

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，例如其難以穿透血腦屏障，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。
- **擴展至 HR+ 乳癌適應症**。針對停經後 HR+/HER2+ 轉移性乳癌病人，lapatinib 與芳香環酶抑制劑 (AIs) 的合併療法於 2010 年取得 FDA 的適應症核可。
- **治療版圖變遷**。隨著 pertuzumab 與 anti-HER2 ADC: T-DM1 與 T-DXd 試驗的亮眼成果，HER2 陽性的一二線療法逐漸被抗體組合療法或抗體藥物複合體單一療法所取代。
- **2015 年 (CEREBEL 試驗)**：該試驗比較了 Lapatinib + Capecitabine 與 Trastuzumab + Capecitabine 在預防腦轉移的效果。結果顯示，兩組在腦轉移發生或復發的比率上**並無統計學顯著差異**。這顯示儘管 Lapatinib 在藥物動力學上具中樞神經穿透力，但在臨床實務上，並未表現出優於 Trastuzumab 的腦轉移控制效果。
- **2020 年 Tucatinib 的突破**：新一代高選擇性 HER2 TKI: Tucatinib 問世。其樞紐性試驗 HER2CLIMB 證實，在 Trastuzumab + Capecitabine 的基礎上加入 Tucatinib，相較於加入安慰劑組，不僅能延長整體無惡化存活期 (PFS)，更能顯著改善腦轉移患者的 CNS-PFS 與 OS。這使得 Tucatinib 成為首個獲 FDA 核准於，治療包含腦轉移之 HER2 陽性乳癌患者的 TKI 藥物。

常見適應症 (FDA 於 2020 年 4 月核准上市)^{4, 5, 6, 7}

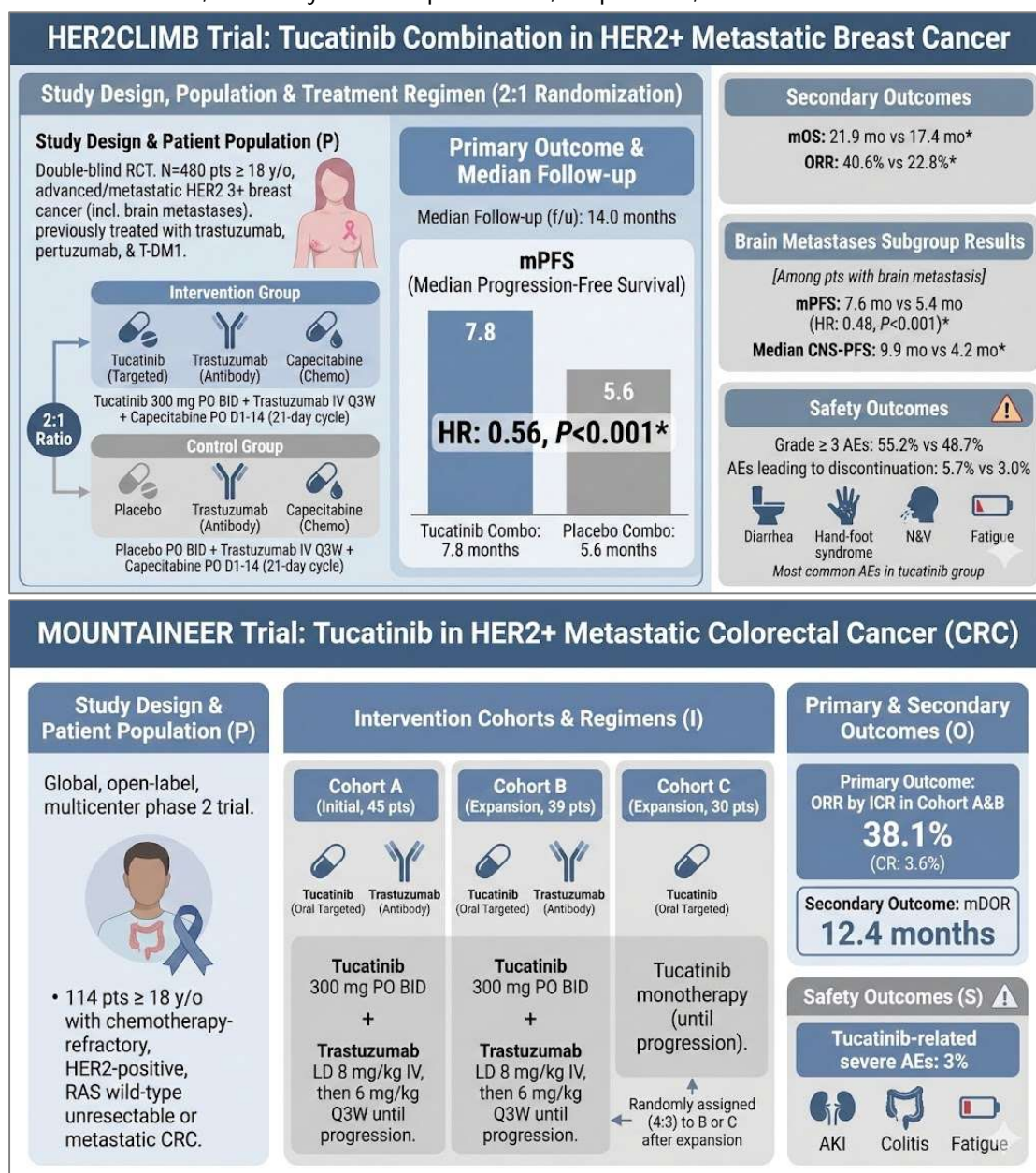
- 與 Trastuzumab 和 Capecitabine 合併使用於治療晚期無法切除或轉移性 HER2 陽性乳癌的成人患者 (包括已發生腦轉移的患者)，且患者須在轉移性階段曾接受過一種或多種抗 HER2 療法。(截至 2025 年底尚無 TFDA 藥證)
- 與 Trastuzumab 合併使用於治療 RAS 野生型 (wild-type)、HER2 陽性之無法切除或轉移性大腸直腸癌成人患者，且患者在接受過含 Fluoropyrimidine、Oxaliplatin 及 Irinotecan 的化學療法後病情惡化。(截至 2025 年底尚無 TFDA 藥證)

