

常見適應症 (藥物於 2004 年 FDA 允許上市)

晚期非小細胞肺癌(2004;2010;2013)

晚期或轉移性胰臟癌，無法以手術切除者 (2005)

US FDA 適應症	試驗設計	試驗結果	用法劑量
Previously-treated advanced non-small-cell lung cancer	[NCIC CTG] Randomized control trial, phase 3 Erlotinib vs Placebo Journal of Clinical Oncology 22.14_suppl (2004): 7022-7022.	Erlotinib (N=488) vs Placebo (N=243) OS(Months): 6.7 vs 4.7 (p=0.001) PFS(Months): 2.23 vs 1.84 (p<0.001) ORR in erlotinib group: 8.9% Common grade 3/4 AE: Rash, diarrhea	每日口服 Erlotinib 150mg 直到疾病惡化或無法忍受副作用。
Previously-untreated advanced non-small-cell lung cancer (first-line)	[TOPICAL] Randomized control trial, phase 3 Erlotinib vs Placebo The lancet oncology 13.11	Erlotinib (N=350) vs Placebo (N=320) OS(Months): 3.7 vs 3.6 (p=0.46) PFS(Months): 2.8 vs 2.6 (p=0.0054) ORR in erlotinib group: 4% Common grade 3/4 AE:	每日口服 Erlotinib 150mg 直到疾病惡化或無法忍受副作用

	(2012): 1161-1170.	Rash, diarrhea	
Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Pancreatic Cancer	Randomized control trial, phase 3 Erlotinib (100 or 150 mg QD)/ gemcitabine vs Placebo/ gemcitabine Journal of clinical oncology 25.15 (2007): 1960-1966.	Erlotinib (N=285) vs Placebo (N=284) OS(Months): 6.24 vs 5.91 (p=0.038) PFS(Months): 3.75 vs 3.55 (p=0.004) ORR: 57.5% vs 49.2% (p=0.07) Common grade 3/4 AE: Rash, diarrhea	每日口服 Erlotinib 100mg (若耐受可調升至 150mg) 直到疾病惡化或無法忍受副作用

* OS: overall survival, PFS: progression free survival, ORR: Overall response rate

作用機轉

Erlotinib 為一種隸屬於酪胺酸激酶抑制劑(Tyrosine kinase inhibitor, TKI) · 可以抑制一種叫做表皮生長因子接受體的蛋白質 · 以達到抑制癌細胞生長的效果。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐 (有10-30% 的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：低度抑制 · 嗜中性白血球低下($\leq 3\%$)、血小板低下($\leq 1\%$)

注意事項及常見副作用

- 心血管：胸痛($\leq 18\%$)

- 中樞神經系統：疲倦(9-52%)
- 皮膚系統: 皮疹(50-85% ; 3/4級5-13% , 平均發生在給藥的第八天)、掉髮(14%)、皮膚乾燥(12-21%)、皮膚搔癢(7-16%)、指甲病變(≤7%)、痤瘡(6-12%)、痤瘡型皮疹(5%)、掉髮(14-15%)、甲溝炎(4-16%)、皮膚相關反應(例如：紅斑、脫皮、裂開、發炎)(4-8%)、手足症候群(≤4%)。皮膚方面的副作用，醫師會視情況給予治療，大多可達到良好的控制。史蒂文-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome , < 1% , 厲害的口腔、皮膚黏膜潰瘍)及表皮壞死溶解(toxic epidermal necrolysis , < 1%)。若發生嚴重皮膚黏膜潰瘍併有發燒時，請立刻停藥並通知醫護人員。
- 胃腸道消化系統：腹瀉(20-62%; 3/4級:2-6%, 平均發生時間12天)、厭食(9-52%)、噁心(23-33%)、嘔吐(13-23%)、食慾減低(≤28%)、口腔黏膜炎(11-17%)、腹痛(3-11%)、便秘(≤8%)
藥物的調整，都可達有效的症狀控制。
- 泌尿系統：泌尿道感染(≤4%)
- 肝臟系統：血中AST、ALT上升(8-40%; 3/4級2-5%)停藥皆可改善。
- 神經肌肉系統：虛弱(≤53%)、背痛(9%)、關節痛(≤13%)、肌肉疼痛(11%)
- 眼睛系統: 角膜炎12-18%)
- 呼吸系統: 咳嗽(33-48%)、呼吸困難(41-45%; 3/4級:8-28)、鼻咽炎(≤7%)、鼻出血、肺栓塞(≤4%)、肺炎(3%)、類間質性肺炎(<1%)。呼吸困難常與原來的疾病有關。如果呼吸有更加困難，請告知您的醫師。
- 其他系統: 發燒(≤28%)

