

神經					
味覺改變 ^a 頭痛	38	<1	6	0	0
	19		<1	12	
內分泌					
甲狀腺機能低下/TSH增加	24	<1	4	0	0
出血/流血					
出血事件 ^b ，所有部位 [#]	24	<1	5	<1	<1
代謝/營養					
飯量/食慾降低	19	<1	5	0	0
肌肉骨骼					
關節炎/疼痛	15	<1	7	0	0
關節痛	11	<1	10	0	0

^a 不良事件常用術語標準 (CTCAE) ，3.0版。

縮寫：ARs＝不良反應；N＝病人數；RCC＝腎細胞癌

- 包括頭暈、口腔炎、口渴、消化不良、口渴、舌潰瘍、口咽痛及口腔痛。
- 包括腹痛、口瘡、胃酸過多、口渴、消化不良、口渴、舌潰瘍、口咽痛及口腔痛。
- 包括腰痛疼痛、下腹脹及上腹痛。
- 包括面部水腫、面部水腫、眼腫水腫、周邊水腫、陰囊腫脹與眼部水腫。
- 包括皮膚癢、乾癢性皮膚炎、剝落性皮膚、生殖器皮膚、皮膚、紅斑性皮膚、滲出性皮膚、廣泛性皮膚、斑疹、斑丘疹、丘疹、與接觸性皮炎。
- 包括高血壓、血壓升高、收縮壓增加、舒張壓增加與高血壓危象。
- 包括味覺喪失、味覺減退與味覺異常。
- 包括鼻出血、牙齦出血、直腸出血、流血、肛門出血、上消化道出血與血尿。

在SUTENT組病人的第四級不良反應包括手足症候群(1%)、疲勞(<1%)、腹痛(<1%)、口渴炎(1%)和便秘(1%)。
≥2%接受SUTENT的病人中出現第三級至第四級的實驗室檢查異常，包括嗜中性白血球低下(13%)、血小板減少(5%)、白血球減少(3%)、淋巴球減少(3%)、丙胺酸轉胺酶升高(2%)、天冬胺酸轉胺酶升高(2%)、高血糖(2%)和高鉀血症(2%)。

晚期腦膜神經內分泌腫瘤

研究6是一項針對進性pNET病人進行的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，該試驗對SUTENT的安全性進行了評估。試驗中病人接受每日一次37.5毫克的SUTENT(N=83)或安慰劑(N=82)。接受SUTENT治療之病人的中位治療天數為139天(範圍：13-532天)，接受安慰劑治療的病人則為113天(範圍：1-614天)。有19位(23%)使用SUTENT治療的病人有4位(5%)使用安慰劑治療的病人參與研究的時間>1年。

SUTENT組有22%的病人因發生不良反應而永久停藥。接受SUTENT的病人中有30%暫時中斷給藥，並有31%的病人降低劑量。表8為研究6的不良反應摘要。

表 8. 在研究 6 中，有≥10%接受 SUTENT 治療之 pNET 病人通報且發生率高於接受安慰劑治療病人的不良反應^a

	pNET			
	SUTENT (N=83)		安慰劑(N=82)	
不良反應	全部等級	第 3-4 級^a	全部等級	第 3-4 級
任何不良反應	99	54	95	50
胃腸道				
嘔吐	59	6	39	2
口瘡/口腔炎/口腔炎候群 ^b	48	5	18	0
噁心	45	1	29	1
腹痛	34	0	31	2
消化不良	15	0	6	0
體質				
無力	34	5	27	4
疲勞	33	5	27	9
體重減輕	16	1	11	0
皮膚				
毛髮顏色改變	29	1	1	0
手足症候群	23	6	2	0
皮膚瘙癢	18	0	5	0
皮膚乾燥	15	0	11	0
心臟				
高血壓	27	10	5	1
出血/流血				
出血事件 ^d	22	1	10	4
鼻出血	21	1	5	0
神經				
味覺異常	21	0	5	0
頭痛	18	0	13	1
精神				
失眠	15	0	12	0
肌肉骨骼				
關節痛	18	0	6	0

