

HER2 TKIs 的發展歷史與定位^{1, 2, 3, 4}

- 隨著抗 HER2 單株抗體 trastuzumab 的成功，科學家開始尋求 anti-HER2 的小分子 TKI，以克服 trastuzumab 的抗藥性難題，例如其無法穿透血腦屏障，進而無法控制腦轉移的癌細胞。
- 2007 年，首個 HER2 TKI-lapatinib 被美國 FDA 核准使用在 HER2 陽性，晚期乳癌復發後的合併治療。相較於單獨使用 capecitabine，合併 lapatinib 療法能顯著延長疾病進展時間 TTP，而風險比 (HR) 為 0.49。在當時，HER2 陽性轉移性乳癌的二線治療相對有限。
- 另一方面，針對停經後 HR+/HER2+ 轉移性乳癌病人，lapatinib 與 AI 的合併療法於 2010 年取得 FDA 的適應症核可。
- 然而 2012 年 EMILIA 試驗顯示，Anti-HER2 的抗體藥物複合體 (ADC)-T-DM1 之二線療法，相較於上述的合併療法，大大延長了 HER2 陽性晚期乳癌的 PFS 以及 OS。基於此試驗的結果，T-DM1 取代 lapatinib 與 capecitabine 之合併療法，成為新的二線標準療法。
- 2022 年 DESTINY-Breast 03 試驗則證實了更有效的 ADC -T-DXd，相較於原先的二線首選藥品 T-DM1 能更顯著延長疾病無惡化存活期。這十五年來由於 HER2 TKI 的長期療效不足，新療法又陸續取得亮眼的治療成績，導致 Lapatinib 的臨床地位不斷限縮，並退居至 NCCN 指引中此類病人治療的第四線或後續選項。

常見適應症^{5, 6} (FDA 於 2007 年 3 月核准上市)

- 和 capecitabine 併用的情況下，治療腫瘤有 HER2 過度表現之現象且曾接受 anthracycline、taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之後期或轉移性乳癌患者。
- 和芳香酶抑制劑併用的情況下，治療 Her2/neu 過度表現，荷爾蒙接受體呈陽性之轉移性乳癌患者，但未曾接受過 trastuzumab 或芳香酶抑制劑治療，且目前不打算進行化療之停經後婦女。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Advanced or MBC whose tumors overexpress HER2 and who have	Open-label RCT. 324 women with HER2-positive, locally advanced or MBC that	mTTP: 8.4 months vs 4.4 months.* (HR: 0.49; P: <0.001) mPFS: 8.4 months vs 4.1 months* ORR: 22% vs 14%	Lapatinib 1250 mg PO QD continuously & capecitabine 2000 mg/m2 D1~D14 in 21-

received prior therapy, including an anthracycline, a taxane, and trastuzumab, in combination with capecitabine. [NCT00078572] Ref: N. Engl. J. Med. 355, 2733–2743 (2006).	had progressed after treatment with regimens that included an anthracycline, a taxane, and trastuzumab. (1:1, lapatinib + capecitabine vs capecitabine alone)	CNS progression: 2.5% vs 6.8% AEs leading to discontinuation: 13% vs 12%	days cycle. Capecitabine 2000 mg/m ² D1~D14 in 21-days cycle.
Postmenopausal women with HR (+) MBC that overexpresses the HER2 receptor for whom hormonal therapy is indicated, in combination with letrozole. Ref: J. Clin. Oncol. 27, 5538–5546 (2009).	RCT HR-positive MBC pts, 219 pt in HER2-positive subgroup (1:1, lapatinib + letrozole vs placebo + letrozole)	mPFS: 8.2 months vs 3.0 months (HR: 0.71, P: 0.019) RR: 27.9% vs 14.8% Grade 3/4 diarrhea: 10% vs 1% Grade 3/4 skin rashes: 1% vs 0%	Letrozole 2.5 mg PO QD + lapatinib 1500 mg PO QD; Letrozole 2.5 mg PO QD + placebo

試驗評論：

1. Lapatinib 上述兩試驗皆為新型一線標靶 pertuzumab 以及二線 ADC: T-DM1 與 T-DXd 尚未出世時的結果。在 trastuzumab 失效後於當代的選擇有限；而如今這些新興療法已大大延長 HER2 陽性轉移性乳癌病人，一線失效後的存活年限。上述的兩種合併療法已於目前指引上列為第四線的選擇之一，臨床地位逐漸縮小。

- AE: adverse events; CNS: central nervous system; HER2: human epithelial receptor 2; HR: hormone receptor; MBC: metastatic breast cancer; mTTP: median time to progression; mPFS: median progression-free survival; ORR: overall response rate; Pts: patients; RCT: randomized controlled trial.

