

常見適應症 (藥物於 2006 年 FDA 允許上市)

- 胃腸道間質瘤 (GIST)：口服50 毫克，每天一次，持續 4 週，為期 6 週的治療週期 (服用 4 週，停藥 2 週)，直至疾病進展或出現不可接受的毒性副作用。
- 晚期胰腺神經內分泌腫瘤：口服每天 37.5 毫克，每天連續給藥直至疾病進展或出現不可接受的毒性副作用；臨床試驗中使用的最大日劑量為 50 mg。
- 腎細胞癌輔助治療：口服：50 毫克，每天一次，持續 4 週，為期 6 週的治療週期服用 4 週，停藥 2 週)，共 9 個週期；臨床試驗中使用的最少日劑量為 37.5 mg。
- 晚期腎細胞癌：口服：50 毫克，每天一次，持續 6 周治療週期的 4 週 (4 週，2 週停藥)，直到疾病進展或出現不可接受的毒性副作用。(也可以給兩週，休一週)。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy	Phase 3 (S-TRAC trial) 615 pts with locoregional, high-risk clear-cell renal-cell carcinoma to receive either sunitinib (50 mg qd) or placebo	mOS : 6.8 years (sunitinib) vs 5.6 years (placebo group) (hazard ratio, P=0.03). ADR : sunitinib vs placebo (34.3% vs. 2%), as were dose interruptions (46.4% vs. 13.2%) and discontinuations (28.1% vs. 5.6%). ADR : sunitinib group (48.4% for grade 3 events and 12.1%	sunitinib (50 mg qd on a 4-weeks-on, 2-weeks-off schedule for 1 year or until disease

	on a 4-weeks-on, 2-weeks-off schedule for 1 year or until disease recurrence, NEJM 2016; 375:2246-2254	for grade 4 events) incidence of serious adverse events : 21.9% (sunitinib) vs. 17.1% (placebo); no deaths were attributed to toxic effects.	recurrence,
advanced pancreatic neuroendocrine tumors	SUN 1111 pivotal Phase 3 trial 171 pts (1:1 ratio) to receive sunitinib 37.5 mg qd vs placebo. NEJM 2011 Feb 10;364(6):501-13.	PFS sunitinib vs placebo : 10.2 vs 5.4 months) ORR : 9.3% vs 0%	

* mPFS: medium progression free survival; ORR: Objective response rate; DOR: duration of response, CR :complete response, MDR : The median duration of response, DC : Disease control OS :overall survival, mOS : median Survival

作用機轉

標靶藥物。多重酪胺酸酶抑制劑，抑制腫瘤細胞以及血管增生。包括血小板衍生生長因子 (PDGFR α 和 PDGFR β)、血管內皮生長因子 (VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3)、FMS 樣酪氨酸激酶-3 (FLT3)、聚落刺激因子 1(colony stimulating factor 1, CSF-1) 和神經膠質細胞系衍生的神經營養因子受體 (neurotrophic factor receptor RET)。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低中度致吐風險 (30-90%的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：血紅蛋白降低 (26% -79% ; 3/4 級 : 3% - 8%)、淋巴細胞減少 (38%- 68% ; 3/4 級 : 3% 至 18%)、嗜中性白血球減少(18% , 3/4級 : 5%)、血小板減少症(12-46% ; 3/4級 : 1-4%)。

