

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：李 經 維

總編輯：鄭 靜 蘭

主 編：藥品諮詢組

地 址：台南市勝利路 138 號

電 話：(06) 2353535 轉 2515

[http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)[tw/NewHomePage/index.asp](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)

新藥介紹：Brigatinib

葉又華、陳弘益

前言

Brigatinib (Alunbrig®, 中文名: 癌能畢) 是一種口服 tyrosine kinase inhibitor, 可抑制多種 kinase, 包括 ALK (anaplastic lymphoma kinase)、ROS1 (ROS Proto Oncogene 1, receptor tyrosine kinase)、FLT-3 (Fms like tyrosine kinase 3) 以及 EGFR (epidermal growth factor receptor) 等。目前本院有 30 mg 與 180 mg 兩種劑量, 用於治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌。

藥品特性

肺癌是一種生長於支氣管或肺泡的惡性腫瘤, 在台灣已數十年蟬聯十大癌症死因之首。依組織學可分為小細胞與非小細胞肺癌, 以非小細胞肺癌佔多數約 9 成。在台灣非小細胞肺癌最常見為 EGFR 基因突變, 其次為 KRAS 突變, 第三名為 ALK 突變。Brigatinib 為對 ALK 和 EGFR 具可逆性雙重抑制效果的標靶藥物, 可抑制腫瘤細胞生長。此外, brigatinib 還可選擇性抑制 9 種不同 EML4-ALK 融合基因導致的 crizotinib-resistant 突變, 可用於治療對 crizotinib 反應不佳的非小細胞肺癌[1]。目前 NCCN 治療指引將其列為非小細胞肺癌 ALK 突變的一線用藥及 crizotinib 治療失敗後的二線用藥, 與其他 ALK 抑制劑—alectinib、ceritinib 和 lorlatinib 具有相似的治療角色。

相關文獻

2021 年 ALTA trial[3], 共收錄 275 位未接受過治療的 ALK 陽性非小細胞肺癌病人, 以 1:1 的方式隨機分配至 brigatinib 180 mg QD 組與 crizotinib 250 mg BID 組, 主要研究終點為 PFS (progression free survival)。結果發現, 兩組 PFS 中位數分別為: Brigatinib 組 24.0 個月 v.s. crizotinib 組 11.1 個月 (HR: 0.48, 95% CI: 0.35-0.66, $p < 0.0001$); 而三年 PFS rate: Brigatinib 組 43% (95% CI: 34-51%); Crizotinib 組 19% (95% CI: 12-27%), 顯示對於未接受過治療的 ALK 陽性非小細胞肺癌, brigatinib 療效明顯優於 crizotinib。

注意事項

Brigatinib 建議劑量為前 7 天每日 90 mg, 若能耐受再提高劑量至每日 180 mg, 需持續用藥至疾病惡化或發生無法耐受之不良反應。若忘記服用或服藥時嘔吐, 應跳過此次服藥, 於隔日照原時程服藥即可, 切勿補服劑量。

Brigatinib 含有單水乳糖, 患有半乳糖不耐症、乳糖酶完全缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良的病人不應使用本品。本藥品有致畸胎風險, 懷孕婦女也不可服用, 有生育能力之女性應在治療期間與治療完成後至少 4 個月內使用有效的避孕措施, 男性則應在治療期間與治療完成後至少 3 個月內使用有效的避孕措施。

Brigatinib 經由 CYP3A4 和 CYP2C8 代謝, 應避免與強中效 CYP3A 抑制劑併用, 也應衛教病人服藥期間不可服用葡萄柚汁。此外, brigatinib 可能導致光敏感反應, 因此也

要提醒病人做好防曬並減少在外曝曬的時間，若發生嚴重不良反應建議減低劑量，減量方式如表一。

表一、Brigatinib 的劑量調降表

劑量 降低劑量	90 mg 一天一次	180 mg 一天一次
第一級	60 mg 一天一次	120 mg 一天一次
第二級	永久停用	90 mg 一天一次
第三級	無	60 mg 一天一次

