



癌必定膜衣錠 60毫克

CABOMETYX film-coated tablet 60mg

衛部藥輸字第 027513 號

須由醫師處方使用

版本日期 2026-02-23

1 性狀

1.1 有效成分及含量

CABOMETYX 是 cabozantinib 的蘋果酸鹽，為一種激酶抑制劑。Cabozantinib (S)-malate 之化學式為 N-(4-(6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide, (2S)-hydroxybutanedioate，其分子式為 C₂₈H₂₄FN₃O₅·C₄H₆O₅。

口服用之 CABOMETYX(cabozantinib) 藥錠為含有 20mg、40mg 或 60mg cabozantinib 的膜衣錠，分別相當於含有 25mg、51mg 或 76mg 之 cabozantinib (S)-malate。

1.2 賦形劑

藥錠所含之賦形劑

Microcrystalline cellulose、Anhydrous lactose、Hydroxypropyl cellulose、Croscarmellose sodium、Colloidal anhydrous silica、Magnesium stearate

膜衣所含之賦形劑

Hypromellose 2910、Titanium dioxide (E171)、Triacetin、Iron oxide yellow (E172)

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

60 毫克 CABOMETYX 膜衣錠為黃色橢圓形

40 毫克 CABOMETYX 膜衣錠為黃色三角形

20 毫克 CABOMETYX 膜衣錠為黃色圓形

2 適應症

2.1 腎細胞癌

單一療法適用於：

(1) 未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。

(2) 先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。

本品與nivolumab合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。

2.2 肝細胞癌

適用於曾接受sorafenib治療之肝細胞癌病人。

2.3 分化型甲狀腺癌

適用於12歲以上曾接受VEGFR標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。

2.4 神經內分泌腫瘤

適用於12歲以上曾接受治療之無法切除、局部晚期或轉移性、分化良好的胰臟神經內分泌腫瘤(pNET)及胰臟外神經內分泌腫瘤(epNET)病人。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 重要劑量資訊

- 安排進行外科手術(包括牙科手術)前至少28天應停用CABOMETYX[請參閱警語/注意事項(5.1.1、5.1.11、5.1.12)]。
- 請勿以 cabozantinib膠囊取代 CABOMETYX 錠劑。
- CABOMETYX 不可和食物同時服用。給藥時間應於進食前至少1小時或進食後至少2小時 [請參閱藥物動力學特性 (11)]。
- CABOMETYX 錠劑應整粒吞服。不可將CABOMETYX錠劑粉碎
- 距離下次給藥12 小時內，不可補漏掉的劑量。
- 對於中度肝功能不全病人及正在使用已知強效誘導或抑制CYP450藥物的病人，本品劑量應調整[請參閱用法用量(3.1.6、3.1.7、3.3)]。

3.1.2 腎細胞癌之建議劑量

CABOMETYX作為單一療法的建議劑量為60 mg每日一次，依據建議給藥直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止[請參閱重要劑量資訊(3.1.1)]。

下表提供CABOMETYX與nivolumab合併療法的建議劑量：

表1. CABOMETYX與Nivolumab合併療法之建議劑量	
建議劑量	治療時間
CABOMETYX 40 mg，每日一次，不得與食物併服	至疾病惡化或出現無法接受之毒性
Nivolumab 每2週240 mg (靜脈輸注30分鐘)	至疾病惡化或發生無法接受之毒性反應，最長使用2年

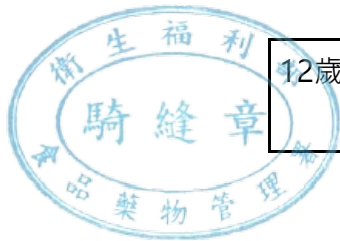
3.1.3 肝細胞癌之建議劑量

CABOMETYX建議劑量為60 mg每日一次，不得與食物併服，應給藥至疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。