注意事項及常見副作用

1. 心血管系統：胸痛 (13%)、左心室射出分率降低 (11%~16%)、高血壓 (15%~39%)、血清肌酸激酶升高 (49%)、周邊水腫 (≤24%)、心臟衰竭 (3%)、水腫 (≤10%)、靜脈血栓栓塞 (4%)
2. 皮膚系統：脫髮 (5% - 14%)、皮膚紅斑 (12%)、毛髮變色 (7% - 29%)、肢端紅腫症 (14% - 50%)、瘙癢 (12%)、皮膚脫色 (18% - 30%)、皮疹 (14%- 29%)、乾皮病 (14% - 23%)
3. 內分泌和代謝系統：血清白蛋白降低 (28% - 41%)、血清鈣降低 (34%- 42%)、血清鎂降低 (19%)、血清磷酸鹽降低 (31% - 36%)、血清鉀降低 (12% - 21%)、血清鈉降低 (20%)、甲狀腺功能減退 (≤24%)、血清鈣升高 (13%)、血清鈉升高 (10% 至 13%)、尿酸升高 (46%)、體重減輕(16%)、高血糖 (3/4 級 : 2%)、高鉀血症 (3/4 級 : 2%)、低血糖 (2% - 10%) 需定期監測甲狀腺功能、電解質。
4. 胃腸道系統：腹痛 (25% - 39%)、厭食 (≤48%)、便秘 (12% - 23%)、食慾下降 (≤19%)、腹瀉 (40%- 66%)、味覺障礙 (21% -47%)、消化不良 (15%- 34%)、腸胃氣脹 (14%)、胃食管反流病 (12%)、舌痛 (11%)、血清澱粉酶升高 (17% - 35%)、血清脂肪酶升高 (17%)、噁心 (34% - 58%)、口腔炎 (29% - 61% ; 3/4 級 : 3% - 6%)、嘔吐 (19% - 39%)、口乾症 (13%)
5. 肝臟系統：血清間接膽紅素升高 (10% ~ 13%)、血清ALT升高 (≤61%)、血清鹼性磷酸酶升高 (24%-46%)、血清AST升高 (≤72%)、血清膽紅素升高 (16% - 37%)。停藥或減量後可恢復。
6. 局部：局部水腫 (18%)
7. 神經系統：寒顫 (14%)、憂鬱 (11%)、頭暈 (11%)、疲勞 (≤62%)、

- 頭痛 (18%-23%)、失眠 (15%-18%)。
8. 神經肌肉和骨骼系統：關節痛 (11% - 30%)、虛弱 ($\leq 57\%$)、背痛 (28%)、四肢疼痛 ($\leq 40\%$)、肌痛 ($\leq 14\%$)。可用普拿疼緩解疼痛。
 9. 腎臟系統：血清肌酐升高 (12% - 70%)
 10. 呼吸系統：咳嗽 (27%)、呼吸困難 (26%)、流鼻血 (21%)、鼻咽炎 (14%)、口咽痛 (14%)、上呼吸道感染 (11%)、流感症狀 (5%)
 11. 其他：發燒 (12% 至 22%)

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

- 腎功能調整：
 - CrCl ≥ 30 mL/minute: 不需要調整劑量
 - CrCl < 30 mL/minute (not on hemodialysis): 不需要調整劑量
 - 血液透析者：起始不需調整。基於安全性和耐受性 (由於較低的全身暴露)，後續劑量可能會逐漸增加 (最多 2 倍)。
- 肝功能不全
 - 輕度、中度 (Child-Pugh class A and B)：不需要調整劑量
 - 重度 (Child-Pugh class C)：無建議劑量 (未被研究過)

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 心臟毒性。心血管事件：已報告心血管事件 (一些致命)，包括心臟衰竭、心肌病、心肌缺血和心肌梗塞 (MI)。大多數心臟衰竭病人皆可恢復。已觀察到 2 級左心室射出分率下降。評估左心室射出分率基礎值 (LVEF)，並按指示定期評估；在 sunitinib 治療期間監測心臟衰竭的臨床症狀。過去 12 個月內發生心臟事件 (MI [包括嚴重/不穩定型心絞痛、心臟繞道手術、有症狀的心臟衰竭、腦血管意外、短暫性腦缺血和肺栓塞]) 的病人皆被排除在臨床試驗之外，並且過去有使用

anthracycline 的病人或接受心臟放射也被排除在臨床試驗之外；目前尚不清楚患這些疾病的病人發生左心室功能不全的風險是否會增加。

副作用	處理
左心室射出分率 <50% 但低於基礎值 >20% 或低於正常下限 (如果基礎值射出分率不可用) 且沒有充血性心臟衰竭的證據	中斷治療和/或降低劑量。
心臟衰竭的臨床表現	停藥

➤ 高血壓 (多為輕度至中度)：經常在治療初期產生。

副作用	處理
以下四種情況： 1. 有症狀的/持續的 2級 2. 有症狀的2級且舒張壓提高超過20 mmHg 3. 先前在正常範圍，但現在大於140/90 mmHg 4. 3級	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停治療，並給予降血壓藥品治療，直到症狀緩解且舒張壓小於90mm Hg，以降低一階治療劑量恢復治療。 ■ 可依臨床需求，再以降低一階治療劑量治療。 ■ 若需要兩次以上的調整劑量，須永久性停藥。
4級	永久性停藥

