

# 新藥介紹 Sunitinib malate 12.5mg/cap

## ( SUTENT<sup>®</sup> 紓癌特<sup>®</sup> )

李孟育 陳宏毅

### 一、前言

腎細胞癌(Renal Cell Carcinoma)源發於腎臟內近端腎小管表皮的一種惡性腫瘤，為常見的惡性腎臟腫瘤。發生率約佔所有惡性腫瘤的 2%，成人腎臟腫瘤的 80-85%，男女罹患的比例大約是3：2，好發年齡為40-70歲，也偶發於幼年及年輕人。而常見病因與危險因子可能有抽煙、肥胖、潛在疾病（腎疾，如後天性囊腫的洗腎病人，腎結石及反復性腎感染，自體顯性多囊腎疾病等）或是使用藥物（如高血壓及服用降壓劑），另外從事石棉，鞋子，皮革工人等職業或者飲食偏向高卡路里飲食的族群也較常見。一般治療方式為手術、放射線輔助治療或是 IL-2(interleukin-2)及 Interferon- $\alpha$  以刺激病人本身的免疫系統來對抗腫瘤的免疫療法。而對於晚期或移轉性腎細胞癌的免疫治療，都以 IL-2(interleukin-2)及 Interferon- $\alpha$  為主。Interferon- $\alpha$  平均六個月的反應率一般可達15~20%左右，而高劑量的IL-2也約有21%的反應率。

而現在新的治療方向則是利用標靶性的藥物—酪胺酸激酶抑制劑（tyrosine kinase inhibitors），針對癌細胞的Tyrosine Kinase Inhibitor 結合，使細胞上酪胺酸激酶接受體無法進行磷酸化作用，進而抑制癌細胞內的訊息傳遞，使癌細胞無法繼續進行轉移、生長及血管新生作用，更誘發細胞產生凋亡。

目前本院這一類的藥物有使用在非小細胞肺癌上的Gefitinib（商品名 Iressa）、Erlotinib（商品名 Tarceva）及可以對抗KIT、BCR-ABL、PDGF-R等標靶的Imatinib（商品名 Glivec），臨床應用於CML（慢性骨髓細胞白血病）或治療無法切除或轉移的腸胃道間質腫瘤（gastrointestinal stromal tumor, GIST）。

### 二、藥理作用

Sunitinib與Imatinib相同，都是屬於多重標靶性(multi-targeting agent)的口服酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor)。可抑制多種RTK (receptor tyrosine kinase)，其中有些RTK與腫瘤生長、病理性血管新生、癌細胞轉移有關。臨床上研究發現，sunitinib 對於許多接受體都有抑制活性的功能，包括對血小板衍生生長因子接受體（PDGFR $\alpha$  和PDGFR $\beta$ ）、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)、以及株化膠細胞衍生神經滋養因子接受體(glial cell-line derived neurotrophic factor receptor (RET))等等，作用於這些受體上，抑制其磷酸化，使腫瘤萎縮，或抑制轉移的進展。

### 三、適應症

目前FDA核准用來治療晚期或移轉性腎細胞癌(advanced renal cell carcinoma, RCC)或是適用於imatinib mesylate (Glivec)治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)情形。

### 四、藥物動力學

吸收—口服投藥後通常可在6-12小時( $T_{max}$ )達到最高血漿濃度( $C_{max}$ )。食物對藥物的生體可用率沒有影響。因此可以隨餐服用，亦可空腹服用。

分布—主要代謝產物與人類血漿蛋白質結合的比率分別是95%及90%。擬似分佈體積( $V_d/F$ )是2230公升。

代謝—主要經由細胞色素P450酵素系統，CYP3A4代謝。

排除—61%經由糞便排除，腎臟排除佔投與劑量的16%。而sunitinib及其主要活性代謝產物的最終半衰期分別是40-60小時及80-110小時。

### 五、建議劑量

一般正常服用於胃腸道間質腫瘤(GIST)及晚期腎細胞癌(RCC)的建議劑量是50 mg口服，每天一次，按照治療4週接著停藥休息2週的時間表給藥。可以隨餐服用，亦可空腹服用。膠囊不可打開也不可嚼碎。

至於劑量調整方面，建議依照個人的安全性與耐受性，以每次增加或減少12.5 mg來調整劑量。假使合併使用CYP3A4強抑制劑(如ketoconazole)會使sunitinib及其主要活性代謝產物的 $C_{max}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 分別增加49%和51%。因此與CYP3A4的強抑制劑併用時，應考慮減低SUTENT的劑量，最低劑量為每天37.5 mg。而如果合併使用CYP3A4誘發劑(如rifampin)會使sunitinib及其主要活