^a 不良事件常用術語標準 (CTCAE) ，3.0版。

縮寫：N＝病人數；pNET＝腦膜神經內分泌腫瘤
在接受SUTENT治療的病人中，第四級不良反應包括疲勞(1%)。

- 包括口瘡性口腔炎、牙齦炎、牙齦炎、舌炎、舌痛、口腔潰瘍、口腔不適、口腔疼痛、舌頭疼痛、咽喉乾燥、咽喉發炎、以及口腔乾燥。
- 包括面部水腫、面部水腫及上腹痛。
- 包括吐血、便血、血腫、嘔血、出血、黑便、以及子宮出血。

表9為研究6的實驗室檢查異常摘要。

表 9. 在研究 6 中，有≥10%接受 SUTENT 治療之 pNET 病人通報的實驗室檢查異常^a

	pNET			
	SUTENT		安慰劑	
實驗室檢查異常	全部等級^a	第 3-4 級^a	全部等級	第 3-4 級^a
胃腸道				
AST 升高	72	5	70	3
鹼性磷酸酶升高	63	10	70	11
ALT 升高	61	4	55	3
總膽紅素升高	37	1	28	4
澱粉酶升高	20	4	10	1
脂肪酶升高	17	5	11	4
血液學				
嗜中性白血球降低	71	16	16	0
血小板降低	65	0	55	1
血小板降低	65	5	15	0
淋巴球降低	56	7	35	4
腎臟/代謝				
血糖升高	71	12	78	18
白蛋白降低	41	1	37	1
血鎊降低	36	7	17	5
血鈉降低	34	0	19	0
血鉀降低	29	2	34	3
肌酸酐升高	27	2	28	5
血磷降低	22	2	15	4
血尿酸降低	21	4	14	0
血鈣降低	19	0	10	0
血鈣升高	18	1	11	1

^a用於計算比率的母母是含有基線值和至少一次接受治療數值的病人數為基準。SUTENT組範圍自 52 至 82，安慰劑組自 39 至 80；N＝不良事件常用術語標準 (CTCAE) ，3.0版。

縮寫：ALT＝丙胺酸轉胺酶；AST＝天冬胺酸轉胺酶；N＝病人數；pNET＝腦膜神經內分泌腫瘤
在接受SUTENT治療的病人中，第四級實驗室檢查異常包括肌酸酐(4%)、脂肪酶(4%)、血糖降低(2%)、血糖升高(2%)、嗜中性白血球(2%)、ALT(1%)、AST(1%)、血小板(1%)、血鈉升高(1%)，以及總膽紅素(1%)。
在接受安慰劑治療的病人中，第四級實驗室檢查異常包括肌酸酐(3%)、鹼性磷酸酶(1%)、血糖升高(1%)及脂肪酶(1%)。

靜脈血栓栓塞性事件

在整合安全性群組中，有 3.5% 的病人發生靜脈血栓檢查事件，其中 2.2% 的病人為第三級至第四級事件。

體臟功能

在 1 位 (1%) pNET 試驗中的病人，5 位 (1%) 從未治療的 RCC 病人，和 1 位 (<1%) 接受 RCC 輔助治療的 SUNET 病人中觀察到心臟衰竭。

8.3 上市後經驗

在 SUTENT 獲得核准後的使用期間曾發現下列不良反應。由於這些反應都是源自不特定大小之族群的主動通報，因此通常無法確實估算其發生頻率或確立與使用藥物間的因果關係。