➤ QT 間距延長：Sunitinib可能導致劑量依賴性 QT 間距延長，這可能會增加室性心律不整的風險，包括 torsade de pointes 心搏過速 (很少觀察到)。監測發生 QT 間距延長風險較高的病人，包括有 QTc 間距延長病史、服用抗心律不整藥物的病人或先前存在 (相關) 心臟病、心率過緩或電解質失衡的病人。在Sunitinib 治療期間定期監測心電圖和電解質 (例如鎂、鉀)。當Sunitinib與強效 CYP3A4 抑制劑或已知可延長 QT 間距的藥物同時給藥時，更頻繁地監測 QT 間距 (心電圖)。考慮降低劑量。

副作用	處理
QTc interval >500 msec 或從基礎值提升≥60 msec	暫停治療，並且校正電解質異常(鎂、鉀、鈣)經臨床綜合評估後，才決定是否恢復治療

➤ 蛋白尿/腎病症候群

副作用	處理
腎病症候群	停藥
尿蛋白≥3 g/ 24 小時	<ul style="list-style-type: none"> ■ 中斷治療並降低劑量。 ■ 儘管劑量降低，但每 24 小時若持續尿蛋白 ≥ 3 g：停藥。

- 肝毒性: 肝毒性：可能很嚴重，有時甚至是致命的。監測肝功能並按照建議中斷、降低劑量或停用sunitinib。肝功能衰竭包括黃疸、轉氨酶升高和/或高膽紅素血症，同時伴有腦病、凝血病和/或腎功能衰竭。在基礎值、每個治療週期和臨床指示時監測 肝功能(LFT)。

副作用	處理
3 級或 4 級肝毒性	暫停治療直至2級以下；如果肝毒性未改善或隨後出現 LFT 的嚴重變化或肝功能衰竭的症狀，則停藥。尚未在 ALT 或 AST >2.5 倍 ULN (或 >5 倍 ULN 和肝轉移) 的病人中研究 sunitinib。

- 出血：據報導使用sunitinib出現出血事件（有些是致命的）。事件（包括 3 級和 4 級毒性）包括胃腸道、呼吸道、腫瘤、泌尿道和腦出血。鼻出血是最常見的出血事件，而胃腸道出血是最常見的≥3 級事件。已經報告了腫瘤相關的出血，並且可能會突然發生。肺腫瘤出血可能表現為嚴重或危及生命的咯血或肺出血；有肺出血病例報告有一些死亡病例。監測出血/出血的症狀，並根據臨床需要進行 CBC 和身體檢查。

副作用	處理
3 級或 4 級 (表示需醫療介入)	停藥

- 頷骨壞死：據報導，使用sunitinib會導致頷骨壞死 (ONJ)，也稱為藥物相關的頷骨壞死 (MRONJ)。同時使用雙膦酸鹽或牙科疾病/侵入性牙科手術可能會增加 ONJ 的風險。抗血管生成藥物與雙膦酸鹽骨質疏鬆藥物同時使用時，會增加 ONJ 的風險。MRONJ 的其他危險因素包括牙槽手術（如拔牙、種植牙）、先前存在的炎症性牙病和伴隨的皮質類固醇使用。在開始使用

sunitinib之前（和治療期間）應進行牙科檢查和預防性牙科檢查；如果可能，避免對當前或之前使用過雙膦酸鹽（尤其是靜脈注射雙膦酸鹽）的病人進行侵入性牙科手術。AAOMS 建議，如果醫學上允許，應推遲開始抗血管生成藥物用於癌症治療，直到獲得最佳牙齒健康狀態（如果需要拔牙，抗血管生成治療應延遲到拔牙部位已黏膜化或充分骨癒合後）。一旦開始使用抗血管生成抗癌藥，應避免涉及直接骨損傷和植入牙植體的手術。在治療期間發生ONJ 的病人應接受口腔外科醫生的護理。建議病人養成良好的口腔衛生習慣。

副作用	處理
頷骨壞死：	停藥
在預定的牙科手術或侵入性牙科手術前	至少停用sunitinib 3 週

- 甲狀腺疾病：使用 sunitinib會出現甲狀腺功能亢進，繼而甲狀腺功能降低。在基礎值、治療期間定期監測甲狀腺功能。在治療期間還要密切監測甲狀腺功能障礙（甲狀腺功能亢進、甲狀腺功能低下和甲狀腺炎）的症狀。

副作用	處理
在sunitinib開始時未接受甲狀腺激素替代治療的病人	應每 4 週監測一次（促甲狀腺激素 [TSH]），持續 4 個月，然後每 2 至 3 個月監測一次。
那些在開始sunitinib之前已經接受左旋甲狀腺素治療	每 4 週監測一次 TSH，直到抽血數值和左旋甲狀腺素劑量穩定，然後每 2 個月監測一次。依甲狀腺功能來調整治療方法。