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

- 常用劑量：口服 100/150 mg，一天一次
- 腎功能不全者劑量調整：

- 起始不需要調整劑量(~8% of erlotinib is excreted through urine)
 - 發生 3/4 級腎功能惡化副作用: 暫停 erlotinib 並考慮停藥，若副作用恢復至 1 級以下並考慮重新開始治療，重新開始時降低 50mg。
 - 因缺水或肝腎症候群導致的腎衰竭: 暫停 erlotinib，若副作用恢復並考慮重新開始治療，重新開始時降低 50mg。
- 肝功能不全者劑量調整：
- 開始治療前
 - ✓ Total bilirubin > ULN or Child-Pugh classes A, B, and C: 不需要調整劑量，但治療時需仔細監測
 - ✓ Total bilirubin > 3X ULN: 使用時須極度小心
 - 治療期間
 - ✓ 病人原先肝功能正常，發生 total bilirubin > 3X ULN or transaminases > 5X ULN: 暫停 erlotinib 並考慮停藥，若副作用恢復至 1 級以下並考慮重新開始治療，重新開始時降低 50mg。若副作用超過 3 周末恢復則永久停藥。
 - ✓ 病人原先肝功能不全者，治療期間發生 total bilirubin > 2X ULN or transaminases > 3X ULN: 暫停 erlotinib 並考慮停藥，若副作用恢復至 1 級以下並考慮重新開始治療，重新開始時降低 50mg。若副作用超過 3 周末恢復則永久停藥。
- 副作用調整劑量

開始劑量	150 mg/天	100 mg/天
第一階調降劑量	100 mg/天	50 mg/天。只有少數研究
第二階調降劑量	50 mg/天 或 停藥 (只有少數研究)	停用
第三階調降劑量	停用	-

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ 皮膚系統

常見的皮膚反應有如痤瘡類的皮疹，出現在臉部、胸、背等區塊。嚴重可能出

現大皰性皮膚病、Stevens-Johnson syndrome (SJS)、toxic epidermal necrolysis (TEN)等等。另外，由於皮膚上也有 EGFR，目前也有研究指出皮疹副作用的產生也可能跟臨床治療反應有關。

副作用	處理
皮膚反應	<ul style="list-style-type: none"> ■ 若發生三級以上紅疹或瘡瘍等，暫停 Erlotinib 直到副作用恢復至 1 級可重新開始，重新開始時調降一階劑量。 ■ 症狀治療得使用不含酒精之乳液、抗生素藥膏、類固醇藥膏等。嚴重者可給予全身性之抗生素及類固醇。 ■ 嚴重膿泡性、發泡性、脫皮性的皮膚反應則永久停用 Erlotinib

➤ 胃腸消化系統

胃腸道穿孔的副作用極少見。但有報告指出胃腸道穿孔的風險可能在併用抗血管新生藥品、類固醇、NSAIDs 或此杉醇類化療藥品上升。另外，曾有胃潰瘍或大腸憩室疾病史的病人風險也可能上升。

副作用	處理
腹瀉	<p>若發生三級以上副作用，暫停 Erlotinib 直到副作用恢復至 1 級可重新開始，重新開始時調降一階劑量。</p> <p>可給予 Loperamide 症狀治療</p>
胃腸道穿孔	永久停用 Erlotinib

➤ 呼吸系統

間質性肺部疾病(Interstitial lung disease, ILD)或類 ILD 的肺部副作用(急性呼吸道窘迫症候群、肺浸潤、肺纖維化都曾有的少數報告，也曾有 3 級以上或致死的案例。發生時間可能從 5 天到 9 個月不等，若發生需永久停用 Erlotinib。

副作用	處理
-----	----

呼吸困難、咳嗽、發燒等呼吸道症狀	<ul style="list-style-type: none"> ■ 若發生三級以上副作用，暫停 Erlotinib 直到副作用恢復至 1 級可重新開始，重新開始時調降一階劑量。
間質性肺部疾病	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永久停用 Erlotinib