致吐性及骨髓方面副作用⁷ (以下發生比率為合併口服化療或芳香環酶抑制劑下所記錄)

- 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：血紅素下降 (56% ; 3/4 級：<1%) ; 血小板下降 (18% ; 3/4 級：<1%) ; 嗜中性球減少 (22% ; 3/4 級：3%)

注意事項及常見副作用⁷ (以下發生比率為合併口服化療或芳香環酶抑制劑下所記錄)

- 常見副作用 (≥20%) 包括：腹瀉、噁心嘔吐、皮疹、手足症候群。
- 其他各系統副作用如下：
1. 全身性副作用：疲累 (20% ; 3/4 級：2%)、無力 (12% ; 3/4 級：<1%)
 2. 腸胃道方面副作用：腹瀉 (64~65% ; 3/4 級：10~14%)、噁心 (31~44% ; 3/4 級：

- <1~2%)、嘔吐 (17~26% ; 3/4 級 : 1~2%)、口腔黏膜發炎 (14%)、消化不良 (11% ; 3/4 級 : <1%)、厭食 (11% ; 3/4 級 : <1%)
3. 皮膚方面副作用：手足症候群 (與截瘤達並用時 58% ; 3/4 級 : 12%)、皮疹 (28~44% ; 3/4 級 : 2%)、乾皮症 (10%)、禿頭 (13% ; 3/4 級 : <1%)、搔癢 (12% ; 3/4 級 : <1%)、指甲疾病 (11% ; 3/4 級 : <1%)
 4. 骨骼肌肉與結締組織方面：四肢疼痛 (12% ; 3/4 級 : 1%)、背痛 (11% ; 3/4 級 : 1%)
 5. 呼吸系統與胸腔方面副作用：呼吸困難 (12% ; 3/4 級 : 3%)、流鼻血 (11% ; 3/4 級 : <1%)
 6. 精神系統副作用：失眠 (10% ; 3/4 級 : <1%)
 7. 神經方面副作用：頭痛 (14% ; 3/4 級 : <1%)
 8. 實驗室數值異常：總膽紅素上升 (22~45% ; 3/4 級 : <1~4%)、AST 上升 (49~53% ; 3/4 級 : 2~6%)、ALT 上升 (37~46% ; 3/4 級 : 2~5%)

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。

給藥方式⁷

1. HER2 陽性轉移性乳癌：與 capecitabine 並用下，使用 lapatinib 1250 mg PO QD。
 2. HR 陽性且 HER2 陽性轉移性乳癌：與 letrozole 並用下，使用 lapatinib 1500 mg PO QD。
- 本藥每日一次，必須空腹服用，請於飯前一小時或飯後兩小時配合水服用。
 - 若忘記服藥，則跳過當日之劑量，而明日照常時間服用，切勿服用雙倍劑量。

劑量調整⁷

- 腎功能不全調整：
 - 對於度輕度至中度腎功能不全病人 (CLcr: 30~89 mL/min)：無須調整劑量。
 - 對於度腎功能不全病人 (CLcr: <30 mL/min)：此類病人的藥物動力學尚未被研究。
- 肝功能不全調整：
 - 對於輕度或中度肝功能不全病人 (Child-Pugh A/B)：無須調整劑量。
 - 對於中度或重度肝功能不全病人 (Child-Pugh C)：此類病人之藥物 AUC 可能上升約 63%，若需使用建議減低劑量 (原劑量 1250 mg/day 減低為 750 mg/day；原劑量 1500 mg/day 減低為 1000 mg/day)。
 - 一旦發生嚴重肝毒性，必須永久停藥。
- 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
左心室射血分率 (LVEF) 下降	第二級以上(含)或 LVEF 降至機構正常下限值以下	➤ 暫停用藥。 ➤ 若兩週內恢復正常，可以降低的劑量：如與 capecitabine 並用時，降為 1000 mg/day；而與 letrozole 並用時，降為 1250 mg/day。
肝毒性	Child-Pugh C	➤ 若與 capecitabine 並用時，降為 750 mg/day；而與 letrozole 並用時，降為 1000 mg/day。
腹瀉	第三級或第一至二級且有併發症狀	➤ 暫停用藥直到恢復到無症狀的一級或以下。 ➤ 重新給藥時需降低劑量。如與 capecitabine 並用時，降為 1000 mg/day；而與 letrozole 並用時，降為 1250 mg/day。

