

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：Ceritinib

吳宥琦¹、施玉芬

前言

癌症蟬聯每年十大死因的榜首，肺癌名列前茅，且以非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)佔最多數(約 80%)，其中有 3-5% NSCLC 的病人被發現身上帶有突變的 EML-ALK (echinoderm microtubule protein like 4 - anaplastic lymphoma kinase) 融合致瘤基因，在確診時多已處於肺癌末期，然而傳統化學治療之效果卻有限。

目前美國 FDA 核准上市治療 ALK 突變之 NSCLC 標靶藥物，包括第一代的 crizotinib，以及第二代的 ceritinib (圖一)。由於以 crizotinib 治療容易因 L1196M、G1269A 等點突變在一年內又復發；ceritinib 的化學結構比 crizotinib 更容易嵌入 ALK domain 且有較佳的親和力，強度約為 crizotinib 的 20 倍，為 ALK positive 的 NSCLC 病人帶來了一道曙光。

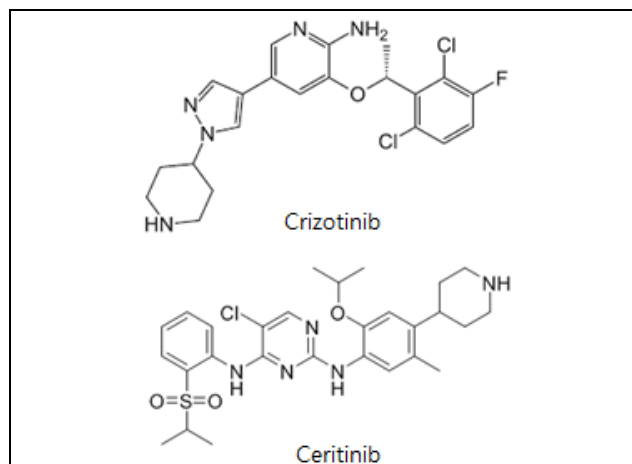
治療用途

Ceritinib (Zykadia[®])於 2014 年 4 月 29 日上市，美國 FDA 核准的適應症是具有 ALK 突變的非小細胞肺癌病人，在使用 Crizotinib 後，疾病仍然惡化或不能耐受者。

作用機轉

本期要目

- 藥物介紹：Ceritinib……………吳宥琦、施玉芬
- 藥物介紹：Ledipasvir & sofosbuvir ……………
……………彭鈺琴、蔡慧盈
- 藥物介紹：SmofKabiven Emulsion for Infusion
(中心靜脈輸注液) ……林映彤、吳其諦、吳英湘
- 藥品諮詢問與答……………韓雅斐



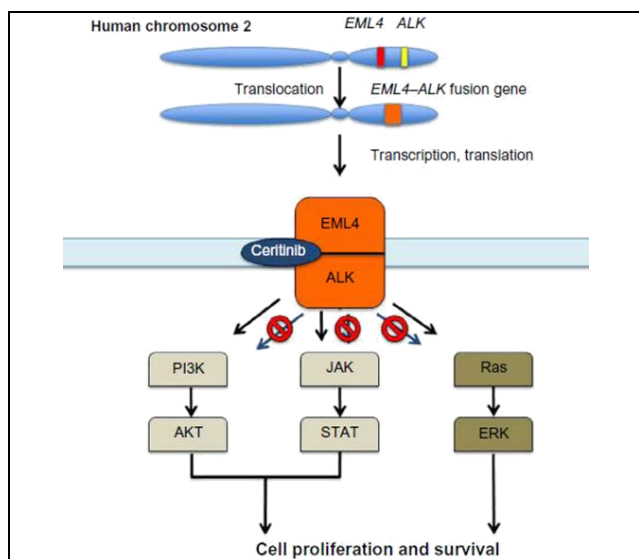
圖一、Crizotinib、ceritinib 化學結構

Ceritinib 為 ALK kinase inhibitor，主要作用標的為 ALK，其他包括 IGF-1R (insulin-like growth factor 1 receptor)、InsR (insulin receptor) 以及 ROS1 (ROS proto-oncogene 1)，藉由抑制 EML4-ALK 下游的磷酸化，進而抑制腫瘤細胞的增生(圖二)。

劑量與用法

建議劑量為每天 750 mg 口服一天一次，

¹ 嘉南藥理科技大學藥學系實習生



圖二、Ceritinib 作用機轉示意圖

ALK: anaplastic lymphoma kinase
 EML4: echinoderm microtubule-associated protein-like 4
 (摘自 Lung Cancer: Targets and Therapy. 2015;6:35–42)

空腹投予，並建議與食物錯開兩小時，因食物會增加 ceritinib 吸收，而增加副作用發生機率。若無法耐受 ceritinib 一天 300 mg，則不建議繼續使用。

劑量調整及注意事項

若發生下列情形，ceritinib 必須減量或暫停使用(如表一)：

1. 嚴重或持續性的胃腸道毒性
2. 肝臟毒性
3. 間質性肺臟疾病 (interstitial lung disease, ILD)或肺炎
4. QTc 間隔延長
5. 高血糖 (>250 mg/dL)
6. 心跳過慢
7. 胰臟炎