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
In combination with trastuzumab and capecitabine for Tx of adult pts with advanced unresectable or metastatic HER2 3+ breast cancer, including pts with brain metastases, ≥ prior anti-HER2-based regimens in the metastatic setting (HER2CLIMB trial, NCT02614794) Ref: N Engl J Med. 2020 Feb 13;382(7):597-609.	Double-blind RCT. 480 pts ≥ 18 y/o with advanced breast carcinoma, previously treated with trastuzumab, pertuzumab, and T-DM1. (Pts previously treated with capecitabine or anti-HER2 TKIs were excluded.) (2:1 ratio to tucatinib or placebo, in combination with trastuzumab and capecitabine)	(Median f/u: 14.0 months) mPFS: 7.8 months vs 5.6 months (HR: 0.56, P<0.001)* mOS: 21.9 months vs 17.4 months* ORR: 40.6% vs 22.8%* [Among pts with brain metastasis] mPFS: 7.6 months vs 5.4 months (HR: 0.48, P<0.001)* Median CNS-PFS: 9.9 month vs 4.2 months* [Safety outcomes] Grade ≥3 AEs: 55.2% vs 48.7%. AEs leading to tucatinib/placebo discontinuation: 5.7% vs 3.0%. Most common AEs in tucatinib group: diarrhea, hand-foot syndrome, N&V, fatigue.	Tucatinib 300 mg PO BID or placebo PO BID, in combination with trastuzumab LD 8 mg/kg once, followed by 6 mg/kg IV Q3W and capecitabine 1000 mg/m2 PO BID D1~D14 in 21-days cycle. For all 3 drugs, continue for 6 cycles or until disease progression.
In combination with trastuzumab for the Tx of adult pts with RAS wild-type HER2 3+ unresectable or metastatic CRC that has progressed following Tx with fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based chemotherapy. (MOUNTAINEER trial, NCT03043313) Ref: Lancet Oncol. 2023 May;24(5):496-508.	Global, open-label, multicenter phase 2 trial. 114 pts ≥ 18 y/o with chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic CRC. (Cohort A: tucatinib + trastuzumab (45 pts); cohort B: expansion with tucatinib + trastuzumab (39 pts); cohort C: expansion with tucatinib monotherapy (30 pts))	ORR by ICR in cohort A&B: 38.1%; CR: 3.6% mDOR: 12.4 months Tucatinib-related severe AEs: 3% (AKI, colitis, and fatigue)	Tucatinib 300 mg PO BID plus trastuzumab LD 8 mg/kg IV, then 6 mg/kg Q3W (cohort A) until progression. After expansion, pts were randomly assigned (4:3), to either tucatinib plus trastuzumab (cohort B) or tucatinib monotherapy (cohort C)
試驗評論： 1. HER2CLIMB 試驗證實 ，在 HER2 陽性乳癌病人一二線療法均失效後，在 capecitabine 與 trastuzumab 組合療法的基礎上加上 tucatinib，相較於安慰劑能顯著延長 PFS 中位數與 OS 中位數。且在腦轉移病人中，實驗組亦顯示			