- 血液與淋巴系統異常：血小板減少引發的出血^a。
- 胃腸道異常：食慾失。
- 肝膽異常：膽囊炎，尤其是非結石性膽囊炎。
- 免疫系統異常：過敏反應，包括血管水腫。
- 感染與學至惡感染：嚴重感染 (併有或未併有嗜中性白血球減少症)^b。接受 SUTENT 時最常見的感染包括呼吸道感染、泌尿道、皮膚感染、和敗血症/敗血性休克。
- 肌肉骨節與結締組織異常：發生腫瘤形成，有時伴有腫瘤壞死及/或縮小^c。肌肉痠痛及/或橫紋肌溶解症 (併有或未併有急性腎衰竭)^d。
- 腎臟與泌尿道異常：腎功能不全及/或腎衰竭^e。
- 呼吸道異常：肺檢查^f、肺膜積液^g。
- 皮膚與皮下組織異常：壞疽性膿皮症，包括陽性停藥反應、史蒂文生氏-強生症候群 (SJS) 及毒性表皮壞死溶解症 (TEN)。
- 血管異常：動脈性 (包含主動脈) 血管瘤、剝離^h和破裂ⁱ；動脈血栓栓塞事件^j。最常發生的事件包括腦血管急外、暫時性腦缺血及癱瘓症。
- 動脈剝離、動脈瘤 (含破裂)：曾有病人 (無論是否具有高血壓病史) 使用全身性授子之血管內皮生長因子 (VEGF) 路徑抑制劑類藥物後發生動脈瘤 (含破裂) 和/或動脈剝離的案例報告。於開始使用此類藥物前應審慎考量病人是否具有相關風險因子，如高血壓或動脈瘤病史等。
- 全身異常和注射部位問題：傷口癒合不良。
- 有些是致命的。

9. 過量
過量的治療應該包含一般支持性治療，然而沒有特定的解毒劑。需要時，可嘔吐或洗胃以排除未吸收的藥品。曾有意外使用過量的病例報告；這些病例所發生的不良反應都與 SUTENT 的已知安全性概況相符。或是發生不良反應時，在非臨床研究中，大鼠只要接受 5 次 500 mg/kg (3000 mg/kg) 的每日劑量就會死亡。在此劑量下，毒性現象包括肌肉協調功能受擾、譫妄、活動過少、有限分泌物、毛髮豎起、胃腸不調。在較低的劑量下，若投藥期間更長，即有可能引起類似的毒性現象。

10. 藥理性特

10.1 作用機轉

Sunitinib malate 是一個小分子，可抑制多種酪胺酸激酶接受體 (RTK)，其中有些 RTK 與腫瘤生長、生理性血管新生、癌前癌轉化有關。評估 sunitinib 對於多種癌瘤 (超過 80 種癌瘤) 的抑制活性發現，它是血小板衍生生長因子接受體 (PDGFRα 和 PDGFRβ)、血管內皮生長因子接受體 (VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3)、幹細胞因子接受體 (KIT)、類 Fms 酪胺酸激酶-3 (Fms-like tyrosine kinase-3, FLT3)、群落刺激因子接受體第一型 (CSF-1R) 以及核糖醇細胞衍生的神經滋養因子接受體 glial cell-line derived neurotrophic factor (RET) 的抑制劑。以生化及細胞分析證實 sunitinib 會抑制這些 RTK 的活性；也以細胞分析分析證實 sunitinib 會抑制其功能。其主要代謝產物在生化及細胞分析中的效果與 sunitinib 類似。Sunitinib 在表現 RTK 標靶之腫瘤異種移植的活體實驗中顯示它能抑制多種 RTK (PDGFRβ、VEGFR2、KIT) 的磷酸化，也在一些癌症的實驗性顯示它能直接抑制腫瘤的生長，使腫瘤萎縮且/或抑制轉移的進展。體外實驗顯示 sunitinib 能抑制表現調節不良之標靶 RTK (PDGFR、RET、KIT) 的腫瘤細胞生長。活體試驗也顯示它能抑制對 PDGFRβ 和 VEGFR2 有依賴性的腫瘤血管生成。

10.2 藥效藥理性特

暴露量-反應關係

根據藥效藥學/藥效學研究，不同藥效學指標 (如安全性和藥效指標) 隨時間的變化與 sunitinib 血藥暴露量間具相關性。

心臟電生理學

SUTENT 會以劑量相關的方式導致 QT 間期延長，以致發生室心性心律不整 (包括 Torsade de Pointes) 的風險增加。【見警語/注意事項 (5.1.3)】。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致毒性、致突變性、生育力之損害

