

## EGFR TKIs 的歷史進展<sup>1</sup>

- **第一代 EGFR TKI**，包括 gefitinib, erlotinib，其作用機轉為與 ATP 競爭 EGFR tyrosine kinase 中的 binding pocket。然而使用第一代 EGFR TKI 的病人，治療期間約一半可能得到後天性 T790M 的突變，導致癌症對藥品產生抗藥性。
- **第二代 EGFR TKI**，包括 afatinib 與 dacomitinib。其結構設計上與第一代相近，但具有能與 EGFR 產生共價鍵的結構。然而這也讓二代 TKI 有較多的 off-target，副作用較第一代為多，且無法克服 T790M 的突變之抗藥性。
- **第三代 EGFR TKI**，包括 osimertinib 與 lazertinib，則特地為 T790M 等抗藥性基因進行設計改良，能解決第一二代 TKIs 無法處理之 T790M 抗藥性問題。且此兩藥對於 BBB 的穿透度良好，在腦部轉移的肺癌病人仍能達到部分腦轉移控制率。  
而 lazertinib 與 amivantamab 的合併療法是針對 osimertinib 的抗藥性所設計。其中一種抗藥性為 MET/HER2 過度表現，在合併療法能有效克服此抗藥性。
- **第四代 EGFR 抑制劑**為異位調解性抑制劑，不過目前尚未有 FDA 核准之此類藥品上市。

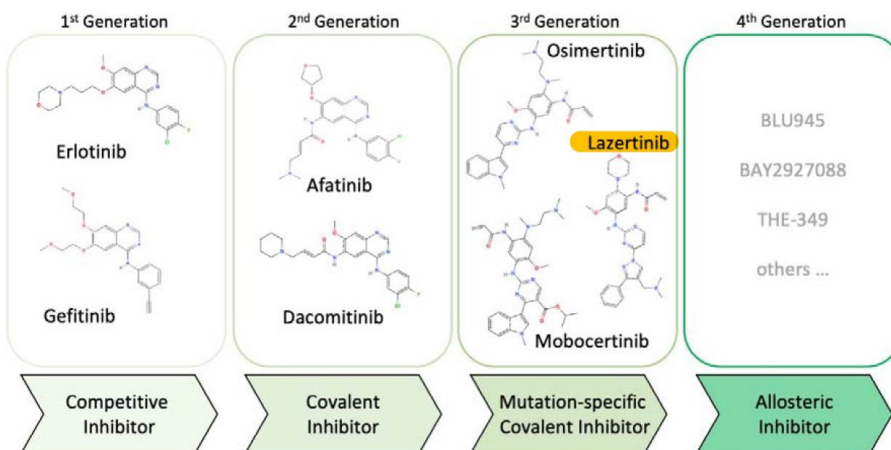


Figure 1. Evolution of EGFR tyrosine kinase inhibitors.

## 常見適應症<sup>2</sup> (FDA 於 2024 年 8 月核准上市)

- 與 amivantamab 併用，適用於帶有表皮生長因子受體(EGFR) exon 19 缺失或 exon 21 L858R 取代突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 之成人病人，作為第一線治療。(該突變

| US FDA<br>適應症                                                                                                                                                                                | 試驗設計/適用病人                                                                                                                                                         | 試驗結果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 用法劑量                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR exon 19 deletions or exon 21 L858R substitution mutations (MARIPOSA trial, NCT04487080)<br>Ref: N Engl J Med . 2024 Oct 24;391(16):1486-1498. | Phase III RCT.<br>1074 pts with previously untreated EGFR-mutated (exon 19 deletion or L858R), locally advanced or metastatic NSCLC (2:2:1 ratio) (A&L vs O vs L) | Median f/u: 22.0 months.<br>mPFS: 23.7 months vs 16.6 months (HR: 0.70, p<0.001)* vs 18.5 months<br>PFS at 18 months: 60% vs 48%<br>PFS at 24 months: 48% vs 34%<br>OS at 18 months: 82% vs 79%<br>OS at 18 months: 74% vs 69%<br>extracranial PFS: 27.5 months vs 18.4 months.<br>Grade ≥3 AEs: 75% vs 43%<br>VTE AEs: 37% vs 9%<br>AEs leading to discontinuation: 35% <sup>a</sup> vs 14%. | A&L: amivantamab 1050 mg IV QW (split dose in first infusion to D1 & D2) & lazertinib 240 mg PO QD<br>O: osimertinib 80 mg PO QD<br>L: lazertinib 240 mg PO QD |

