

EGFR TKIs 的歷史進展¹

- **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 (非靶點) 效應，副作用較第一代為多，且無法克服 T790M 突變的抗藥性。
- **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。

常見適應症 (FDA 於 2018 年 9 月核准上市)²

- 帶有 EGFR 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)成人病人的第一線治療。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
The first-line treatment of pts with NSCLC with EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R substitution mutations as detected by an FDA-approved test.	Multicenter, open-label RCT. 452 adults with newly diagnosed stage III/IV NSCLC and one EGFR mutation (exon 19 deletion or L858R). (1:1, dacomitinib vs gefitinib)	(Median f/u: 22.1 months) mPFS: 14.7 months vs 9.2 months (HR: 0.59, P<0.0001)* ePFS at 24-months: 30.6% vs 9.6%* ORR: 75% vs 72% mDOR: 14.8 months vs 8.3 months* mOS: 34.1 months vs 27.0 months* Grade 3-4 TRAEs: 9% vs 4%.	Dacomitinib 45 mg/day in 28 days cycle vs Gefitinib 250 mg/day in 28 days cycle until disease progression.

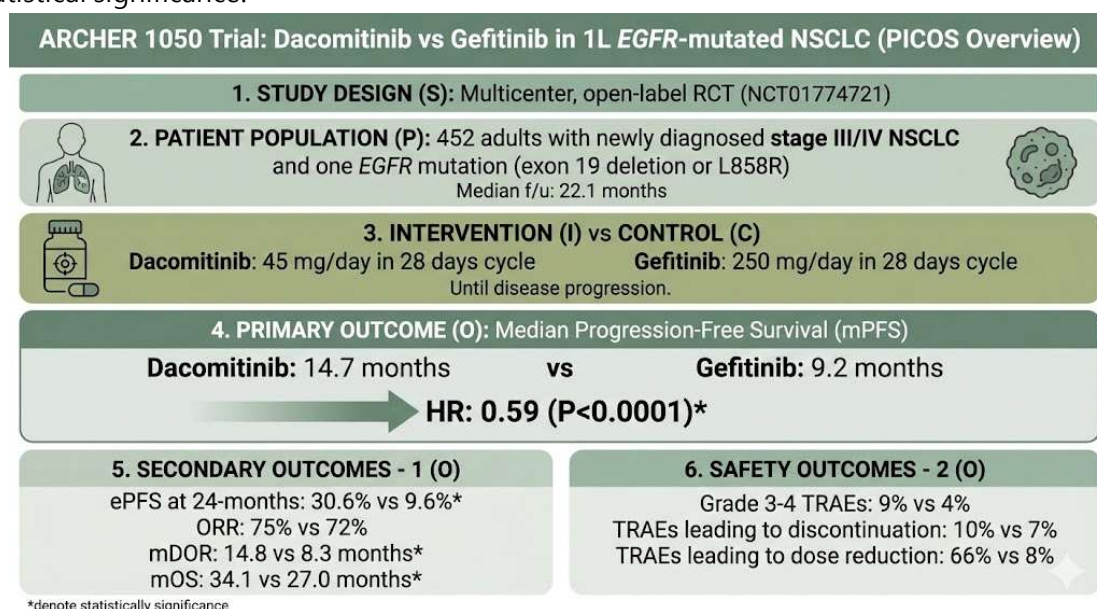
(ARCHER 1050, NCT01774721) Ref: Lancet Oncol . 2017 Nov;18(11): 1454-1466.		TRAEs leading to discontinuation: 10% vs 7%. Dose reduction due to TRAEs: 66% vs 8%.	
---	--	---	--