Sunitinib 的致癌性曾利用兩個物種評估：rasH2 基因轉殖小鼠與 Sprague-Dawley 大鼠。兩個物種均獲得相似的陽性反應。在 rasH2 基因轉殖小鼠中，在 sunitinib 每天劑量 ≥ 25 mg/kg 天的劑量持續 1 或 6 個月期間下觀察到腎臟二級腫瘤及/或腎髓腺癌，以及腎囊性血管瘤發生率升高的現象。在每天 6 mg/kg 的劑量下，rasH2 基因轉殖小鼠並未出現任何增生性變化。為期 2 年的大鼠致癌性試驗獲得相似結果。在 28 天為週期、之後停藥 7 天的試驗中，低至每天 1 mg/kg 的劑量^a (約為給予病人 RDD 50 mg 之 AUC 總和 [sunitinib 及其活性代謝產物的聯合全身暴露量]) 的劑量觀察到十二指腸癌。劑量高達每天 3 mg/kg (約為給予病人 RDD 50 mg 之 AUC 總和的 8 倍) 時，十二指腸腫瘤的發生率提高，同時伴有胃腸腺增生，且嗜路細胞瘤與腎上腺增生的發生率亦提高。在體外分析 [如圖突變 (Ames) 測試]、人類類細胞突變體 (體常) 和活體內大鼠骨髓體細胞試驗中測試時，sunitinib 並未造成基因傷害。

在雌性生育力和早期胚胎發育研究中，雌性大鼠在交配前 21 天和交配後 7 天口服 sunitinib (每天 0.5、1.5、5 mg/kg)，在給予每天 5 mg/kg 的約 1/3 病人 RDD 50mg 之 AUC 總和的 5 倍) 的毒性動物中發現產床失敗。在每天 1.5 mg/kg 的劑量下 (約相當於給予病人 RDD 50 mg 之 AUC 總和) 對生育力無不良影響。此外，一項為期三個月的口服經投藥之猴子實驗 (2、6、12 mg/kg 天)，確認了本藥對雌性生殖系統的影響，卵巢的變化 (濾泡發育減少) 在 12 mg/kg 天之劑量下出現 (約為病人使用 RDD 50 mg 之 AUC 總和的 5 倍)，而子宮的變化 (內膜萎縮) 在 ≥ 2 mg/kg 天之劑量下出現 (約為病人使用 RDD 50 mg 之 AUC 總和

的 0.4 倍)。在為期 9 個月的猴子實驗中 (每天授予 0.3、1.5、6 mg/kg [約給予病人 RDD 50 mg 之 AUC 總和的 0.8 倍] 之劑量，持續 28 天，接著暫停 14 天)，除了陰道萎縮的變化，也在 6 mg/kg/天 之劑量下重現對子宮與卵巢的影響。在男性生育力研究中，雄大鼠在與未接受藥理治療的雌大鼠交配之前先接受口服 sunitinib 每天 1、3 或 10 mg/kg 治療 58 天。其生殖能力未受影響。Sunitinib 在每天 ≤ 10 mg/kg 之劑量下 (約為給予病人 RDD 50 mg 之 AUC 總和的 ≥ 26 倍) 對生育力、交配、受孕指數及精子評估 (形態、濃度及活動力) 均無影響。

11. 藥物動力學特性

Sunitinib 和 sunitinib malate 的藥動學曾在健康的受試者以及實體腫瘤病人中做過評估。

Sunitinib 的 AUC 和 C_{max} 在 25 mg 到 100 mg 與標準 RDD 50 mg 的 0.5 到 2 倍) 的劑量範圍內會與比例上升。健康受試者與患有實體腫瘤病人 (包含 GIST 和 RCC 病人) 的藥物學表現相當。觀察重複每天投藥或重複授予幾個週期後，sunitinib 或其主要活性代謝產物的藥動學於重複授予下都沒有顯著的变化。重複每天投藥，sunitinib 之血藥濃度會累積 3-4 倍，而它的主要代謝產物會累積 7-10 倍。Sunitinib 及其主要活性代謝產物之血藥濃度在 10-14 天內達到穩定狀態。到第 14 天，sunitinib 及其主要活性代謝產物的聯合血藥濃度為 63 到 101 ng/mL。

吸收

口服授予 sunitinib 後達到最高血藥濃度 (T_{max}) 的時間範圍為 6 到 12 小時。

食物的影響

健康的受試者服用單劑 SUTENT 50 mg，搭配高脂肪、高熱量餐飲 (由大約 150 卡路里的蛋白質和 500 到 600 卡路里的脂肪組成)，對於 SUTENT 活性代謝產物暴露量並無顯著影響。