**試驗評論：**

- MARIPOSA trial 顯示在 EGFR exon 19 缺失或 exon 21 L858R 互換的 NSCLC 病人，一線使用 amivantamab 與 Lazertinib 合併療法，相較於 osimertinib 單藥治療能達到顯著更長的 PFS 中位數。然而安全性方面，實驗組發生與 MET 及 EGFR 相關副作用的比率較對照組為高，而靜脈栓塞比率比對照組為高；且因副作用而需永久停用任一藥品的比率高達 35%，其中原因以輸注反應與甲溝炎最為常見。  
在 NCCN 指引目前的建議中，雖然此類療法於 EGFR exon 19 缺失或 exon 21 L858R 病人一線使用合併療法為 category 1 的建議，然基於安全性的考量，單獨使用 osimertinib 仍被視為一線治療之首選。

- AE: adverse events; EGFR: epidermal growth factor receptor; NSCLC: non-small cell lung cancer; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; VTE: venous thromboembolic;
- a. The most common AEs leading to the discontinuation is **infusion-related reactions** and **paronychia**.

**致吐性及骨髓方面副作用<sup>3</sup>** (以下顯示與 amivantamab 合併療法下的副作用發生比率)

- 致吐性：低度致吐性 (10%~30%的病人會有嘔吐副作用)
- 血液學方面副作用：血小板減少 (52% ; 3/4 級：0.7%)、血紅素降低 (47% ; 3/4 級：3.8%)、嗜中性球減少 (38% ; 3/4 級：1.0%)；白血球下降 (15% ; 3/4 級：1.4%)

**注意事項及常見副作用<sup>3</sup>** (以下顯示與 amivantamab 合併療法下的副作用發生比率)

- 常見副作用 (≥20%) 包括：皮疹、指甲毒性、輸注相關反應 (amivantamab)、肌肉骨骼疼痛、水腫、口腔炎、靜脈血栓栓塞、感覺異常、疲勞、腹瀉、便秘、COVID-19、出血、皮膚乾燥、食慾下降、搔癢和噁心。
- 其他各系統副作用如下：
  - 皮膚方面副作用：皮疹 (86% ; 3/4 級：26%)、指甲毒性 (71% ; 3/4 級：11%)、乾皮症( % ; 3/4 級：%)、搔癢 (24% ; 3/4 級：0.5%)

2. 全身性副作用：輸注反應 (63% ; 3/4 級 : %)、水腫 (43% ; 3/4 級 : 2.6%)、疲累 (32% ; 3/4 級 : 3.8%)、發燒 (12%)
3. 肌肉骨骼方面副作用：骨骼肌肉疼痛 (47% ; 3/4 級 : 2.1%)
4. 腸胃道方面副作用：口腔黏膜炎 (43% ; 3/4 級 : 2.4%)、腹瀉 (31% ; 3/4 級 : 2.6%)、便秘 (29%)、噁心 (21% ; 3/4 級 : 1.2%)、嘔吐 (12% ; 3/4 級 : 0.5%)、痔瘡 (10% ; 3/4 級 : 0.2%)
5. 心血管方面副作用：靜脈栓塞 (36% ; 3/4 級 : 11%)、出血 (25% ; 3/4 級 : 1%)
6. 神經系統副作用：感覺異常 (35% ; 3/4 級 : 1.7%)、頭暈 (14%)、頭痛 (13% ; 3/4 級 : 0.2%)、眼睛毒性 (16% ; 3/4 級 : 0.7%)
7. 感染方面副作用：COVID-19 感染 (26% ; 3/4 級 : 1.7%)、結膜炎 (11% ; 3/4 級 : 0.2%)
8. 代謝性副作用：食慾降低 (24% ; 3/4 級 : 1%)
9. 呼吸系統與胸腔方面副作用：咳嗽 (19%)、呼吸困難 (14% ; 3/4 級 : 1.7%)
10. 精神性副作用：失眠 (10%)
11. 實驗室數值異常：白蛋白低下 (89% ; 3/4 級 : 8%)、ALT 上升 (65% ; 3/4 級 : 7%)、AST 上升 (52% ; 3/4 級 : 7%)、ALP 上升 (45% ; 3/4 級 : 0.5%)、低血鈣 (41% ; 3/4 級 : 1.4%)、GGT 上升 (39% ; 3/4 級 : 2.6%)、低血鈉 (38% ; 3/4 級 : 7%)、低血磷 (30% ; 3/4 級 : 5%)、肌酸酐上升 (26% ; 3/4 級 : 0.7%)、低血鎂 (25% ; 3/4 級 : 0.7%)、高血鎂 (12% ; 3/4 級 : 2.7%)