試驗評論：

1. **ARCHER 1050 試驗是首個比較第一代與第二代 EGFR 抑制劑的頭對頭隨機分派第三期對照試驗**，評估其在 EGFR 突變非小細胞肺癌患者中的治療效果。試驗結果顯示，第二代 dacomitinib 相較對照組第一代 gefitinib，能顯著延長 PFS 中位數；而在後續長期追蹤數據中，亦顯示 OS 中位數有顯著延長，表示 dacomitinib 作為一線治療的效果優於第一代 gefitinib³。在另一項第二代抑制劑 afatinib 的第二期試驗中，類似患者族群的 24 個月 PFS 率僅為 17.6%，低於 ARCHER 1050 試驗中的 30.6%，顯示第二代抑制劑中 dacomitinib 的效果有較優趨勢⁴。而安全性方面，實驗組因副作用需降低劑量的比例顯著較高，主要原因包括甲溝炎、痤瘡型皮疹與腹瀉。可考慮使用預防性外用抗生素及止瀉藥物，以降低相關副作用。

e: estimated; EGFR: epidermal growth factor receptor; mDOR: median duration of response; mPFS: median progression free survival; mOS: median overall survival; NSCLC: metastatic non-small cell lung cancer; ORR: objective response rate. RCT: randomized controlled trial; TRAE: treatment related adverse events.

*denote statistical significance.



致吐性及骨髓方面副作用⁵

- **致吐性：**微致吐性 (<10%的病人會有嘔吐副作用)
- **血液學方面副作用：**貧血 (44% ; 3/4 級 : 0.9%) ; 淋巴球下降 (42% ; 3/4 級 : 6%)

注意事項及常見副作用⁵

- **常見副作用 (≥20%) 包括：**腹瀉、皮疹、甲溝炎、口腔黏膜炎、食慾降低、乾皮症、體重降低、落髮、咳嗽、搔癢。
- **其他各系統副作用如下：**
 1. **腸胃道方面副作用：**腹瀉 (87% ; 3/4 級 : 8%)、口腔黏膜炎 (45% ; 3/4 級 : 4.4%)、噁心 (19% ; 3/4 級 : 1.3%)、便秘 (13%)、口腔潰瘍 (12%)

2. 皮膚方面副作用：皮疹 (69% ; 3/4 級：23%)、甲溝炎 (64% ; 3/4 級：8%)、乾皮症 (30% ; 3/4 級：1.8%)、落髮 (23% ; 3/4 級：0.4%)、搔癢 (21% ; 3/4 級：0.9%)、手足不良反應 (15% ; 3/4 級：0.9%)、皮膚炎 (11% ; 3/4 級：1.8%)
3. 代謝性副作用：食慾降低 (31% ; 3/4 級：3.1%)、體重降低 (26% ; 3/4 級：2.2%)
4. 呼吸系統與胸腔方面副作用：咳嗽 (21%)、鼻黏膜不適 (19%)、呼吸困難 (13% ; 3/4 級：2.2%)、胸痛 (10%)
5. 眼睛方面副作用：結膜炎 (19%)
6. 肌肉骨骼方面副作用：四肢疼痛 (14%)、骨骼肌肉疼痛 (12% ; 3/4 級：0.9%)
7. 感染方面副作用：上呼吸道感染 (12%)
8. 全身性副作用：衰弱無力 (13% ; 3/4 級：2.2%)
9. 精神系統副作用：失眠 (11% ; 3/4 級：0.4%)
10. 實驗室數值異常：白蛋白低下 (44%)、ALT 上升 (40% ; 3/4 級：1.4%)、高血糖 (36% ; 3/4 級：1.0%)、AST 上升 (35% ; 3/4 級：0.5%)、低血鈣 (33% ; 3/4 級：1.4%)、低血鉀 (33% ; 3/4 級：1.4%)、低血鈉 (26% ; 3/4 級：2.9%)、肌酸酐上升 (24%)、ALP 上升 (22% ; 3/4 級：0.5%)、低血鎂 (22% ; 3/4 級：0.5%)、高膽紅素血症 (16% ; 3/4 級：0.5%)