➤ 心血管系統

副作用	處理
中風、心肌梗塞、心肌缺血	曾有少數死亡案例，心血管高風險之病人須注意

➤ 肝臟系統

副作用	處理
Total bilirubin、AST、ALT 上升	若發生三級以上副作用，暫停 Erlotinib 直到副作用恢復至 1 級可重新開始，重新開始時調降一階劑量。(參照上方肝功能不全調整劑量)

➤ 腎臟系統

副作用	處理
腎功能不全或腎衰竭	<ul style="list-style-type: none"> ■ 有少數報告寫到腎功能不全之副作用，或同時與肝功能不全互相影響(肝腎症候群)。 ■ 在原先腎功能較差的病人須謹慎使用

➤ 其他

副作用	處理
眼睛症狀如角膜炎、結膜炎、睫毛增生、瞼緣炎等	<ul style="list-style-type: none"> ■ 停藥 14 天，直到副作用恢復至 1 級可重新開始。重新開始時調降一階劑量 ■ 持續的化膿性角膜炎則永久停用 Erlotinib。

➤ NCI CTCAE v5.0 :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Rash/Acne	丘疹和/或膿疱 <10% 身體表面積	丘疹和/或膿疱 10%-30% 身體表面積; 日常活動受限。	丘疹和/或膿疱 > >30% 體表面積; 日常生活活動受限; 雙重感染, 需要口服抗生素。	丘疹和/或膿疱, 有擴大雙重感染, 需要針劑的抗生素; 危及生命, 需緊急處理。
Erythema multiforme 紅疹 (丘形小粒, 高出於皮膚表面, 呈局限性突起的紅色疹子)	斑疹或丘疹 (原發性病變: 平坦突起, 可觸摸得到之病變, 但皮表未破損, 通常小於 0.5 公分) 身體表面積 <10%	斑疹或丘疹或紅斑佔 10% 至 30%; 日常工具操作活動受限。	斑疹或丘疹 >30%; 日常自我照顧受限。	全身性脫皮、潰瘍, 或水泡性皮炎。危及生命, 需緊急處理。
Rash maculopapular(斑丘疹) 皮膚紅斑不同時期有多種形狀。多見於手足。以紅斑為主兼有丘疹、水疱等多型性損害的急性炎症性皮膚病。	斑丘疹面積佔體表 <10%	斑丘疹佔 10-30% 體表面積, 可能有/沒有(瘙癢、灼熱、皮膚緊繃, 日常工具操作活動受限。或斑丘疹佔 >30% 體表面積, 但症狀無或輕微。	斑丘疹面積佔體表 >30% 自我照顧受限	
腹瀉 Diarrhea	比自己每日基本次數, 增加 <4 次大便/一天。大腸造口量比基本量稍微增加。	比自己每日基本次數, 增加 4 到 6 次大便/一天。大腸造口量比基本量中度增加。工具操作能力受限。	比自己每日基本次數, 增加 7 次大便/一天; 失禁; 需住院; 自我照護能力受到限制	危及生命; 需要緊急處理
ALT elevation (alanine)	>ULN to 3 x ULN 如果基礎值正常,	v4: >3 to 5 x ULN	>5 to 20 x ULN	>20 x ULN

aminotransferase)	1.5-3x 基礎值就不正常			
AST elevation (Aspartate aminotransferase)	>ULN to 3 x ULN 如果基礎值正常, 1.5-3x 基礎值就不正常	>3 to 5 x ULN	>5 to 20 x ULN	>20 x ULN
Corneal ulceration 眼角膜潰爛			損及眼睛的角膜潰爛·無穿孔。	眼角穿孔
Dyspnea (呼吸困難)	中等費力下·呼吸急促	小出力·呼吸急促 工具操作能力受限。	休息下,呼吸急促·自我照顧受限	危及生命; 需要緊急處理
Pneumonitis/pulmonary infiltrates (肺炎)	無症狀; 影像發現不需醫療介入	有症狀 工具操作能力受限	有症狀; 需用氧氣 自我照顧受限	危及生命; 呼吸衰竭需用呼吸器