當上述副作用狀況改善後，若要重新使用 ceritinib 時，必須減量 150 mg 再開始。在肌酸酐清除率(Ccr)介於 30-90 mL/min 時，不需調整 ceritinib 劑量，至於嚴重腎功能不全者 (Ccr < 30 mL/min)則尚未研究。

另外，ceritinib 有胚胎毒性，其孕婦安全

表一、Ceritinib 劑量調整建議

準則	劑量
ALT 或 AST > 5 倍正常值上限，且總膽紅素 ≤ 2 倍正常值上限	停用直到恢復到基準值，或者 AST、ALT ≤ 3 倍正常值上限
ALT 或 AST > 3 倍正常值上限，且總膽紅素 > 2 倍正常值上限	停止使用
間質性肺臟疾病	停止使用
QTc 間隔 > 500 msec (至少 2 個分開的 ECGs)	停用直到 QTc 間隔 < 481 msec，或恢復至基準值
心跳過慢	停用直至沒有症狀，或 ≥ 60 bpm
嚴重或無法耐受的噁心、嘔吐、腹瀉	停用直至症狀改善
脂解酶 (lipase) 或澱粉酶 (amylase) > 2 倍正常值上限	停用並持續監測

等級為 D 級，孕婦應避免使用，具有生育能力者於使用期間必須避孕，且於停藥後至少 2 週後才可以懷孕。

藥物動力學

Ceritinib 約 4-6 小時可達血漿最高濃度，達穩定狀態約需 15 天。分布體積為 4,230 L，蛋白質結合率為 97%。主要經由肝臟代謝，為 CYP3A 以及 P-glycoprotein 的受質 (substrate)。半衰期約為 41 小時，主要經由糞便排除 (~92%)。

藥品交互作用

Ceritinib 主要是經由肝臟酵素 CYP3A 代謝，因此應避免同時使用 CYP3A 誘導劑 (如：carbamazepine、phenytoin、rifampin 等) 及 CYP3A 抑制劑 (如：ketoconazole、ritonavir、erythromycin 等)。

另外，ceritinib 同時也是 CYP3A 以及

CYP2C9 的抑制劑，故應避免同時使用 CYP3A 受質（如：cyclosporin、ergotamine、fentanyl 等）以及 CYP2C9 受質（如：phenytoin、warfarin）等藥物。

不良反應

最常見的不良反應是胃腸副作用，包括腹瀉 (86%)、噁心 (80%)、嘔吐 (60%)、腹痛 (54%) 等，以及血色素降低 (84%) 與 AST、ALT 轉胺酶指數上升 (75-80%)。

其他常見副作用如：creatinine 增加 (58%)、疲倦 (52%)、血糖增加 (49%)、低血磷 (36%)、脂解酶增加 (28%)、總膽紅素增加 (15%) 等。

臨床療效

在一 Phase I 的臨床試驗中，給予 ALK positive 的 NSCLC 病人 50-750 mg/day 的 ceritinib，發現病人可忍受的最大劑量為 750 mg/day；至少投予 400 mg/day 的 ceritinib 後，其疾病無進展存活期之中位數 (median progression - free survival, mPFS) 為 7 個月 (95% CI, 5.6-9.5)，總體反應率 (overall response rate, ORR) 約為 58% (95% CI, 48-67)，治療反應期間之中位數 (median duration of response, mDOR) 為 8.2 個月 (95% CI, 6.9-11.4)。

更多關於 ceritinib 的臨床試驗正在全世界各國進行中，包括 ceritinib 與傳統化療的治療比較、ceritinib 與 crizotinib 的 head-to-head 比較等，後續的試驗結果值得拭目以待。

結論

早期 ALK positive 的 NSCLC 處置方式僅能以傳統化學治療、放射性療法或安寧緩和療法為主，ALK kinase inhibitors 的出現為這群病人提供另一治療選擇。

Ceritinib 常見的副作用包含胃腸不良反

應、血色素降低、肝轉胺酶指數上升及心跳過慢等，使用期間除了必須密切監測相關不良反應，並適時地做劑量調整之外，對於 NSCLC 疾病本身是否獲得控制亦為評估 ceritinib 是否再繼續使用的重要依據。

參考資料

1. Product information: ZYKADIA oral capsules, ceritinib oral capsules. Novartis July 22, 2015.
2. Shaw AT, Kim DW, Mehra R *et al.* Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 2014; 370: 1189-97.
3. Katayama R, Lovly CM, Shaw AT. Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine. *Clin Cancer Res.* 2015; 21: 2227-35.
4. Hallberg B, Palmer RH. ALK and NSCLC: Targeted therapy with ALK inhibitors. *F1000 Med Rep.* 2011; 3: 21.
5. Lau YY, Gu W, Lin T *et al.* Effects of meal type on the oral bioavailability of the ALK inhibitor, ceritinib, in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* 2015 Aug 13. doi: 10.1002/jcph.619. [Epub ahead of print]