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⁵

- 本藥每日一次，不拘空腹或飯後服用。
- 若當日忘記服藥或服藥後發生嘔吐，請跳過該次劑量。並準時於明天服藥，勿服用雙倍劑量。

劑量調整⁵

- **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。
 - 對於重度腎功能不全病人 (CLcr: <30 mL/min)：此類病人之藥動學數據尚未被研究。
- **肝功能不全調整：**
 - 對於輕度至重度肝功能不全病人 (Child Pugh A, B, or C)：無須調整劑量。
- **劑量降階：**dacomitinib 共有兩個降階劑量，須按副作用發生之嚴重程度進行劑量降階。

劑量階層	劑量
第一降階劑量	30 mg QD
第二降階劑量	15 mg QD

- **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
間質性肺炎	任何嚴重程度	➤ 永久停藥
腹瀉	第二級	➤ 暫停用藥直到恢復至一級以下，並以原劑量恢復給藥。 ➤ 第二級腹瀉復發，則暫停用藥直到恢復至一級以下，並以降低一階之劑量恢復給藥。
	第三或第四級	➤ 暫停用藥直到恢復至一級以下，並以降低一階之劑量恢復給藥。
皮膚不良反應	第二級	➤ 暫停用藥直到恢復至一級以下，並以原劑量恢復給藥。 ➤ 第二級腹瀉復發，則暫停用藥直到恢復至一級以

		下，並以降低一階之劑量恢復給藥。
	第三或第四級	➤ 暫停用藥直到恢復至一級以下，並以降低一階之劑量恢復給藥。
其他	第三或第四級	➤ 暫停用藥直到恢復至一級以下，並以降低一階之劑量恢復給藥。

- 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⁵

- 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
間質性肺炎	乾咳、呼吸困難、發燒	➤ 嚴重間質性肺炎發生率：0.5%。0.3%致死率。 ➤ 建議監測間質性肺炎症狀，一旦懷疑立即暫停用藥。一旦確立診斷則永久停藥。
腹瀉	水瀉、脫水症狀(頭暈、低血壓、電解質不平衡)	➤ 腹瀉發生率：86%，第三至第四級 11%，致死率為 0.3%。 ➤ 發生二級以上腹瀉需暫停用藥直到恢復至一級或以下。並以降低一階之劑量重新給藥。 ➤ 腹瀉時適時給予 loperamide 或 atropine 以緩解症狀。
皮膚不良反應	皮疹、搔癢、乾皮症、痤瘡型皮疹、甲溝炎	➤ 皮疹發生率：78%，第三至第四級 21%。剝落性皮膚不良反應發生率 7%，第三至第四級 1.8%。 ➤ 一旦發生二級以上(含)皮膚不良反應，暫停用藥直到恢復至一級(含)以下，並按照嚴重程度重新給藥或以降低一階之劑量給藥。 ➤ 一旦發生一級皮疹，建議給予外用抗生素與類固醇。二級以上皮疹則建議使用口服抗生素。 ➤ 陽光可能會加重皮膚不良反應，用藥期間建議做好防曬與保濕措施。 ➤ 建議定期做指甲修剪。

- 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 17 天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 17 天內前須避免哺乳。

➤ **對生育能力的影響：**

根據動物實驗之結果，本藥對大鼠生殖能力的影響是可逆的。

藥物交互作用⁵

- 本藥主要經肝臟氧化及 glutathione 代謝，其中 CYP2D6 酵素也會參與代謝，CYP3A4 則參與一小部分代謝。
- 本藥會抑制 CYP2D6 的代謝能力，建議避免並用 CYP2D6 受質。
- 與以下藥物並用時需進行劑量或藥物調整：

並用藥品	AUC 上升幅度	建議調整之劑量
PPI (rabeprazole)	Dacomitinib AUC 降低 39%	換用 H2B 並與 H2B 給藥前至少 6 小時或給藥後至少 10 小時服用 dacomitinib。
制酸劑	Dacomitinib AUC 不受影響	無須調整
強效 CYP2D6 抑制劑	Dacomitinib AUC 僅+6%	無須調整
CYP2D6 受質	Dextromethorphan AUC 上升至 9.6 倍	避免並用