分佈

Sunitinib 的擬似分佈體積 (VdF) 為 2230 L。在體外，sunitinib 及其主要代謝產物與人類血漿蛋白結合的比率分別為 95% 及 90%，且在 100-4000 ng/mL 的範圍內其結合不受溫度影響。

排除

健康的受試者服用單次口服劑量之後，sunitinib 及其主要活性代謝產物的最終半衰期分別為 40-60 小時及 80-110 小時。Sunitinib 的總口服清除率 (CL/F) 範圍是 34 到 62 L/h，而個人的變異性是 40%。

代謝

Sunitinib 主要經由 CYP3A4 代謝成主要活性代謝產物，後者又被 CYP3A4 進一步代謝。主要活性代謝產物的佔總暴露的 23-37%。給予注射劑型後，在血漿中辨識出的主要化合物為 sunitinib 及其活性代謝物，占 92% 的放射性活性。Sunitinib 及其主要活性代謝物是在尿液和糞便中辨識出的主要化合物，分別占 86% 和 74% 的放射性活性。

特殊族群

依據年齡 (18 到 84 歲)、體重 (34 到 168 kg)、種族 (白人、黑人或亞洲人)、性別、美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 評估、體度 (Child-Pugh A 級) 或中度 (Child-Pugh B 級) 肝功能不全所進行的觀察，sunitinib 或其活性代謝產物的藥物學沒有顯著顯著差異。

腎功能不全病人

在輕度 (CL_{CR} 50 到 80 毫升/分鐘)、中度 (CL_{CR} 30 到 <50 毫升/分鐘) 或嚴重 (CL_{CR} <30 毫升/分鐘) 腎功能不全且未進行透析的病人，和腎功能正常者 (CL_{CR} ≥80 毫升/分鐘) 間，並未預期或觀察到 sunitinib 或其活性代謝產物的藥動學有臨床顯著差異。雖然 sunitinib 並不會經血液透析排出體外，但在接受血液透析治療的末期腎病 (ESRD) 病人中，sunitinib 的全身藥量要比腎功能正常者低 47%。

藥物交互作用試驗

臨床試驗

CYP3A4 抑制劑對 sunitinib 的作用：對健康受試者合併授予單劑 SUTENT 與 ketoconazole (CYP3A4 強抑制劑) 會使 sunitinib 及其主要活性代謝產物的 C_{max} 和 AUC_{0-∞} 總和分別增加 49% 和 51%。

CYP2A4 誘導劑對 sunitinib 的作用：對健康受試者合併授予單劑 SUTENT 與 rifampin (CYP3A4 強誘導劑) 會使 sunitinib 及其主要活性代謝產物的 C_{max} 和 AUC_{0-∞} 總和分別減少 23% 和 46%。

體外試驗

對人類肝細胞和微粒體進行的體外試驗顯示 sunitinib 及其主要代謝物在臨床相關濃度下，不會誘發 CYP1A2、CYP2E1 及 CYP3A4/5、或抑制 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 及 CYP4A9/11。

12 臨床試驗資料

12.1 胃腸道間質腫瘤 (GIST)

研究 1

研究 1 (NCT#00075218) 是 SUTENT 用於 GIST 病人的一組、多國、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗。這些病人在先前使用 imatinib 治療期間出現疾病惡化，或者對支持性照護出現不能忍受之情況。研究 1 的主要目的比較接受 SUTENT 合併最佳支持性照護的病人與接受安慰劑合併最佳支持性照護的病人之疾病開始惡化的時間 (TTP)。次要目的包括無疾病存活期 (PFS)、客觀反應率 (ORR) 和無疾病存活期 (OS)。該研究將病人隨機分成兩組 (2:1)，一組口服 50 mg SUTENT，另一組口服安慰劑，每天一次，以治療之後無疾病 2 週為一個療程 (時間表 4I2)，持續治療直到疾病開始惡化或因其他原因退出研究為止。當疾病開始惡化，就將所試驗之治療藥物解盲；被隨機分到安慰劑組的病人改以開放標記方式的使用 SUTENT 治療；被隨機分到 SUTENT 的病人可以根據研究者的判斷繼續使用 SUTENT 治療。

