

ENHERTU®

優赫得凍晶注射劑

Fam-Trastuzumab Deruxtecan 100mg/vial

專業人員版 | 陳語紘藥師撰寫

常見適應症 (2019 年 12 月 FDA 允許上市)

➤ HER 2 陽性不可切除或轉移性乳癌

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Breast cancer, unresectable or metastatic, HER2-positive: IV	<ul style="list-style-type: none"> open-label, single-group, multicenter, phase II trial T-DXd in adults with pathologically documented HER2-positive metastatic breast cancer who had received previous treatment with T-DM1 (N=184). <p>Ref: <i>N Engl J Med</i> 2020; 382:610-621</p>	<p>Efficacy</p> <p>ORR: 60.9% CR: 6% PR: 54.9% mDR: 14.8 months mPFS: 16.4 months 1-year OS: 86.2%</p> <p>Safety</p> <p>ADR of any grade: 99.5% Grade 3/4: 57.1% Commonly grade 3/4 AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Neutropenia (20.7%) ➤ Anemia (8.7%) ➤ Nausea (7.6%) 	5.4 mg/kg · 每 3 週 (為期 21 天的周期) 靜脈輸注一次，直到病情惡化或出現無法接受的毒性為止。

Abbreviations: T-DM1, trastuzumab emtansine; ORR, objective response rate; CR, complete response; PR, partial response; mDR, median duration of response; mPFS, median progression free survival; OS, overall survival.

作用機轉

腫瘤細胞表面常有表皮生長因子第二型受體 (HER2) 的過度表現，Fam-Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) 是鎖定 HER2 的抗體藥物複合體。Trastuzumab 這種單株抗體會選擇性結合到 HER2 上，並釋放含有 DXd 的細胞毒性衍生物。釋放後，具細胞膜滲透性的 DXd 會破壞 DNA 和導致腫瘤細胞的凋亡，從而毒殺 HER2 陽性的腫瘤細胞和周圍具有可變 HER2 陽性表達的細胞。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中度致吐性 (有 26-47% 的病人會發生嘔吐)
- 骨髓抑制程度：嗜中性白血球減少症 (62-72%；3/4級：16-51%)、貧血 (31-58%；3/4級：7-38%)、血小板減少症 (37-68%；3/4級：3-12%)、白血球數量減少 (70-74%；3/4級：7-29%)、淋巴細胞減少症 (70%；3/4級：28%)、嗜中性球低下合併發燒 (2-5%；3/4級：≤5%)

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：左心室搏出分率降低 (≤8%；無症狀 Grade 2)、末梢水腫 (10%)
2. 皮膚系統：落髮 (22-46%)、皮疹 (10%)、蜂窩性組織炎 (可能嚴重：>1%)
3. 代謝及內分泌系統：低血鉀 (26-30%)、脫水 (6%)
4. 胃腸系統：噁心 (63-79%)、腹瀉 (29-32%)、嘔吐 (26-47%)、食慾下降 (32-60%)、腹痛 (14-19%)、便秘 (24-35%)、消化不良 (12%)、口腔炎 (11-14%；3/4級：≤2%)、腸阻塞 (>1%)
5. 肝臟系統：肝指數上升 (AST：41-58%；ALT：38-47%；ALP：54%；serum total bilirubin：24%)、膽汁鬱滯性黃疸 (可能嚴重：>2%)、肝功能不全 (8%)
6. 免疫系統：抗體發展 (2%，抗藥性)
7. 神經系統：疲倦 (55-59%)、頭痛 (19%)、頭暈 (10%)
8. 眼部系統：乾眼症 (11%)
9. 呼吸系統：咳嗽 (20%)、呼吸困難 (13%)、鼻出血 (13%)、上呼吸道感染 (15%)、間質性肺炎 (9-10%)、肺炎 (6%)
10. 其它系統：腫瘤出血 (>2%)、發燒 (24%)、輸液相關反應 (2-3%)