臨床監測項目⁵

- 間質性肺炎症狀：治療期間追蹤病人呼吸道症狀，如乾咳、呼吸困難等症狀是否惡化。
- 腹瀉：追蹤病人排便狀況。
- 皮膚不良反應：追蹤病人皮膚與指甲狀況。
- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

機轉²

pan-HER 不可逆抑制劑的機制：

- Dacomitinib 為第二代的 EGFR inhibitor，屬於 pan-HER 的不可逆抑制劑，其標靶對象包含 EGFR (HER1)、HER2 及 HER4 之受體酪胺酸激酶家族。其對於特定的 EGFR 突變如 exon 19 deletion 或 exon 21 L858R substitution 突變皆具有抑制效果。Dacomitinib 會與這些酪胺酸激酶催化區域的 cysteine 殘基形成共價鍵，藉此阻斷受體活性，並防止 Ras-MAPK 及 PI3K/AKT 等下游訊息傳遞路徑被活化，進而抑制腫瘤細胞的生長。

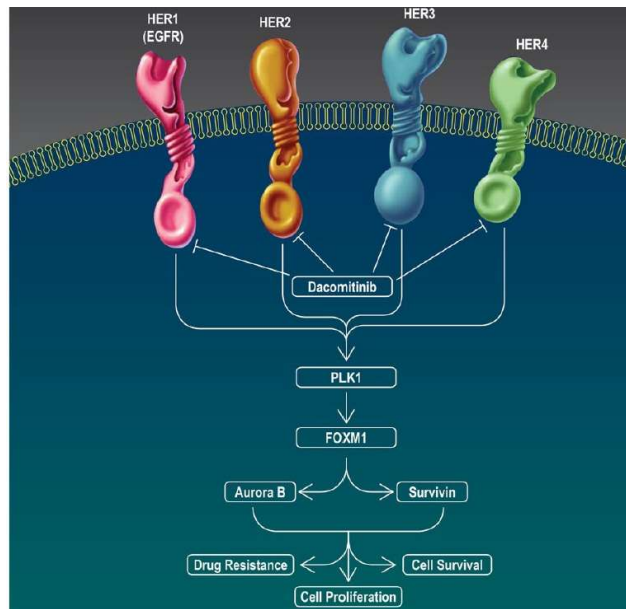


Figure 6. Schematic illustration of the anti-tumour effects of dacomitinib on the EOC cells.

藥師小叮嚀

1. 本藥每日服用一次，不拘空腹或飯後服用。
2. 若當日忘記服藥或服藥後發生嘔吐，請跳過該次劑量。並準時於明天服藥，勿服用雙倍劑量。
3. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
4. 本藥會造成皮膚疹、或痤瘡型皮疹，**建議每日做好皮膚保溼與防曬。**
5. 本藥可能會造成指甲兩側凹槽發炎疼痛，也就是甲溝炎，**建議定期做指甲修剪。**
6. 本藥可能造成嚴重腹瀉，若一日水瀉大於三次，**請按照醫師指示服用止瀉藥品。**
7. **治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：**

乾咳、呼吸困難、發燒、或呼吸道症狀惡化 新出現或惡化的皮疹、皮膚剝落反應	水瀉、脫水症狀 (頭暈、低血壓、電解質不平衡)
---	-------------------------

8. **懷孕影響。**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，女性病人對於具生育可能之女性，服藥期間與停藥後 17 天內均需做好避孕措施。
9. **哺乳影響。**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 17 天內都須避免哺乳。
10. 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。
11. 臨床監測項目：呼吸道症狀、排便狀況、病人皮膚與指甲狀況。

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. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1454-1466.
3. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *Drugs*. 2021;81(2):257-266.
4. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):577-589.
5. U.S. Food and Drug Administration. VIZIMPRO (dacomitinib) Prescribing Information. Pfizer; revised December 2020. Accessed December 1, 2025.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211288s003lbl.pdf.