整體 PFS 以及中樞神經 PFS 的顯著優勢，表示 tucatinib 的使用能有效抑制腦轉移的癌細胞。因副作用而需停藥的比率不到 6%，故就安全性而言 tucatinib 為病人容易耐受的藥品。

2. **MOUNTAINEER 試驗**證實在 HER2 陽性的大腸直腸癌病人中，使用 anti-HER2 抗體 trastuzumab 與 TKI-tucatinib 組合療法能達到 38% 的客觀反映率，且在有反應的病人中能維持中位數 12 個月的效果。其客觀反映率相較於同治療地位的組合療法 trastuzumab+pertuzumab (32%) 或 trastuzumab+lapatinib (30%) 較高些；但低於 T-DXd 試驗中 45% 的客觀反映率。而安全性方面與 HER2CLIMB 試驗類似，嚴重不良反應比率不高，是相對安全的治療選項。

- CRC: colorectal cancer; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; ICR: independent central review; LD: loading dose; mDOR: median duration of response; mPFS: median progression-free survival; mOS: median overall survival; ORR: objective response rate; Pt: patients; Tx: treatment.



致吐性及骨髓方面副作用⁸ (以下副作用為其他藥品並用下之發生率)

- 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：**紅血球低下 (59% ; 3/4 級 : 3.3%)、淋巴球減少 (39% ; 3/4 級 : 12%) ; 白血球下降 (22%)、血小板下降 (15%)

注意事項及常見副作用⁸ (以下副作用為其他藥品並用下之發生率)

- **常見副作用 (≥20%) 包括：**腹瀉、疲勞、皮疹、噁心、腹痛、輸液相關反應及發燒。
- **其他各系統副作用如下：**
1. **全身性副作用：**疲累 (44% ; 3/4 級 : 2.3%)、發燒 (20%)、打冷顫 (19% ; 3/4 級 : 0~1.2%)、輸注相關反應 (21%)
 2. **腸胃道方面副作用：**腹瀉 (81% ; 3/4 級 : 12%)、噁心 (58~64% ; 3/4 級 : 3.5~3.7%)、嘔吐 (16~36% ; 3/4 級 : 3%)、腹痛 (21% ; 3/4 級 : 2.3%)、便秘 (14% ; 3/4 級 : 1.2%)、口腔黏膜炎 (32% ; 3/4 級 : 2.5%)
 3. **皮膚方面副作用：**皮疹 (20~37% ; 3/4 級 : 0~0.7%)、手足症候群 (Capecitabine 並用之副作用 (63% ; 3/4 級 : 13%))
 4. **心血管方面副作用：**高血壓 (17% ; 3/4 級 : 7%)
 5. **肌肉骨骼方面副作用：**背痛 (17% ; 3/4 級 : 2.3%)、關節痛 (15~16% ; 3/4 級 : 0.5~1.2%)、肌肉疼痛 (13%)
 6. **呼吸系統與胸腔方面副作用：**咳嗽 (16%)、呼吸困難 (14%)、流鼻血 (12%)
 7. **肝臟方面副作用：**肝毒性 (42% ; 3/4 級 : 9%)
 8. **代謝性副作用：**食慾降低 (19%)
 9. **神經系統副作用：**周邊神經病變 (13% ; 3/4 級 : 0.5%)
 10. **精神方面副作用：**焦慮 (10%)
 11. **實驗室數值異常：**肌酸酐上升 (58%)、血糖上升 (% ; 3/4 級 : %)、ALT 上升 (46% ; 3/4 級 : 8%)、AST 上升 (43% ; 3/4 級 : 6%)、膽紅素上升 (47% ; 3/4 級 : 1.5%)、ALP 上升 (26% ; 3/4 級 : 0.5%)、白蛋白下降 (% ; 3/4 級 : %)、低血鈉 (28% ; 3/4 級 : 2.5%)、低血鉀 (36% ; 3/4 級 : 6%)、低血磷 (59% ; 3/4 級 : 8%)、低血鎂 (40% ; 3/4 級 : 0.8%)