	第四級	➤ 永久停藥。
其他毒性	第二級以上(含)	➤ 暫停用藥直到恢復到無症狀的一級或以下。可以原劑量重新給藥。 ➤ 若副作用復發，則直到恢復到無症狀的一級或以下後，須以減低之劑量重新給藥如與 capecitabine 並用時，降為 1000 mg/day；而與 letrozole 並用時，降為 1250 mg/day。

LVEF: left ventricular ejection fraction

- 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⁷

- 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
左心室射血分率 (LVEF)下降	運動表現下降，爬樓梯時呼吸喘，疲累感加重	➤ 發病時間：大多在開始治療後的 12 週內發生。 ➤ 用藥前建議監測 LVEF 基準值，並於治療期間追蹤。
肝毒性	AST/ALT 上升至 3 倍正常基準值以上；T-bil 上升至 2 倍正常基準值以上	➤ 發病時間：可能數天甚至數個月才發生。 ➤ 用藥前建議監測 AST/ALT/T-bil 基準值，並於每 4~6 週監測一次肝指數。 ➤ 一旦嚴重肝毒性出現，需永久停藥。
腹瀉	不成形糞便、水瀉、脫水、低血壓、電解質不平衡	➤ 發病時間：一半以上有腹瀉的病人在用藥六天內出現首次腹瀉，通常持續 4~5 天。 ➤ 嚴重程度：大多是輕微的，第三級：10%；第四級：1%。 ➤ 早點認知到腹瀉副作用的發生是重要的。一旦首次未成形便出現，建議開始服用止瀉藥品 loperamide。 ➤ 較嚴重的患者會需要補充電解質溶液，或甚至是口服抗生素。
間質性肺炎	乾咳、呼吸困難、胸痛	➤ 建議追蹤呼吸道症狀。 ➤ 三級以上(含)的間質性肺炎一旦發生，永久停藥。
QTc 間隔延長	心電圖上 QTc 間隔延	➤ QTc 間隔延長與藥物濃度相關。

	長	➤ 高風險病人如低血鉀、低血鎂、先天性長 QT 症候群、服用抗心律不整藥物，或正在服用可能延長 QT 藥物之，或接受過高劑量 anthracycline 病人。此類病人建議監測 QT。
嚴重皮膚不良反應	擴散性皮疹伴隨水泡或黏膜破損	➤ 非常罕見。 ➤ 一旦發生如史蒂芬強森症候群 (SJS)、多形性紅斑或毒性表皮壞死溶解症，須永久停藥。

LVEF: left ventricular ejection fraction.

➤ 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，服藥期間與停藥後一週內均需做好避孕措施；對於具生育可能女性之男性伴侶，服藥期間與停藥後一週內前均需做好避孕措施。

➤ 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一週內前須避免哺乳。

➤ 對生育能力的影響：

根據動物試驗之結果，本藥可能造成男性及女性不孕症之可能。

藥物交互作用⁷

➤ 本藥主要經 CYP3A4 與 CYP3A5 代謝；部分由 CYP2C19 與 CYP2C8 代謝。

➤ 本藥為 CYP3A4、CYP2C8 與 P-gp 之弱效抑制劑，須注意這些酵素或通道之受質影響。

➤ 與並用時需進行劑量調整：

並用藥品	AUC 影響幅度	原劑量	建議調整之劑量
強效 CYP3A4 抑制劑	Lapatinib AUC 上升至 1.7 倍	1250 或 1500 mg QD	500 mg QD 須持續到抑制劑停藥後一週
強效 CYP3A4 誘導劑	Lapatinib AUC 降低 72%	1250 mg QD	4500 mg QD，誘導劑停藥後須恢復原劑量
		1500 mg QD	5500 mg QD，誘導劑停藥後須恢復原劑量
CYP3A4 受質、CYP2C8 受質、P-gp 受質	Midazolam AUC 上升 22% Paclitaxel AUC 上升 23%	CYP3A4 受質、CYP2C8 受質需監測其副作用 Digoxin 劑量需減半。	

	Digoxin AUC 上升至 2.8 倍	
--	--------------------------	--

臨床監測項目⁷

- 全血球計數：檢查基礎值並常規追蹤。
- LVEF：用藥前建議監測 LVEF 基準值，並於治療期間追蹤。
- 肝指數：用藥前建議監測 AST/ALT/T-bil 基準值，並於每 4~6 週監測一次肝指數。
- 排便狀況：追蹤病人是否有未成形便甚至水便的形成。
- 呼吸道症狀：追蹤呼吸道症狀如乾咳、呼吸喘與呼吸困難。
- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