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殊分類，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。

### 給藥方式<sup>3</sup>

- 每日服用 240 毫克，不拘空腹或餐後服用。
- 須整粒吞服，不可剝半、磨粉或咀嚼藥錠。
- 於 amivantamab 輸注日，需先服用 lazertinib 再進行 amivantamab 的輸注。
- **若病人忘記服藥：**  
在 12 小時內想起來可以補服該次劑量；若超過 12 小時則跳過該次劑量，並照常服用下一個劑量。切勿於單次服用兩倍劑量。
- **若病人將一次劑量吐掉：**  
則跳過該次劑量，並照常服用下一個劑量。切勿於單次服用兩倍劑量。

### 劑量調整<sup>3</sup>

- 腎功能不全調整：
  - 對於輕度至中度腎功能不全病人 (CLcr: 30~89 mL/min)：無須調整劑量。
  - 對於重腎功能不全或末期腎病變病人 (CLcr: <30 mL/min)：該族群的使用經驗尚未被研究。
- 肝功能不全調整：
  - 對於輕度至中度肝功能不全病人 (T-bil ≤ 1.5~3 倍正常上限值、任一的 AST)：無須調整劑量。
  - 對於重度肝功能不全病人 (T-bil >3 倍正常上限值)：此類病人之藥動學數據尚未被研究。
- Lazertinib 之降階劑量：

| 初始劑量         | 第一階降低劑量      | 第二階降低劑量     | 第三階降低劑量 |
|--------------|--------------|-------------|---------|
| 240 mg PO QD | 160 mg PO QD | 80 mg PO QD | 永久停藥    |

- 對不良反應的調整與處理：

| 副作用    | 嚴重程度            | 處理方式與劑量調整                                                                                                                                                            |
|--------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 靜脈栓塞事件 | 第 2/3 級         | <ul style="list-style-type: none"><li>➤ 暫停使用 lazertinib 與 amivantamab</li><li>➤ 按臨床所需給予抗凝血劑。</li><li>➤ 一旦抗凝血劑開始使用，可考慮以原先劑量恢復 lazertinib 與 amivantamab 之用藥。</li></ul> |
|        | 第 4 級或第 2/3 級復發 | <ul style="list-style-type: none"><li>➤ 暫停使用 lazertinib，並永久停用 amivantamab。</li><li>➤ 一旦抗凝血劑開始使用，可考慮以原先劑量恢復</li></ul>                                                 |