- 傷口癒合併發症

副作用	處理
sunitinib導致傷口癒合受損。	在擇期手術前至少停用sunitinib治療 3 週；在大手術後至少 2 週內不要使用sunitinib，直到傷口充分癒合。傷口癒合併發症解決後恢復sunitinib治療的安全性尚未確定。

- 皮膚毒性：曾有史蒂芬強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome)、中毒性表皮壞死症候群 (Toxic epidermal necrolysis)，可能致命。：已經報告了嚴重的

皮膚不良反應，包括多形性紅斑 (EM)、Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 和毒性表皮壞死溶解症 (TEN) (有些是致命的)。已報告使用sunitinib尼引起壞死性筋膜炎 (死亡)，包括會陰壞死性筋膜炎和繼發於瘻管形成的筋膜炎。

副作用	處理
多形性紅斑、Stevens-Johnson 症候群和毒性表皮壞死溶解症 (Toxic Epidermal Necrolysis，簡稱TEN。壞死性筋膜炎)	永久停止治療

- 肢端紅腫症手足皮膚反應 (Hand-foot skin reaction, HFSR)：使用sunitinib在內的酪氨酸激酶抑制劑 (TKIs) 觀察到的手足皮膚反應 (HFSR)，與傳統化療藥物相關的手足症後群 (掌蹠紅斑感覺異常) 不同；由 TKI 引起的 HFSR 局限於明確的角化過度病變；症狀包括灼熱、感覺遲鈍、感覺異常或手掌/足底刺痛，通常發生在治療的前 2 至 4 週內；壓力和屈肌區域可能會出現水泡 (類似長繭)、皮膚乾燥/破裂、水腫、紅斑、脫屑或角化過度。除了劑量調整外，還可以使用以下治療方法 (Lacouture 2008)。在開始治療之前，建議進行除可能導致 HFSR 的角化過度區域/老繭；避免可能對手或腳造成壓力的劇烈運動/活動。治療期間，病人應減少接觸熱水 (可能會加重手足症狀)；避免穿緊身鞋和過度的皮膚摩擦。病人還可以戴厚棉手套或襪子，並應穿帶襯墊鞋墊的鞋子。1 級 HFSR 可以通過保濕霜、棉手套和襪子 (夜間) 和/或角質層分離霜如尿素 (20% 至 40%) 或水楊酸 (6%) 緩解。每天兩次外用類固醇 (如氟倍他索軟膏) 到 2 級 HFSR 的紅斑區域；局部麻醉劑 (如 2% 利多卡因) 和全身鎮痛劑 (如果合適) 可用於控制疼痛。急性紅斑的消退可能會導致角化區域，該區域可以用角質層分離劑軟化。除了劑量調整，研究(Lacouture 2008)建議如下：

項目	建議
生活作息與習慣	<ul style="list-style-type: none"> ■ 治療前：修飾手腳過度角化或是長繭區域(這些是經常出現肢端紅腫症之處)、避免激烈等會施加壓力於手/腳處的運動/活動。 ■ 治療中： <ul style="list-style-type: none"> ✓ 降低接觸熱水的機會(否則會惡化) ✓ 避免穿較緊的鞋子、搓揉皮膚 ✓ 穿戴厚棉布材質的手套、襪子並使用鞋墊

支持性藥物治療	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1級：保濕乳液、晚上穿戴棉質手套及襪子、去角質劑 [例如urea (20% to 40%) or salicylic acid (6%)]。急性紅斑 (acute erythema) 恢復後，原病灶可能會產生角化 (keratotic areas)，可以藉由去角質劑軟化之。 ■ 2級：外用類固醇(例如clobetasol軟膏) BID ■ 外用麻醉劑(如lidocaine 2%)、全身性止痛藥可以使用在疼痛控制上
---------	--

➤ 其他非血液副作用：

副作用	處理
<ul style="list-style-type: none"> ■ 血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy，TMA) ■ 血栓性微血管病：據報導，使用sunitinib作為單一療法和與bevacizumab聯合使用時，血栓性微血管病（包括血栓性血小板減少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura)和溶血性尿毒症 (hemolytic uremic syndrome)) 有時會導致腎功能衰竭或死亡。如果發生血栓性微血管病。 	停用sunitinib，停藥後，血栓性微血管病的影響可能是可逆的。
可逆性後部腦白質病症候群：少有報導發生可逆性後部白質腦病症候群 (RPLS) (有些病例是致命的)。RPLS 可能表現為精神狀態改變、警覺性降低、頭痛、高血壓和/或視力喪失 (包括失明)。MRI 是確認 RPLS 所必需的。	停用sunitinib直至完全恢復；在可逆性後部白質腦病是否能再重新給藥的安全性尚不清楚。