3.1.4 分化型甲狀腺癌的建議劑量及神經內分泌腫瘤

表2提供CABOMETYX用於分化型甲狀腺癌(DTC)與神經內分泌腫瘤(NET)的建議劑量。

表2：針對DTC與NET的建議劑量	
體重大於或等於40 kg的12歲以上病人	每日口服一次60 mg，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性



12歲以上的病人，體重不足40 kg

每日口服一次40 mg，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性

3.1.5 不良反應之劑量調整

下列情形應暫停使用CABOMETYX：

- 無法耐受之第2級不良反應
- 第3級或第4級不良反應
- 下顎骨壞死

不良反應緩解/改善 (意即，恢復至基期或緩解至第1級)後，應降低劑量如下：

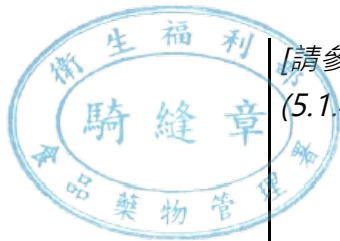
表2. 出現不良反應時之CABOMETYX劑量調降建議

建議劑量	第一次調降劑量至	第二次調降劑量至
成人及體表面積大於或等於1.2 m ² 的孩童病人，CABOMETYX 60 mg，每日一次	40 mg，每日一次	20 mg，每日一次*
體表面積小於1.2 m ² 的孩童病人，CABOMETYX 40 mg，每日一次	20 mg，每日一次	20 mg，每隔一日一次*
<u>CABOMETYX 40 mg，每日一次，與nivolumab併用</u>	<u>20 mg，每日一次</u>	<u>20 mg，每隔一日一次*</u>

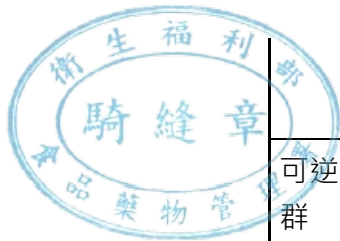
*如果先前曾接受最低劑量治療，請以相同劑量繼續服用。如果無法耐受最低劑量，請停止使用CABOMETYX。

表3：CABOMETYX不良反應的建議劑量調整

不良反應	嚴重度*	CABOMETYX劑量調整
出血 [請參閱警語及注意事項(5.1.1)]	第3級或第4級	• 永久停用CABOMETYX
穿孔及瘻管[請參閱警語及注意事項(5.1.3)]	任何等級的胃腸道穿孔，或 第4級瘻管	• 永久停用CABOMETYX
血栓事件	任何等級的急性心肌梗塞，或	• 永久停用CABOMETYX



[請參閱警語及注意事項 (5.1.4)]	第2級或以上的腦梗塞，或 第3級或第4級動脈血栓事件，或 第4級靜脈血栓事件	
高血壓及高血壓危象 [請參閱警語及注意事項 (5.1.5)]	第3級	- 暫時停用 CABOMETYX，直到高血壓適當控制到≤第2級 - 以降低的劑量恢復給藥 - 對於無法控制的高血壓，永久停用 CABOMETYX
	第4級	永久停用 CABOMETYX
腹瀉 [請參閱警語及注意事項 (5.1.6)]	第2級、第3級或第4級	- 暫時停用 CABOMETYX，直到≤第1級 - 以降低的劑量恢復給藥
肢端紅腫症 [請參閱警語及注意事項 (5.1.7)]	無法耐受的2級或第3級	- 暫時停用 CABOMETYX，直到≤第1級 - 以降低的劑量恢復給藥
蛋白尿 [請參閱警語及注意事項 (5.1.10)]	第2級或第3級	- 暫時停用 CABOMETYX，直到改善至≤第1級蛋白尿 - 以降低的劑量恢復給藥 - 對於腎病症候群，永久停用 CABOMETYX
下顎骨壞死 (ONJ) [請參閱警語及注意事項 (5.1.11)]	任何等級	發生下顎骨壞死 (ONJ)，應停用 CABOMETYX，直到症狀完全緩解