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⁸

- 每日服用兩次，兩次間隔 12 小時，不拘空腹或飯後服用。本藥請配水整粒吞服，不可破壞劑型，不可剝半、磨粉、或咀嚼。
- 若忘記服藥或服藥後發生嘔吐，則跳過該次劑量。下次劑量請準時服用，並勿服用兩倍劑量。

劑量調整⁸

- **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)：此類病人之藥物動力學尚未被研究。
- **肝功能不全調整：**
 - 對於輕度至中度肝功能不全病人 (Child-Pugh A or B)：無須調整劑量。
 - 對於重度肝功能不全病人 (Child-Pugh C)：此類病人 tucatinib AUC 為正常人之 1.6 倍。建議降低起始劑量至 200 mg PO BID。

- **劑量降階方式：**

劑量降階階層	降階劑量
第一降階劑量	250 mg PO BID
第二降階劑量	200 mg PO BID
第三降階劑量	150 mg PO BID

- **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
腹瀉	第三級且尚未使用止瀉劑	➤ 給予適當止瀉與輸液療法。 ➤ 暫停用藥至恢復至一級以下 (含)，並以原劑量恢復用藥。
	使用止瀉劑下仍第三級腹瀉	➤ 給予適當止瀉與輸液療法。 ➤ 暫停用藥直至恢復至一級以下 (含)，並以降低一階之劑量恢復用藥。
	第四級腹瀉	➤ 永久停藥。

肝毒性	T-bil 1.5~3 倍正常上限值	➤ 暫停用藥至恢復至一級以下(含)，並以 原劑量 恢復用藥。
	AST/ALT 5~20 倍正常上限值 或 T-bil 3~10 倍正常上限值	➤ 暫停用藥直至恢復至一級以下(含)，並以 降低一階之劑量 恢復用藥。
	AST/ALT 大於 20 倍正常上限值 或 T-bil 大於 10 倍正常上限值	➤ 永久停藥。
	AST/ALT 大於 3 倍正常上限值 且 T-bil 大於 2 倍正常上限值	➤ 永久停藥。
其他不良反應	第三級	➤ 暫停用藥直到緩解至一級以下(含)，並以 降低一階之劑量 恢復用藥。
	第四級	➤ 永久停藥。

- 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⁸

- 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
腹瀉	水瀉、脫水(低血壓)、電解質不平衡	➤ 發生率：64~81%，第三級 3.5~12%、第四級 0~0.5%。 ➤ 發生水瀉之時間中位數：12 天。 ➤ 緩解所需時間中位數：8 天。 ➤ 約 6%病人須因腹瀉降低劑量，1%病人須因腹瀉永久停藥。 ➤ 按腹瀉嚴重程度給予止瀉藥品，無須預防性給予。
肝毒性	AST/ALT 上升、T-bil 上升	➤ 上升 5 倍以上 AST 正常上限值 6~8%；上升 5 倍以上 ALT 正常上限值 4.7~6%；上升 3 倍以上 T-bil 正常上限值 1.5~6%。 ➤ 建議治療前監測 AST/ALT、T-bil，並於治療期間每三週監測一次。

- 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。

對於具生育可能之女性，服藥期間與停藥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，服藥期間與停藥一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一週內避免哺乳。

➤ **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。

藥物交互作用⁸

- 本藥主要經 CYP2C8 代謝，少部分則經由 CYP3A 代謝。最後大部分原藥與其代謝物經由糞便排出。
- 本藥亦為 P-gp 與 BCRP 的受質。而對於 CYP2C8、CYP3A、MATE1/2-K 則有抑制性效果。
- 與並用時需進行劑量調整：

並用藥品	AUC 影響	建議之處理與調整劑量
強效 CYP3A 抑制劑 (如: itraconazole)	Tucatinib AUC 增加 30%	監測 tucatinib 相關副作用。
強效 CYP2C8 抑制劑 (如: gemfibrozil)	Tucatinib AUC 上升至三倍	建議避免並用。
強效 CYP3A、中效 CYP2C8 誘導劑	Tucatinib AUC 下降 50%	建議避免並用。
CYP2C8 受質 (如 repaglinide)	Repaglinide AUC 上升 70%	監測 CYP2C8 受質相關副作用。
CYP3A 受質 (如 midazolam)	Midazolam AUC 上升至 5.7 倍	建議避免並用。若有並用之必要請按照 CYP3A 受質仿單進行劑量調降。
P-gp 受質 (如 digoxin)	Digoxin AUC 增加 50%	考慮降低 P-gp 受質劑量，並監測相關副作用。
MATE1/2-K 受質 (如 metformin)	Metformin AUC 增加 40%	監測 MATE1/2-K 受質相關副作用。