藥物交互作用

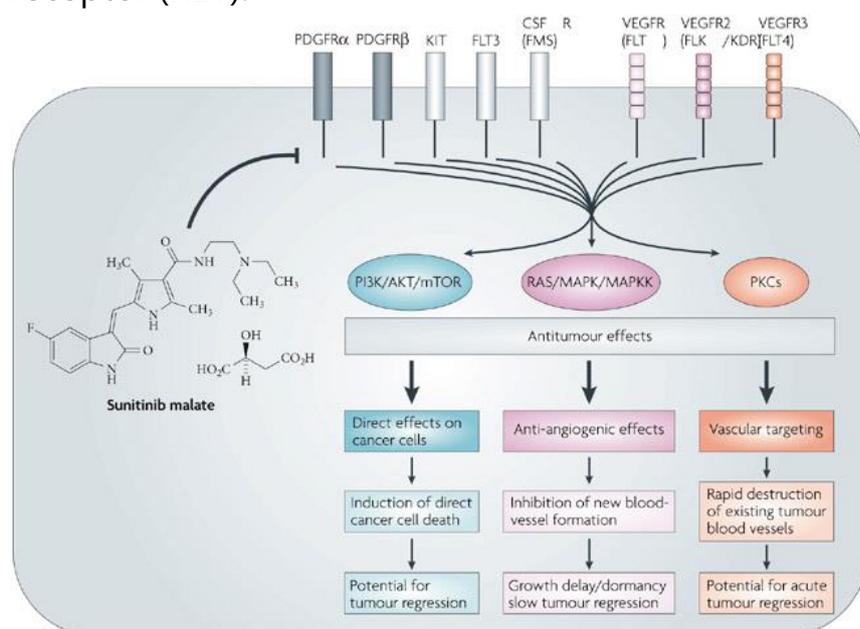
- Substrate of CYP3A4 (major); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential
- 可能存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

臨床監測項目

- 肝功能、CBC with differential、電解質(鎂、鉀、鈣)、磷、lipase and amylase、懷孕狀態、血壓(基礎值、開始治療的六週內，每週一次，接著依照臨床狀況定期檢測)、在有QT延長風險之病人(如心臟衰竭、心搏過慢、服用使QT間距拉長的藥品等)，監測ECG及電解質。
- 尿蛋白尿分析。
- 監測下列疾病症狀：出血、胃腸道穿孔、肢端紅腫症及其他皮膚毒性、心衰竭、傷口癒合併發症、服藥遵從性。
- 甲狀腺功能檢測
- B型肝炎檢測(ASCO [Hwang 2020])：hepatitis B surface antigen, hepatitis B core antibody, total Ig or IgG, and antibody to hepatitis B surface antigen
- 在癌症治療之前檢測或治療開始時
- 依據檢測結果給予B型肝炎治療

機轉

Sunitinib exhibits antitumor and antiangiogenic properties by inhibiting multiple receptor tyrosine kinases, including platelet-derived growth factors (PDGFR α and PDGFR β), vascular endothelial growth factors (VEGFR1, VEGFR2, and VEGFR3), FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT3), colony-stimulating factor type 1 (CSF-1R), and glial cell-line-derived neurotrophic factor receptor (RET).



Nature Reviews | Drug Discovery

藥師小叮嚀

1. 一天一次，空腹或食物併服都可以。
2. 請進行血壓監測，每人血壓變化程度不一。如果血壓太高，可能需要調整藥物劑量或停藥。
3. 請觀察是否有出血，解黑便、胃絞痛等情形請馬上連絡醫護人員。
4. 食物交互作用：服藥期間請勿食用葡萄柚相關產品，會增加 sunitinib 濃度與副作用。
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. 肢端紅腫症自我照護，請參照副作用症狀解釋與自我照護中《手足症候群》的章節。
7. 在擇期手術前至少停用 sunitinib 3 週；在大手術後至少 2 週內不要使用 sunitinib，直到傷口充分癒合。如果可能，在預定的牙科手術或侵入性牙科手術前至少停用 sunitinib 3 週。
8. 腹瀉的自我照護，請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章節。
9. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後(女性4週；男性7週)應採有效避孕措施；停藥後4週內避免哺乳。
10. 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。
11. 臨床監測項目：肝功能、肢端紅腫症症狀、傷口癒合狀況、請記錄血壓變化。