機轉¹

HER2 訊息傳遞路徑：

- HER2 為 EGFR 家族中其中一種受體，同時也是致癌蛋白之一。HER2 受體沒有對應的配體 (ligand)，其活化是透過與細胞膜上鄰近的 HER2 或 HER3 等同家族受體進行 dimerization 後，啟動下游的訊息傳遞路徑。這些路徑包括 MAPK, PI3K 等路徑，進而推動細胞週期，使細胞能夠活化與增生。

HER2 Tyrosine kinase inhibitors (TKIs)：

- Lapatinib 為可逆的酪胺酸激酶抑制劑，能阻擋 HER2 與 EGFR 兩種受體中 tyrosine kinase domain 之磷酸化，並抑制下游的 MAPK、PI3K-AKT 與 PLCγ 等訊息傳遞路徑，進而達到抑制癌症的效果。

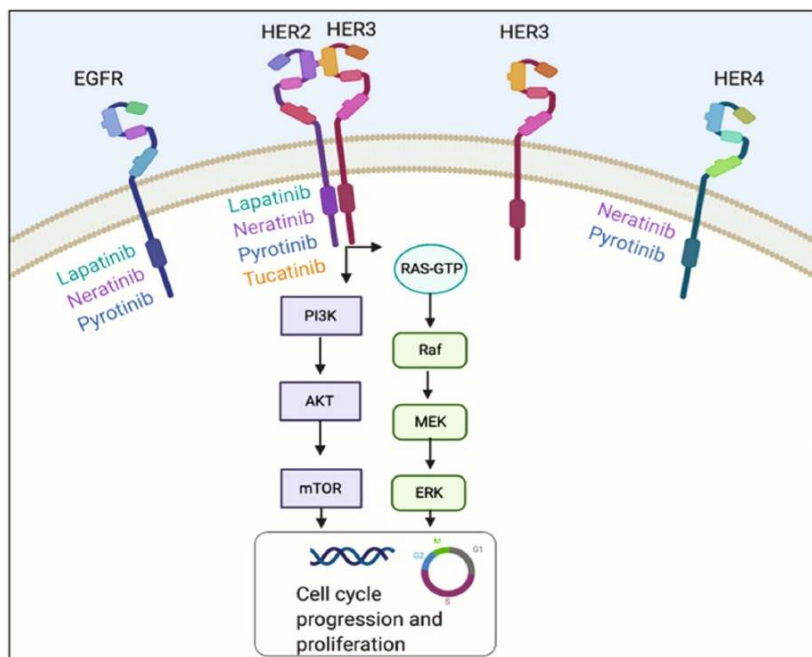


Fig. 1 Mechanism of action of HER2 tyrosine kinase inhibitors.

藥師小叮嚀

1. 本藥須空腹服用，請於飯前一小時或飯後兩小時以上服用。每日一次。
2. 若忘記服藥，則跳過當日之劑量，而明日照常時間服用，切勿服用雙倍劑量。
3. **禁止食用柚子、葡萄柚，或任何含柚類的果汁或食品**，以免產生交互作用。
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. 若出現水瀉，請按照醫療人員指示服用止瀉藥物，並適時補充水分或運動飲料以避免脫水。
6. 治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：

感覺心跳加速或劇烈跳動、頭暈、疲倦

呼吸急促、呼吸困難

急遽發展的皮疹或黏膜破損

皮膚黃或眼白黃

茶色尿

右上腹部疼痛或不適

7. 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，女性病人服藥期間與停藥後的一週內都須執行避孕措施；男性病人則為服藥期間與停藥後的一週內。
8. 此藥對於母親乳汁的分布與對嬰兒的影響未知。服藥期間與停藥後的一週內都須避免哺乳。
9. 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。
10. 臨床監測項目：心臟超音波、肝指數、排便狀況、呼吸道症狀。

References:

1. Schlam I, Swain SM. HER2-positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors: the time is now. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):56. Published 2021 May 20.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer. Version 5.2025. National Comprehensive Cancer Network; 2025. Accessed November 18, 2025. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
3. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-1791.
4. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1143-1154.
5. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2733-2743.
6. Johnston S, Pippin J Jr, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5538-5546.

7. Tykerb (lapatinib) [package insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2022. Revised March 2022. Accessed November 18, 2025.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/022055s044lbl.pdf