|        |         |                                                                                                                                                                                            |
|--------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |         | lazertinib 之用藥。                                                                                                                                                                            |
| 間質性肺炎  | 任一嚴重程度  | <ul style="list-style-type: none"> <li>一旦懷疑，暫停使用 lazertinib 與 amivantamab。</li> <li>一旦確立間質性肺炎之診斷，永久停用兩藥。</li> </ul>                                                                        |
| 皮膚不良反應 | 第 1 級   | <ul style="list-style-type: none"> <li>按臨床需要給予支持性療法。</li> </ul>                                                                                                                            |
|        | 第 2 級   | <ul style="list-style-type: none"> <li>按臨床需要給予支持性療法。</li> <li>若兩週後症狀沒有改善，建議降低 amivantamab 之劑量並維持 lazertinib 之劑量。兩週後再繼續評估，若仍無改善則以降低 lazertinib 一階劑量直到恢復至 1 級以下 (含)。</li> </ul>              |
|        | 第 3 級   | <ul style="list-style-type: none"> <li>暫停使用 lazertinib 與 amivantamab。</li> <li>按臨床需要給予支持性療法。</li> <li>若恢復至 2 級以下 (含)，建議降低 amivantamab 之劑量並維持 lazertinib 之劑量。若兩週後症狀沒有改善，則永久停用兩藥。</li> </ul> |
|        | 第 4 級   | <ul style="list-style-type: none"> <li>永久停用 amivantamab。</li> <li>按臨床需要給予支持性療法。</li> <li>暫停使用 lazertinib 直到恢復至第 2 級以下 (含)，恢復後考慮以 lazertinib 降低一階之劑量恢復給藥。</li> </ul>                        |
| 其他副作用  | 第 3/4 級 | <ul style="list-style-type: none"> <li>暫停使用 lazertinib 與 amivantamab 直到恢復到 1 級以下 (含)。恢復後兩藥皆以降低一階之劑量恢復用藥。</li> <li>若四週內皆無恢復，考慮永久停藥。</li> </ul>                                              |

- 對藥物交互作用之劑量調整：詳見下方<藥物交互作用>

### 警告/注意事項與不良反應<sup>3</sup>

- 常見副作用的發生比率與型態：

| 副作用    | 臨床表現/徵象          | 臨床表現發生比率、型態與建議監測                                                                                                                            |
|--------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 靜脈栓塞事件 | 單腳腫脹疼痛、急性胸痛、呼吸急促 | <ul style="list-style-type: none"> <li>靜脈栓塞發生率：36%；第三級：10%；第四級：0.5%。第五級 (死亡)：0.5%</li> <li>發病時間中位數：84 天</li> <li>因靜脈栓塞需暫停用藥比率：7%</li> </ul> |

|        |               |                                                                                                                                                                                                        |
|--------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |               | <p>因靜脈栓塞而須降低劑量比率：0.5%</p> <p>因靜脈栓塞而須永久停藥：1.9%</p> <p>➤ 建議在開始用藥的初四個月，給予預防性的抗凝血藥品。避免使用 vitamin K 拮抗劑。若四個月皆未發生栓塞事件，可以考慮停用抗凝血劑。</p> <p>➤ 按照嚴重程度決定是否暫停用藥。而重新給藥時 amivantamab 與 lazertinib 皆建議以降低一階的劑量給予。</p> |
| 間質性肺炎  | 呼吸困難、咳嗽、發燒    | <p>➤ 靜脈栓塞發生率：3.1%；第三級：1.0%；第四級：0.2%；第五級(死亡)：0.2%。</p> <p>➤ 監測病人呼吸系統上的症狀。</p> <p>➤ 一旦確認是藥物引起之間質性肺炎，需永久停藥</p>                                                                                            |
| 皮膚不良反應 | 痤瘡樣皮疹、搔癢、皮膚乾燥 | <p>➤ 皮疹發生率：86%；第三級：26%。</p> <p>➤ 發病時間中位數：14 天。</p> <p>➤ 因皮疹需暫停用藥比率：30%</p> <p>因皮疹而須降低劑量比率：19%</p> <p>➤ 建議在用藥期間以及停藥後 2 個月內都需做好防曬措施，包括物理性防曬以及防曬乳。</p> <p>➤ 一旦發生皮膚不良反應，需給予適當的支持性療法，包括外用類固醇或外用/口服抗生素。</p>  |
| 眼部毒性   | 角膜炎           | <p>➤ 眼部毒性發生率：16%，第三/四級：0.7%。</p> <p>➤ 一旦發生或懷疑眼部毒性，請轉介給眼科醫師。</p> <p>➤ 按照眼部毒性的嚴重程度決定是否暫停用藥、減低劑量或是永久停藥。</p>                                                                                               |