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。

劑量調整

- 延後或遺漏某次排定的劑量：請盡快給藥 (以最近一次耐受的劑量和輸注速度)，不要等到下一次排定的時間才打。應調整施打的時間表以保持 3 週間隔。
- 腎功能不全者劑量調整
 - 肌酸酐清除率(CrCl) ≥ 30 mL/minute：不需要調整劑量
 - 肌酸酐清除率(CrCl) < 30 mL/minute、末期腎臟病：無提供劑量調整 (尚未有研究)，請小心使用 (use with caution)
- 肝功能不全者劑量調整
 - 輕度 (總膽紅素大於 1~1.5 倍正常值上限且不論 AST 值，或總膽紅素 \leq 正常值上限且 AST $>$ 正常值上限)或中度 (總膽紅素大於 1.5~3 倍正常值上限且不論 AST 值) 肝功能不良：不需要調整劑量，密切監測中度肝功能不良病人的毒性。
 - 重度肝功能不良 (總膽紅素 $> 3\sim 10$ 倍正常值上限且不論 AST 值)：無提供劑量調整 (尚未有研究)
- 毒性調整：劑量調整注意—藥物減量後，不建議再增加劑量。

依據副作用調整	
劑量減量時程	劑量
起始劑量	5.4 mg/kg
第一次調降劑量	4.4 mg/kg
第二次調降劑量	3.2 mg/kg
如需要進一步調降劑量	停藥

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 血液骨髓毒性 (Hematologic toxicity)：在臨床試驗中，約 6 成的病人發生嗜中性白血球減少症，16%為 Grade 3 與 Grade 4。首次出現嗜中性白血球減少的中位時間為 23 (6-547) 天。少數病人 (1.7%) 出現嗜中性球低下合併發燒。根據血液學毒性的嚴重程度和類型，可能需要中斷治療、減少劑量和/或永久停藥。在每次給藥之前，均須常規監測病人的血液檢查。

副作用	處理
嗜中性白血球減少症	
Grade 3 嗜中性白血球減少症 (Grade 3: ANC 500 to <1,000/mm ³)	停藥，直到 ANC 恢復 ≤ grade 2 (ANC ≥1000/mm ³), 再使用相同劑量。
Grade 4：嗜中性白血球減少症 (Grade 4: ANC <500/mm ³)	停藥，直到 ANC 恢復 ≤ grade 2 (ANC ≥1000/mm ³), 再重新治療並調降一級劑量。
嗜中性球低下合併發燒	
Grade 3 嗜中性球低下合併發燒 (Grade 3 : ANC<1000/ mm ³ 和 T>38.3 °C 或 T>38.3°C 持續 1 小時)	停藥，直到恢復，再重新治療並調降一級劑量。
血小板減少症	
Grade 3 血小板減少症 (platelets 25,000/mm ³ to <50,000/mm ³)	停藥，直到血小板恢復 ≤ grade 1 (platelets ≥75,000/mm ³), 再使用相同劑量。
Grade 4：血小板減少症 (platelets <25,000/mm ³)	停藥直到血小板恢復 ≤ grade 1 (platelets ≥75,000/mm ³), 再重新治療並調降一級劑量。

- 心臟毒性 (Cardiotoxicity)：發生左心室功能不全的風險可能增加。使用人類上皮因子接受體第 2 蛋白 (HER2) 療法，包括 T-DXd，有觀察到左心室射出率 (LVEF) 降低。尚未對治療前有臨床意義的心臟病史或 LVEF <50% 的病人進行研究。請定期評估所有病人的左心室功能 (例如：每 3 個月)。若左心室功能出現具有臨床意義的降低，請暫停治療。

副作用	處理
LVEF >45% 且降低 LVEF 的幅度介於 10%至 20% (從基準點起算)	繼續治療。
LVEF 40% to ≤45% 且降低 LVEF 的幅度 <10% (從基礎值起算)	持續治療並且三週內重覆 LVEF 的評估。
LVEF 40% to ≤45% 且降低 LVEF 的幅度介於 10%至 20% (從基礎值起算)	停藥並且三週內重覆 LVEF 評估; 如果 LVEF 從基準點起算無法恢復至小於 10%內，就停止治療；如果 LVEF 從基準點起算恢復至小於 10%內，就恢復使用相同劑量治療。
LVEF <40% 或降低 LVEF 的幅度 >20% (從基礎值起算)	停藥並且三週內重覆 LVEF 評估; 如果重估後 LVEF 確認 <40%或降低 LVEF 的幅度 >20%，停藥。
有症狀的心臟衰竭	永久停藥。