臨床監測項目⁸

- 肝指數：檢查 AST/ALT、T-bil 基礎值並常規每三週追蹤一次。
- 腹瀉：追蹤病人排便狀況，視臨床需要給予止瀉藥品。
- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

機轉²

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)：

- Tucatinib 為可逆的酪胺酸激酶抑制劑，能專一性阻擋 HER2 受體中 tyrosine kinase domain 之磷酸化，並抑制下游的 MAPK、PI3K-AKT 與 PLC γ 等訊息傳遞路徑，進而達到抑制癌症的效果。

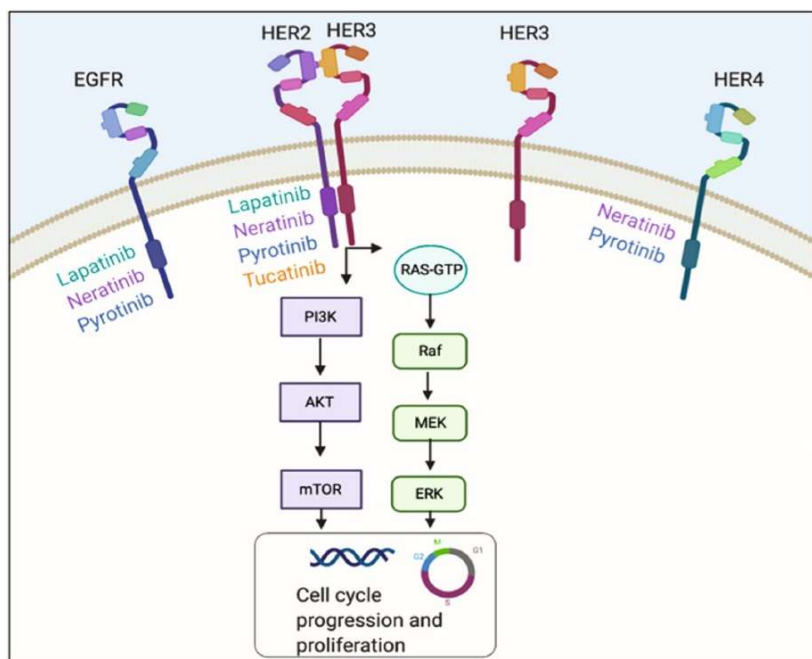


Fig. 1 Mechanism of action of HER2 tyrosine kinase inhibitors.

藥師小叮嚀

1. 每日服用兩次，兩次間隔 12 小時，不拘空腹或飯後服用。本藥請配水整粒吞服，不可破壞劑型，不可剝半、磨粉、或咀嚼。
2. 若忘記服藥或服藥後發生嘔吐，則跳過該次劑量。下次劑量請準時服用，並勿服用兩倍劑量。
3. 此藥可能產生較嚴重的腹瀉，請注意排便情況的變化。若發生水瀉一天大於四次(含)，請按照醫師指示服用止瀉藥品，並補充足量水分 (一天至少八杯水) 與電解質。
4. 葡萄柚與柚子可能影響藥效，建議服藥期間避免服用相關食品。
5. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
6. 治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：

水瀉一天大於七次(含)、腸胃道蠕動改變、脫水、低血壓

皮膚或眼睛發黃、感覺非常疲倦、食慾下降、茶色尿、右上腹疼痛、比平常更容易出血或瘀傷

7. **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，女性病人服藥期間與停藥一週內都須執行避孕措施；男性病人則為服藥期間與停藥一週內。
8. **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：肝指數、排便狀況。

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. 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.
3. Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, et al. CEREDEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015;33(14):1564-1573.
4. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2020;382(7):597-609.
5. Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. J Clin Oncol. 2020;38(23):2610-2619.

6. Strickler JH, Cercek A, Siena S, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023;24(5):496-508.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 5.2025. Updated October 2025. Accessed December 3, 2025.
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1428>.
8. U.S. Food and Drug Administration. TUKYSA (tucatinib) Prescribing Information. Seagen Inc.; revised 2023. Accessed December 3, 2025.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/213411s004lbl.pdf.