➤ 對胎兒的影響：

基於動物試驗與藥理機轉，本藥可能造成孕期胎兒死亡或致畸胎之可能。

對於具生育可能之女性，服藥期間與停藥後 3 週內均需做好避孕措施；對於具生育可能女性之男性伴侶，服藥期間與停藥後 3 週內均需做好避孕措施。

➤ 對哺乳的影響：

目前尚無本藥乳汁分布之數據。建議服藥期間與停藥後 3 週內前須避免哺乳。

➤ 對生育能力的影響：

根據動物試驗之結果，本藥可能造成男性與女性之生育能力。對於女性而言，這樣的効果是可逆的；而對於男性則是在停藥後兩週內尚未能恢復生育能力。

### 藥物交互作用<sup>3</sup>

- 本藥主要經 glutathione conjugation、CYP3A4 或其他非酵素行代謝，並主要藉糞便排除。
- 本藥對於 CYP3A4 (弱效抑制)、UGT1A1、BCRP 以及 OCT1 具有抑制效果，可能影響其受質藥物的代謝。
- 與並用時需進行劑量調整：

| 並用藥品                      | AUC 影響                    | 建議之調整               |
|---------------------------|---------------------------|---------------------|
| 強效 CYP3A4 誘導劑             | 降低 lazertinib AUC 83%     | 禁止並用                |
| 中效 CYP3A4 誘導劑             | 降低 lazertinib AUC 32%     | 禁止並用                |
| 強效 CYP3A4 抑制劑             | 提升 lazertinib AUC 至 1.5 倍 | 監測 lazertinib 相關副作用 |
| 中效 CYP3A4 抑制劑 (midazolam) | 提升 lazertinib AUC 至 1.5 倍 | 監測 lazertinib 相關副作用 |
| 其他 CYP3A4 受質              | 未被研究                      | 監測 CYP3A4 受質相關副作用   |
| BCRP 受質 (如 rosuvastatin)  | 提升 rosuvastatin AUC 至 2 倍 | 監測 BCRP 受質相關副作用     |

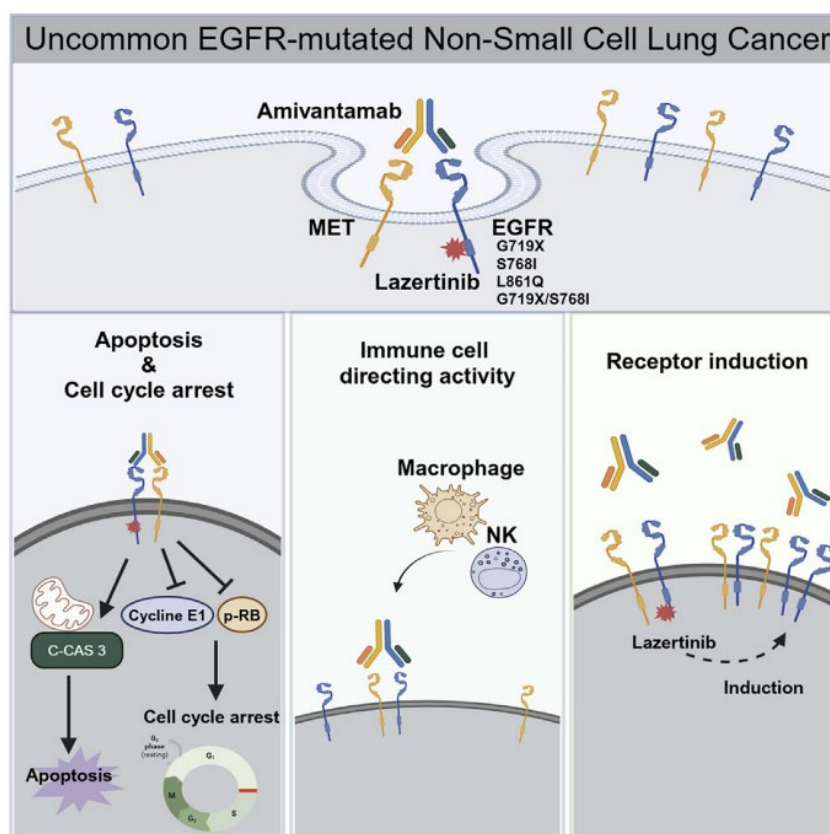
### 臨床監測項目<sup>3</sup>

- 全血球計數：檢查基礎值並常規追蹤。
- 靜脈栓塞症狀：追蹤單側腳腫脹或疼痛、急性胸悶、呼吸困難等症狀。
- 間質性肺炎症狀：追蹤咳嗽、呼吸困難、發燒等呼吸道症狀。
- 皮膚：追蹤皮疹與甲溝狀況。
- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