在進行預設的期間分析時，意圖治療 (ITT) 族群包含 312 位病人，其中 207 人被隨機分到 SUTENT 組，105 人被隨機分到安慰劑組。在安慰劑組與 SUTENT 組之間，人口學資料在年齡 (年齡 <65 歲的病人：SUTENT 組有 69%，安慰劑組有 72%)、性別 (男性：64% 比 61%)、種族 (白人，兩組都是 88%；亞洲人，兩組都是 5%；黑人，兩組都是 4%，其餘未報告) 及體能狀態 (ECOG 0: 44% 比 46%；ECOG 1: 55% 比 52%；ECOG 2: 1% 比 2%) 都相當；先前的治療包括手術 (94% 比 93%) 與放射線治療 (8% 比 15%)，兩組先前的 imatinib 治療結果也相當：不能耐受 (4% 比 4%)，開始治療後 6 個月內疾病惡化 (17% 比 16%)，或者超過 6 個月後疾病惡化 (78% 比 80%) 均相等。

預定的期間療效與安全性分析在發生 149 個 TTP 事件之後進行。達到主要的終點指標時，SUTENT 在 TTP 方面的表現在統計上明顯勝過安慰劑。療效結果摘述於表 10，TTP 的 Kaplan-Meier 曲線列於圖 1。

療效參數	SUTENT (N=207)	安慰劑 (N=105)	p 值 (log-rank test)^a	HR (95% CI)
至腫瘤惡化之時間 ^b	27.3	6.4	<0.0001 ^c	0.33
[中位數，週 (95% CI)]	(16.0, 32.1)	(4.4, 10.0)		(0.23, 0.47)
無惡化存活期 ^d	24.1	6.0	<0.0001	0.33
[中位數，週 (95% CI)]	(11.1, 28.3)	(4.4, 9.9)		(0.24, 0.47)
客觀反應率 (PR) ^e (95% CI)	6.8	0	0.006 ^f	
[N=病人數]	(3.7, 11.1)			

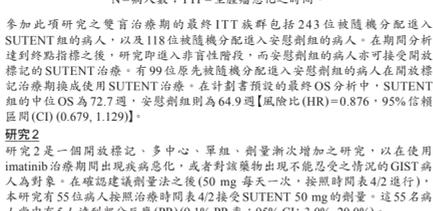
^a若 p 值 <0.0041 則該比較被視為具有統計意義 (O'Brien Fleming 停止界限)。

縮寫：CI＝信賴區間；GIST＝胃腸道間質腫瘤；HR＝風險比；N＝病人數；PR＝部分反應。

^b從隨機分配開始至腫瘤惡化之時間：在證明無惡化前死亡之案例是在最後一次放射線評估時做觀察。

^c從隨機分配開始至腫瘤惡化或因任何原因死亡之時間。

^dPearson 平方檢定。



縮寫：CI＝信賴區間；GIST＝胃腸道間質腫瘤；HR＝風險比；N＝病人數；TTP＝至腫瘤惡化之時間。

參加此項研究之雙盲治療族群的ITT族群共接受 243 位被隨機分配進入 SUTENT 組的病人，以及 118 位被隨機分配進入安慰劑組的病人。在期間分析達到終點時發現，研究即進入非盲性階段，而安慰劑組的病人亦可接受開放標記的 SUTENT 治療。有 99 位病人先被隨機分配進入安慰劑組的病人在開放標記治療期換成使用 SUTENT 治療。在針對預設的終點 OS 分析中，SUTENT 組的中位 OS 為 72.7 週，安慰劑組則為 64.9 週 (風險比 (HR) = 0.876，95% 信賴區間 (CI) (0.679, 1.129))。

研究 2

研究 2 是一個開放標記、多中心、單組、劑量漸次增加之研究，以在使用 imatinib 治療期間出現不能惡化惡化，或者對藥物出現不能忍受之情況的 GIST 病人為對象。在確認建議劑