		以降低的劑量恢復給藥
可逆性後腦白質病變症候群 [請參閱警語及注意事項 (5.1.13)]	任何等級	永久停用 CABOMETYX
其他不良反應 [請參閱副作用/不良反應 (8.2)]	無法耐受第2級、第3級或第4級	- 暫停使用 CABOMETYX，直到改善至基期或≤第1級 - 以降低的劑量恢復給藥

* 係根據美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準 (NCI CTCAE 5.0版) 分級。

下表提供上述情形外之不良反應，CABOMETYX與nivolumab合併療法的調整建議：

表4. CABOMETYX與nivolumab合併療法出現肝臟不良反應時之使用調整建議		
CABOMETYX與nivolumab合併療法	ALT或AST> 正常值上限的3倍、但≤正常值上限的10倍，且同時總膽紅素< 正常值上限的2倍	應暫時停用 ^a CABOMETYX和nivolumab，直到這些不良反應恢復 ^b 至0-1級。
	ALT或AST> 正常值上限的10倍、或> 正常值上限的3倍且同時總膽紅素≥正常值上限的2倍	應永久停用CABOMETYX和nivolumab

^a 可考慮使用皮質類固醇治療。

^b 測量值恢復正常後可考慮重新使用一種藥物或同時使用兩種藥物。若重新使用nivolumab是否併用CABOMETYX，請參閱nivolumab仿單。

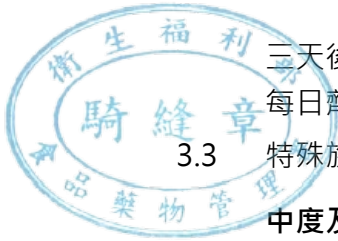
晚期腎細胞癌病人使用CABOMETYX與nivolumab合併療法，請參閱nivolumab仿單。

3.1.6併用 CYP3A4 強效抑制劑之劑量調整

CABOMETYX以20 mg為單位降低每日劑量 (例如：從每日 60mg降至每日 40mg或從每日 40mg降至每日 20mg、或在體表面積小於1.2 m²的孩童病人從每日20 mg降至每隔一日20 mg)。在停用強效抑制劑二至三天後，重新給予CYP3A4抑制劑開始使用前的CABOMETYX劑量[請參閱交互作用(7)及藥物動力學特性(11)]。

3.1.7併用 CYP3A4 強效誘導劑之劑量調整

在病人可耐受的前提下，CABOMETYX以20 mg為單位增加每日劑量(例如：從每日 60mg增加至每日 80mg或是從每日 40mg增加至每日 60mg)。在停用強效誘導劑二至



三天後，重新給予CYP3A4誘導劑開始使用前的CABOMETYX劑量。CABOMETYX 的每日劑量不可超過 80mg [請參閱交互作用(7)及藥物動力學特性(11)]。

3.3 特殊族群用法用量

中度及重度肝功能不全病人之劑量調整

中度肝功能不全(Child-Pugh B)病人的CABOMETYX起始劑量，建議從每日60 mg降低至每日40 mg、或每日40 mg降低至每日20 mg (對於體表面積小於1.2 m²的孩童病人) [請參閱特殊族群注意事項(6)及藥物動力學特性 (11)]。

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 出血

使用 CABOMETYX曾發生嚴重及致死性的出血 [請參閱副作用/不良反應(8.2)]。在RCC、HCC及DTC試驗中接受CABOMETYX 治療的病人發生3-5級出血事件的機率為5.1 %

依據建議，若發生第3級或第4級出血 及手術前應停用CABOMETYX[請參閱用法用量(3.1.5)，警語及注意事項(5.1.11, 5.1.12)]。最近曾有出血病史 (包括咯血、吐血及黑便)的病人不可服用CABOMETYX。