- 輸注有關反應 (Infusion-related reaction)：監測輸液反應，尤其是在初次輸注期間 (在輸注期間和首次劑量輸注後 90 分鐘，隨後劑量的輸注後 30 分鐘內進行監測)。如果發生反應，降低輸液速度；如果出現嚴重的輸液反應，請永久停用

副作用	處理
輸液相關症狀：潮紅、畏寒、發熱、呼吸困難、喘息、支氣管痙攣、低血壓或心跳過快。	在大多數情況下，這些症狀並不嚴重，減慢輸注速率或中斷輸注，都可緩解。給予 steroid, vena, epinephrine 緩解症狀。
嚴重超敏反應，包括過敏性休克或呼吸困難。	應立即終止並永久停藥並給予 IM 的 epinephrine (0.3-0.5mg), steroid, vena

- 肺毒性 (Pulmonary toxicity)：用 T-DXd 治療的病人可能發生嚴重、危及生命或致命的間質性肺病 (ILD)，包括肺炎。在臨床研究中，在接受 T-DXd 治療的 234 名不可切除或轉移性 HER2 陽性乳癌病人中，9% 的病人發生了 ILD；2.6% 發生了 ILD 和/或肺炎導致的致命結果。首次發病的中位時間為 4.1 (1.2-8.3) 個月。建議病人如有咳嗽、呼吸困難、發燒和/或任何新的或惡化的呼吸道症狀，立即報告。應迅速地進行診斷評估並適當地治療病人，並監測病人 ILD 的症狀。評估期間以及直到症狀改善的期間，需考慮暫停給藥。

副作用	處理
無症狀 ILD/肺炎 (Grade 1)	<p>中斷用藥直到恢復為 Grade 0，然後：</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 如果自發病日起 ≤ 28 天內恢復，則維持相同劑量。 ■ 如果自發病日起 > 28 天恢復，則將調降一級劑量。 ■ 一旦懷疑 ILD/肺炎，就考慮 corticosteroid 治療(例如，≥0.5 mg/kg/day prednisolone or 同等效價類固醇，然後在必要時逐漸減量)。 ■ 考慮諮詢胸腔科醫師
有症狀 ILD/肺炎 (Grade ≥2)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永久停藥。 ■ 一旦懷疑 ILD/肺炎，立即開始 corticosteroid 治療 (例如，≥1 mg/kg/day prednisolone or 同等效價類固醇至少 14 天，然後在至少 4 週內逐漸減量)。 ■ 考慮諮詢胸腔科醫師

- 其他非血液毒性 (Other nonhematologic toxicity)

副作用	處理
使用 T-DXd 經常被報告出現噁心、嘔吐、便秘、腹瀉和口腔炎。T-DXd 具中等至吐性。	<ul style="list-style-type: none"> ■ 腹瀉：可先給予 loperamide 直到腹瀉緩解，並補充流失的水分及電解質 (細節請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章節) ■ 嘔吐：建議使用止吐藥進行預防，並少量多餐。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《噁心與嘔吐》的章節。

藥物交互作用

- Substrate of BCRP/ABCG2, CYP3A4 (minor), OATP1B1/1B3 (SLCO1B1/1B3), P-glycoprotein/ABCB1 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential. 如果合併使用，監測毒性。
- Anthracyclines：T-DXd 可增強 Anthracyclines 類藥物的心臟毒性作用。管理：在可能的情況下，接受 T-DXd 治療的病人應在停止使用 T-DXd 後長達 7 個月內避免 Anthracyclines 類藥物的治療。
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