藥物交互作用

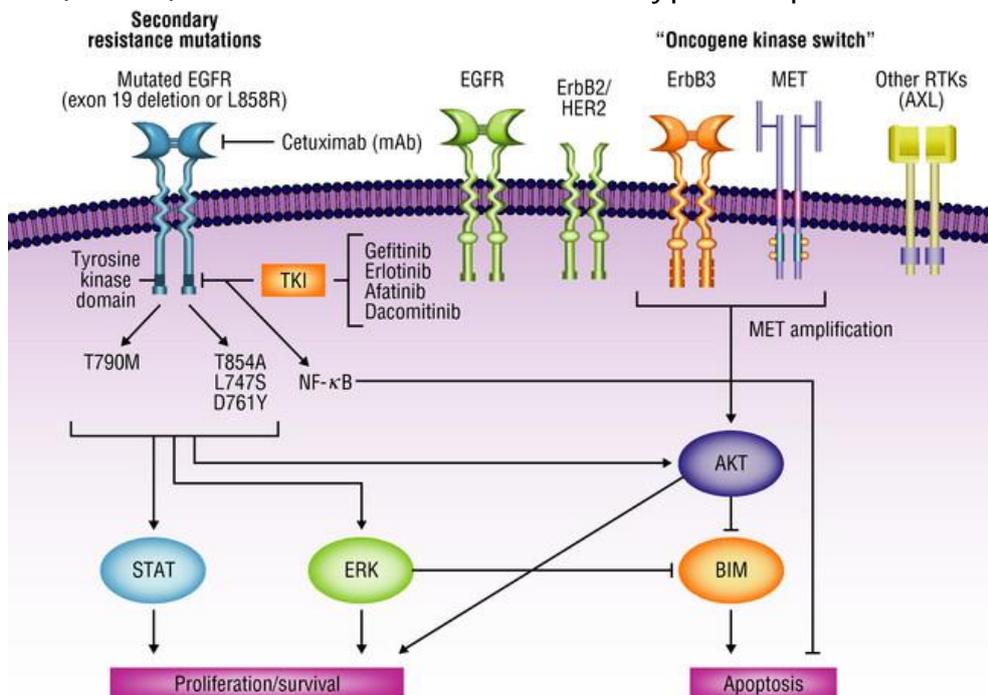
- 經由肝臟代謝，為CYP1A2(Major)及CYP3A4(Minor)的substrate
- 詳細藥物交互作用請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 監控醫囑遵從性。
- 肝功能指數(AST、ALT、billirubin, baseline and periodically)
- 腎功能(Scr)
- 電解質與體液狀態
- 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。
- 固定監測皮膚、腸胃道、眼睛、肺部等副作用。

機轉

Erlotinib reversibly inhibits overall epidermal growth factor receptor (HER1/EGFR) - tyrosine kinase activity. Intracellular phosphorylation is inhibited which prevents further downstream signaling, resulting in cell death. Erlotinib has higher binding affinity for EGFR exon 19 deletion or exon 21 (L858R) mutations than for the wild type receptor.



Jotte, Robert M., and David R. Spigel. "Advances in molecular-based personalized non-small-cell lung cancer therapy: targeting epidermal growth factor receptor and mechanisms of resistance." *Cancer medicine* 4.11 (2015): 1621-1632.

藥師小叮嚀

1. 通常一天一次，空腹服用，至少餐前一小時或餐後兩小時，若錯過服藥時間，想起來的時間在 12 小時以內可以補吃劑量，若超過 12 小時則直接在下次服藥時間吃藥即可，不需補吃遺漏的劑量。
2. 避免與氫離子幫浦抑制劑種類之胃藥，可能會影響此藥物的吸收，若有在服用其他胃藥，請諮詢您的藥師。
3. 無法吞服或管灌之病人，可以將一顆錠劑放入 35°C 120-240ml 的溫水中，攪拌約 15 分鐘，等藥錠完全溶解後，直接飲用或管灌。飲用完畢後請再用 120-240ml 的溫水裝入杯中飲用，確保完整服用藥品；管灌者則用 120-240ml 的溫水沖洗管路。
4. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
5. 服藥期間建議避開葡萄柚汁、柚子、楊桃，原因可能會減少藥品代謝而進而增加副作用的可能性。
6. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥後 2 週才可進行哺乳。
7. 婦女若有懷孕可能性，在使用此藥期間皆須避孕，直到治療結束後一個月。
8. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
9. 常見副作用為皮膚與腸胃道症狀，通常能使用其他藥品症狀治療，若非 3 級以上副作用不建議停藥。請參照副作用症狀解釋與自我照護中〈痤瘡型皮疹〉及〈腹瀉〉的章節。
10. 臨床監測項目：肝臟功能、腎臟功能以及固定監測皮膚、腸胃道、眼睛、肺部等副作用。