝系統：高血糖 (36%)、低血鈣症 (32%)、血鉀過低 (29%)、低磷血症 (21%)、低血症鈉 (20%), 重量增加 (11%)
- 胃腸道消化系統：便秘 (34%)、噁心 (18%)、腹瀉 (16%), 嘔吐 (12%)
- 肝臟系統：血清 AST 升高 (51%)、血清 ALP 鹼性磷酸升高 (47%) 增加、高膽紅素血症 (39%)、血清 ALT 增加 (34%)
- 神經肌肉及骨骼系統：肌酸磷酸酶 (43%) 增加、疲倦 (≤41%)、肌痛 (≤29%)、肌肉骨頭疼痛 (≤29%), 背痛 (12%)
- 腎臟系統：血清肌酸酐增加 (28%) 腎功能不全 (8%)

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
 - CrCl \geq 30 mL/minute: 不需調整劑量
 - CrCl <30 mL/minute or ESRD: 沒有資料

- 肝功能不全
 - 輕微至中度功能不全(Child-Pugh class A or B): 無需劑量調整。
 - 嚴重功能不全 (Child-Pugh class C): 450 mg 一天兩次。

- 依藥物副作用下劑量調整

副作用發生	
開始劑量	600mg bid
第一次發生後	開始 450mg bid
第二次發生後	開始 300mg bid
第三次發生	停用

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 心搏過緩 (Bradycardia)：使用 alectinib 可能會出現症狀性心跳過慢；據報導，近 20% 的病人，會發生心率 < 50 次/分鐘。

Bradycardia 表現	處理
有症狀的心率過緩 (不危及生命)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 請暫停治療，直到恢復為無症狀性心動過慢，或心率 ≥ 60 次/分鐘。同時評估其他並用藥物，並評估是否降低 alectinib 的劑量。 ■ 如果不是因其他輔助用藥，單純是因為使用 alectinib 導致危及生命的心跳過慢，那麼則永久終止 alectinib。
危及生命的心搏過緩/心率 < 60 bpm (需要緊急處理)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 如果沒有發現與伴隨藥物有關，則永久停用 alectinib。 ■ 如果確定並停止 (或調整劑量) 有關伴隨藥物，則在恢復到無症狀心律過緩或心率 ≥ 60 bpm 後以降一級劑量恢復 alectinib (並經常監測)。 ■ 對於反復發作的危及生命的心搏過緩，則永久停藥。

- 肌痛：在接受 alectinib 治療的病人中，有四分之一以上發生肌痛或肌肉骨骼疼痛 (包括 3 級毒性)。通常在臨床試驗中報導可以見到肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高。3 級 CPK 升高的中位時間 (median time) 為 14 天。若發生無法解釋的肌肉疼痛、壓痛或無力，建議向醫生反應。這時可能需要中斷治療和/或降低劑量。

肌痛	處理
CPK > 5 times ULN	停 alectinib；直到恢復至基礎值或 ≤ 2.5 倍 ULN，以同樣劑量重新開始治療。

CPK >10 times ULN 或第二次發生 CPK >5 times ULN	停 alectinib ; 直到恢復至基礎值或 ≤2.5 倍 ULN , 降一級劑量重新 alectinib 治療。
---	--

- 肺毒性：間質性肺病 (ILD)/肺炎，任何級別（治療相關）：永久停用

不良反應	處理
肺毒性：很少有嚴重的間質性肺疾病 (ILD) 報導。對出現呼吸道症狀惡化、或出現 ILD /肺炎跡象 (例如，咳嗽，呼吸困難，發燒) 的病人需要及時評估 ILD /肺炎。	若病人確診為 ILD /肺炎，應立即中斷治療；尤其確定 alectinib 是主因的話，則永久終止治療。

- 腎毒性：相關報告已顯示出腎功能損害，包括 3 級和罕見的致命事件。≥3 級腎功能損害的中位(median time)時間為 3.7 個月 (範圍：半個月至 14.7 個月)。若發生腎毒性可能需要中斷治療，降低劑量或永久終止治療。

腎毒性	處理
3 級腎功能不全 Cr >3 x baseline; >3-6 x ULN	中斷治療直至 creatinine 恢復至 ≤1.5 times ULN , 然後以降一級的劑量恢復治療。
4 級腎功能不全 Cr>6xULN	永久停藥