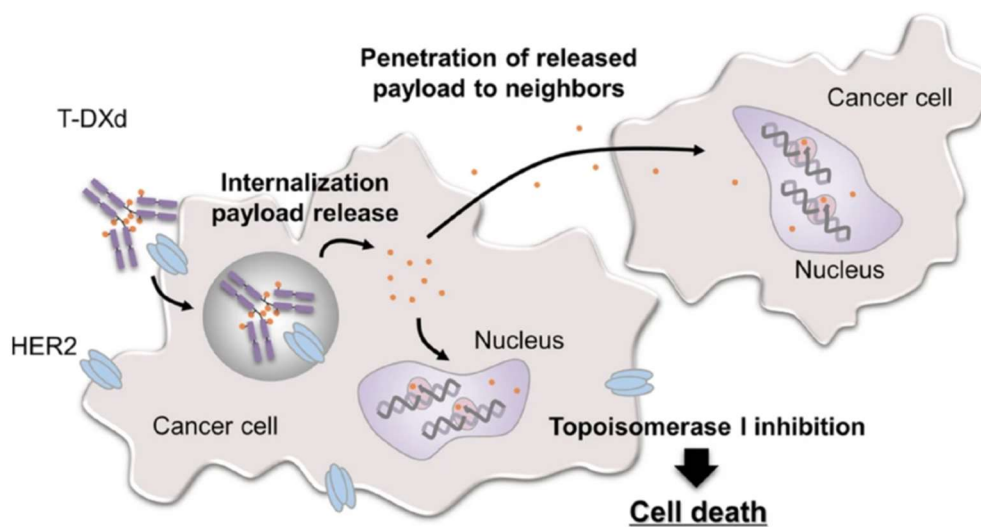
- HER2 基因表現 (為臨床決定是否使用 T-DXd 治療)
- 全套血液檢查 (在開始治療前和每次給藥前)
- 評估左心室功能 (治療前和治療期間至少每 3 個月評估一次；LVEF 降低需更頻繁的監控)
- 在治療開始之前 (在有生殖能力的女性中) 驗證妊娠狀態
- 治療前檢驗 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B 型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、B 型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 監測肺的徵狀 (例如，缺氧、咳嗽、發燒、呼吸困難或間質浸潤)
- 監測輸注反應 (尤其輸注期間和初次輸注後 90 分鐘以及後續輸注後 30 分鐘)

機轉

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) is an antibody-drug conjugate that is composed of a humanized monoclonal antibody specifically targeting HER2, with the same amino acid sequence as trastuzumab, a cleavable tetrapeptide-based linker, and a potent topoisomerase I inhibitor as the cytotoxic drug (payload). Trastuzumab deruxtecan, which was designed to improve on the critical attributes of currently available antibody-drug

conjugates, has a higher drug-to-antibody ratio than trastuzumab emtansine (approximately 8 vs. 3 to 4) while retaining a favorable pharmacokinetic profile. The proprietary tetrapeptide-based linker is stable in plasma and is selectively cleaved by cathepsins that are up-regulated in tumor cells. Unlike trastuzumab emtansine, trastuzumab deruxtecan has a released payload that easily crosses the cell membrane, which potentially allows for a potent cytotoxic effect on neighboring tumor cells regardless of target expression (bystander effect). In addition, the released payload has a short half-life, which is designed to minimize systemic exposure.

Ref: *N Engl J Med* 2020; 382:610-621.
Gastric Cancer. 2021 Jul;24(4):780-789.



藥師小叮嚀

1. 輸注期間如有不舒服，請馬上告知護理人員。
2. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
3. 為了減少噁心及嘔吐，請按照醫生的規定服用止吐劑，並少量多餐。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《噁心與嘔吐》的章節。
4. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於治療期間至停藥後(女性：7個月內；男性：4個月內)，應採有效避孕措施。
5. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥7個月後後才可進行哺乳。
6. 請定期做心臟檢查。
7. 此藥因造成血球低下、低血小板可能造成瘀青或低白血球容易感染，盡量避免受傷與生病，並請經常洗手保持好的衛生習慣。遠離感染、感冒或流感的人。
8. 若發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫
 - ✓ 過敏：蕁麻疹、臉或手發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難
 - ✓ 感染：發燒、發冷、喉嚨痛、耳朵或鼻竇疼痛、咳嗽、痰多或痰顏色改變、排尿疼痛、口腔潰瘍或無法癒合的傷口。
 - ✓ 低血鉀：肌肉疼痛或無力、肌肉痙攣或心跳不正常。
 - ✓ 脫水：皮膚、嘴巴或眼睛乾燥、口渴、快速的心跳、頭暈、呼吸急促或意識混亂。
 - ✓ 異常出血、瘀青
 - ✓ 腳踝或腿部腫脹、呼吸急促、心悸、當體重每日增加超過1公斤或三天內增加超過2公斤
9. 持續有咳嗽，呼吸困難及輕微的發燒，若有此情形請盡速就醫。
10. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：口腔刺激或口腔潰瘍、食慾減少、便秘、腹瀉、胃痛、胃部不適、嘔吐、流鼻血、頭痛、頭暈、疲勞
11. 副作用等級3/4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：全血球計數、心臟功能、肺功能、輸注反應