### 機轉<sup>4, 5</sup>

- **EGFR 抑制效果與抗藥性：**  
Lazertinib 為第三代 EGFR-TKI。它會與 EGFR 激酶結構域內 ATP 結合位點上的 Cys797 殘基形成不可逆的共價鍵，從而抑制 EGFR 及其下游的細胞訊息傳遞。Lazertinib 對於 Del19, L858R 與 T790M 等突變之 EGFR 皆具有抑制性。而對於 wild type EGFR 的抑制性較低，有助於減少對正常細胞的影響。
- **Lazertinib 與 Amivantamab 的合併療法：**  
Amivantamab 為雙特異性單株抗體，抗體一端的 Fab 區域與 MET 結合，另一端 Fab 則與 EGFR 結合；促進受體抗體複合物的內吞和降解，並透過 Fc 區域誘導免疫細胞進行抗體依賴性

細胞毒性作用 (ADCC) 與抗體依賴的細胞吞噬作用 (ADCP) 達成抗癌效果。透過 amivantamab 靶向 EGFR 的細胞外域，並結合 Lazertinib 靶向其激酶位置，可以對 EGFR 產生協同抑制作用。



### 藥師小叮嚀

1. 本藥每日服用一次，不拘空腹或餐後。但須整粒吞服，不可剝半、磨粉或咀嚼藥錠。
2. 若忘記服藥：在 12 小時內想起來可以補服該次劑量；若超過 12 小時則跳過該次劑量，並照常服用下一個劑量。切勿於單次服用兩倍劑量。
3. 若不慎將一次劑量吐掉：則跳過該次劑量，並照常服用下一個劑量。切勿於單次服用兩倍劑量。
4. **皮膚防曬**：紫外線可能會引起/加重皮膚不適。用藥期間以及停藥後 2 個月內都需做好**防曬措施**，包括物理性防曬以及廣效防曬乳 (能防護 UVA 與 UVB 兩類紫外線)。
5. **皮膚保濕**：建議每天塗抹長效的保濕乳液於各處皮膚，並避免使用易誘發痘痘之乳液。
6. 本藥與輸注藥品 amivantamab 並用可能會有靜脈栓塞風險，請依照醫師指示來決定是否須服用抗凝血劑。
7. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
8. 治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：

|                                |        |
|--------------------------------|--------|
| 單腳腫脹疼痛、急性胸痛、呼吸急促<br>呼吸困難、咳嗽、發燒 | 眼睛方面不適 |
|--------------------------------|--------|

9. 此藥對於孕婦及胎兒的影響未知。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師，女性病人用藥期間與停藥後的三週內都須執行避孕措施；男性病人則為用藥期間與停藥後的三週內。
10. 此藥對於母親乳汁的分布與對嬰兒的影響未知。用藥期間與停藥後的三週內都須避免哺乳。
11. 副作用等級 3 或 4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
12. 臨床監測項目：皮膚指甲狀況、栓塞症狀、呼吸狀況。

### References:

1. Sattler M, Mambetsariev I, Fricke J, et al. A Closer Look at EGFR Inhibitor Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer through the Lens of Precision Medicine. *J Clin Med*. 2023;12(5):1936. Published 2023 Mar 1.
2. Cho BC, Lu S, Felip E, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2024;391(16):1486-1498.
3. Lazcluze (lazertinib) [package insert]. Janssen Biotech, Inc; 2024. Accessed November 15, 2025. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2025/219008s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219008s003lbl.pdf).
4. Oh SY, Park S, Lee S, et al. The potential of lazertinib and amivantamab combination therapy as a treatment strategy for uncommon EGFR-mutated NSCLC. *Cell Rep Med*. 2025;6(2):101929.
5. Lee J, Hong MH, Cho BC. Lazertinib: on the Way to Its Throne. *Yonsei Med J*. 2022;63(9):799-805.