- 肝毒性：已有相關報導顯示出 LFT 異常，包括 AST / ALT 升高 > 5 倍正常值上限、和膽紅素 > 3 倍正常值上限；大多數的異常發生在治療的前三個月。與正常鹼性磷酸酶同時出現的 ALT / AST 升高 ≥ULN 的 3 倍總膽紅素 ≥ULN 的 2 倍的情況很少發生。肝臟切片活顯示某些 AST 或 ALT 升高 3 至 4 級，會因藥物引起肝損傷。這時可能需要中斷治療，降低劑量或永久終止治療。

肝功能	處理
ALT or AST >5 times ULN(正常值上限) with total bilirubin ≤2 times ULN	停藥直到恢復到原本基準值或 ALT or AST ≤3 times ULN,減 150 mg 重新開始治療。
ALT or AST >3 times ULN with total bilirubin >2 times ULN 沒有膽汁鬱積或溶血。	永久停藥。
Total bilirubin >3 times ULN	停 alectinib，直到恢復致基礎值或 bilirubin ≤1.5 times ULN，降一級劑量重新給藥。

- 光敏感性：應避免曝曬於太陽底下（在治療期間、及在最後一次使用 alectinib 的之後 7 天），用防曬霜和潤唇膏（SPF≥50）。

藥物交互作用

- 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數據庫以獲取更多詳細訊息。

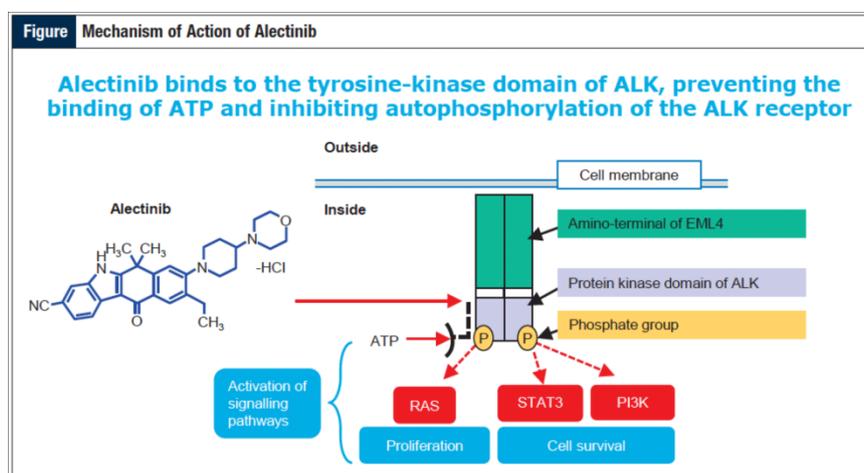
臨床監測項目

- ALK positivity in tumor tissue or plasma specimens
- LFTs (ALT, AST, total bilirubin) 每兩星期在治療前 3 個月,然後每月監測或臨床需要(病人 GOT/GPT 與 bilirubin 升高)
- CPK 在治療的一個月的每兩個星期監測，或依臨床需要
- 常規監測心跳、血壓。
- 監測間質性肺炎/肺炎症狀、肌痛。
- 監控醫囑遵從性。

- 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。

機轉

Alectinib is a tyrosine kinase receptor inhibitor which inhibits anaplastic lymphoma kinase (ALK) and RET (with similar potency to ALK; Ou 2016). ALK gene abnormalities



due to mutations or translocations may result in expression of oncogenic fusion proteins (eg, ALK fusion protein) which alter signaling and expression and result in increased cellular proliferation and survival in tumors which express these fusion proteins. Inhibition of ALK phosphorylation and ALK-mediated activation of downstream signaling results in decreased tumor cell viability. Alectinib is more potent than crizotinib against ALK, and can inhibit most of the clinically observed acquired ALK resistance mutations to crizotinib (Ou 2016).

藥師小叮嚀

1. 隨餐 吞服整個膠囊；不要打開或溶解膠囊的內容物。如果服藥後出現嘔吐，不用額外再給；按時間等下一次的劑量。
2. 如有肌肉疼痛，請告知醫師。
3. 請測量心跳、血壓。
4. 應避免曝曬於太陽底下（在治療期間、及在最後一次使用 alectinib 之後 7 天），用防曬霜和潤唇膏（SPF≥50）。
5. 間質性肺炎的症狀為持續咳嗽、呼吸困難及發燒，如有發生此情形請盡速就醫。
6. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人在用藥至停藥後（男性 3 個月；女性 1 週）應採有效避孕措施並避免哺乳。
7. 副作用等級 3/4 級即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：肝腎功能、血糖、心臟（心電圖、心跳血壓）、胸腔 X 光檢查。