不良反應

Brigatinib 常見副作用[1][4]：

1. 感染：肺炎（4-15%）、上呼吸道感染（12%）
2. 血液淋巴：貧血（36-49%）、淋巴球減少（20-42%）、嗜中性白血球減少（12-24%）、血小板減少（10%）
3. 代謝營養：高血糖（37-67%）、低血磷（23-41%）、低血鈉（20%）、食慾減低（9-24%）
4. 神經系統：頭痛（22-35%）、周邊神經病變（11-18%）、暈眩（15%）
5. 心臟：心搏過緩（5-12%）、心悸（5%）、QT 波延長（5-6%）
6. 血管：高血壓（21-32%）
7. 眼睛：視覺障礙（7-16%）
8. 呼吸道：咳嗽（34-40%）、呼吸困難（21-26%）、間質性肺炎（5-10%）
9. 胃腸道：腹瀉（38-53%）、口乾（5-

9%）、便秘（15-20%）、噁心（30-47%）、嘔吐（21-30%）、口腔炎（8-13%）、澱粉酶上升（24-52%）、脂肪酶上升（35-59%）

10. 肝膽：血清轉胺酶上升（40-75%）、鹼性磷酸酶升高（29-47%）
11. 皮膚：皮疹搔癢（10-40%）
12. 肌肉骨骼與結締組織：肌酸磷酸酶上升（48-81%）、肌痛或關節痛（14-28%）

結論

肺癌在現今精準醫療已有許多針對基因突變的標靶藥物可使用，表二為院內現有之 ALK 抑制劑。應向病人說明服用方法和藥品副作用，並衛教病人應避免與葡萄柚汁併服，服藥期間至停藥後 3 ~ 4 個月內須做好避孕措施，平日應塗抹防曬乳、減少陽光曝曬。**若發生不良反應，需盡快就診，以確保用藥安全。**

資料來源

1. Brigatinib (Alunbrig) 2023 年仿單
2. 台灣癌症基金會－肺癌專區
3. Camidge DR. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor - Naive Advanced ALK - Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol.*, 2021; 16 (12): 2091-2108.
4. BC Cancer Drug Manual© - Brigatinib monograph [cited 2023 Aug 31]

表二、成大院內 ALK 抑制劑比較表

學名	Brigatinib	Crizotinib	Alectinib	Ceritinib	Lorlatinib
商品名	Alunbrig	Xalkori	Alecensa	Zykadia	Lorviqua
規格	30 mg/tab 180 mg/tab	250 mg/cap	150 mg/cap	150 mg/cap	25 mg/cap
劑量頻次	前 7 天 90 mg QD， 接著 180 mg QD	250 mg BID	600 mg BID WM	450 mg QD WM	100 mg QD
副作用	皮膚潮紅、肝功能異常、咳嗽、倦怠、脂肪酶升高、高血糖、高血壓、淋巴球減少、貧血、腹瀉、噁心、澱粉酶升高	水腫、肝功能異常、味覺異常、便秘、倦怠、神經病變、視覺障礙、嗜中性白血球減少、暈眩、腹瀉、嘔吐、噁心	水腫、肌肉疼痛、肝功能異常、便秘、倦怠、高血糖、貧血	皮疹、肝功能異常、便秘、食慾減退、倦怠、貧血、腹痛、腹瀉、嘔吐、噁心	水腫、周邊神經病變、高血糖、高膽固醇血症、貧血
交互作用	Substrate of CYP3A4	Substrate of CYP3A4 Inhibitor of CYP3A4	Substrate of CYP3A4	Substrate of CYP3A4 Inhibitor of CYP3A4	Substrate of CYP3A4 Inhibitor of CYP3A4
肝調量	重度須調整劑量	中度須調整劑量	中度須調整劑量	重度須調整劑量	中重度無資料
腎調量	CrCl < 30 mL/min 須調整劑量	CrCl < 30 mL/min 須調整劑量	無研究資料	無研究資料	CrCl < 30 mL/min 須調整劑量
健保給付	需經事前審查核准，每次審查以 3 個月為限，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，若病情惡化即不得再次申請				
	1. ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌第一線治療 2. 在 crizotinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者	1. ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌第一線治療 2. 單獨使用於 ROS-1 陽性之晚期非小細胞肺癌患者	ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌第一線治療	ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌第一線治療	在 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化且併有腦部轉移之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者