性代謝產物的聯合  $C_{max}$  和  $AUC_{0-\infty}$  分別減少 23% 和 46%。當 SUTENT 必須與 CYP3A4 的強誘發劑併用時，應考慮增加 SUTENT 的劑量至最高劑量每天 87.5 mg。如果增加劑量，應小心監測患者是否發生毒性的臨床反應。

## 六、副作用

可能引起的副作用包括：疲勞、胃腸道不適(如腹瀉、噁心、胃炎、消化不良和嘔吐)、皮膚變色、味覺障礙。如果以上症狀嚴重或持續時，需告知醫師。另外，也可能有嚴重的腸胃不適、出血、高血壓，或是咳嗽、喘鳴、呼吸困難(鬱血性心衰竭的可能症狀)卻無氣喘之診斷或病史等情形，如果有以上的症狀，請馬上就醫。

## 七、藥品交互作用

與CYP3A4強抑制劑(例如ketoconazole、itraconazole、erythromycin、clarithromycin、atazanavir、indinavir、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telithromycin、voriconazole)併用可能會增加sunitinib的濃度。葡萄柚也會增加sunitinib的血漿濃度。

與CYP3A4誘發劑(例如dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、rifapentin、phenobarbital、聖約翰草)併用可能會減低sunitinib的濃度。

聖約翰草可能會不可預料地減低sunitinib的血漿濃度，因此接受sunitinib治療的患者不可同時使用聖約翰草。對於合併使用CYP3A4抑制劑或誘發劑的患者，建議調整劑量。

## 八、懷孕與授乳婦的使用

Sunitinib的懷孕用藥分級D級。

動物實驗中對胚胎的影響：用以懷孕的大鼠和兔子進行評估。

對大鼠的實驗中，投與 5 mg/kg/天的劑量時 (約為患者使用每日建議劑量 [RDD] 之全身暴露量的 5.5 倍)，有觀察到胚胎致死率和構造異常的發生率顯著增加，對胎兒發育的影響包括胎兒肋骨與脊椎骨骼畸形。給於  $\leq 3$  mg/kg/天之劑量下(約為患者使用 RDD 之 AUC 的 2.3 倍)未觀察到胎兒流產或畸形。而在兔子實

驗中，投與 5 mg/kg/天的劑量時，可觀察到胚胎致死率顯著增加，但投與 $\geq 1$  mg/kg/天的劑量時（約為患者使用 RDD 50 mg/天之 AUC 的 0.3 倍）有觀察到對胚胎發育的影響。於 1 mg/kg/天之劑量時觀察到唇裂，於 5 mg/kg/天之劑量時（約為患者使用 RDD 之 AUC 的 2.7 倍）則觀察到顎裂。因為血管新生是胚胎與胎兒發育的關鍵部分，投與 Sunitinib 抑制血管新生可能會對妊娠造成不良的影響。患者若在懷孕期間使用本藥，或在接受本藥治療期間懷孕，必須對患者告知可能對胎兒可能造成的危險。因此建議有生育能力的婦女，在接受治療期間要避免懷孕。

另外 Sunitinib 及和代謝產物會分泌至大鼠乳汁中。目前無人體的實驗可知是否會不會分泌到人類乳汁中，而對於哺乳的危險性是不能排除的。故應建議婦女於使用藥物期間不要授乳。

## 九、患者用藥須知

- 在接受治療的患者中
  - 胃腸障礙如腹瀉、噁心、口腔炎、消化不良及嘔吐是最常見的胃腸不良反應。對於需要治療的胃腸不良反應，支持性照護包括止吐劑或止瀉劑。
  - 約有三分之一的患者因為藥品的顏色(黃色)而發生皮膚變色。應警告患者，使用治療期間毛髮或皮膚可能會變色。其他可能出現的皮膚反應包括皮膚乾燥、增厚或皸裂，在手掌和腳掌上出現水泡或皮疹。
  - 其他常見的不良反應包括疲倦、高血壓、出血、腫脹、口腔疼痛/刺激及味覺障礙。
- 應建議患者將一切併用藥物告知提供醫療照護者，包括成藥和膳食補充品。
- 如果你本來就有心臟疾病、心律不整的問題、高血壓、易出血的問題時，請告訴您的醫師。
- 服用本藥時須謹慎的監測是否有鬱血性心衰竭的症狀或徵兆，如果有發生可能的症狀或徵兆，建議停藥。

## 十、參考資料

1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al: **Sunitinib** versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007; 356(2):115-124.

2. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al: Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(1):16-24.
3. Bergers G et al. *J Clin Invest.* 2003;111:1287-1295; Sulzbacher I et al. *Am J Clin Pathol.* 2003;120:107-112; Tsuchiya N et al. *Tohoku J Exp Med.* 2001;19:101-113.
4. **Two New Drugs for Renal Cell Carcinoma.** *The Medical Letter* 2007, Volume 49 ( Issue 1255 )
5. UpToDate
6. MicroMedx
7. Sutent仿單