5.1.2 動脈瘤與動脈剝離：病人使用血管內皮生長因子 (VEGF) 路徑抑制的治療時伴隨/不伴隨高血壓可能促使動脈瘤的形成與/或動脈剝離。開始使用CABOMETYX之前，對於病人有危險因子例如高血壓與動脈瘤病史，應被仔細考量其風險。

5.1.3 穿孔及瘻管

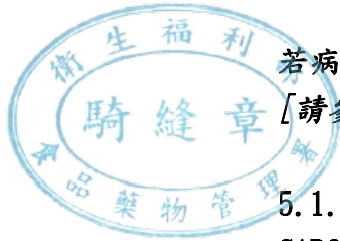
接受CABOMETYX 治療的病人有1.5 %發生瘻管(包括致死性個案) [請參閱副作用/不良反應(8.2)]。腸胃(GI)穿孔發生於1% 接受CABOMETYX 治療的病人。

應監測病人的瘻管及穿孔徵兆及症狀，包括膿瘍及敗血症。當病人出現無法妥善處理的瘻管或腸胃穿孔時，必須停用CABOMETYX[請參閱用法用量(3.1.5)]。

5.1.4 血栓事件

使用CABOMETYX 治療會增加血栓事件的風險 [請參閱副作用/不良反應(8.2)]。

接受 CABOMETYX 治療的病人有3.1% 發生靜脈血栓栓塞(包括2.7%肺栓塞)。0.8%發生動脈血栓栓塞，其中0.6%為心血管事件，0.2%為急性心肌梗塞。接受CABOMETYX 治療的病人曾發生致死性栓塞事件。



若病人發生急性心肌梗塞或嚴重動脈或靜脈血栓栓塞事件，應停用CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.5)]。

5.1.5 高血壓及高血壓危象

CABOMETYX會引發高血壓，包括高血壓危象[請參閱副作用/不良反應(8.2)]。接受CABOMETYX治療的病人有37%出現高血壓（第3級16%和第4級<1%）。在 CABINET（n=195）臨床試驗中[見臨床試驗數據（12.4）]，接受 CABOMETYX 治療的病人中有65%（26% 為 3 級）出現高血壓。

若病人有無法控制的高血壓，則不應使用CABOMETYX。CABOMETYX治療期間應及早及定期監測血壓。若高血壓經醫療處理仍未妥善控制，應暫停使用 CABOMETYX；待高血壓獲得控制後，可重新給予降低劑量之 CABOMETYX[請參閱用法用量(3.1.5)]。若出現降血壓治療無法控制的嚴重高血壓或高血壓危象應永久停用CABOMETYX[請參閱用法用量(3.1.5)]。

5.1.6 心臟衰竭

VEGFR TKI 與心臟衰竭風險增加有關。高血壓是 TKI 常見的不良反應，病情惡化可能導致心臟衰竭。在整個治療過程中監測病人是否出現心臟衰竭和高血壓的徵兆和症狀，須及時控制高血壓，並當有嚴重心臟衰竭的狀況時須停止 TKI 治療。

5.1.7 腹瀉

接受 CABOMETYX 治療的病人有63%發生腹瀉。接受 CABOMETYX 治療的病人有10%發生第3級之腹瀉[請參閱副作用/不良反應(8.2)]。

監測並依適用情形使用止瀉劑處置病人，暫停使用CABOMETYX直到症狀改善至第1級以下 後，可重新給予降低劑量之CABOMETYX[請參閱用法用量(3.1.5)]。

5.1.8 肢端紅腫症

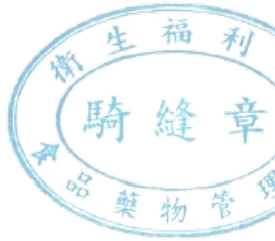
接受 CABOMETYX 治療的病人有46%發生肢端紅腫症 [PPE]) [請參閱副作用/不良反應(8.2)]。接受 CABOMETYX 治療的病人有13% 發生第3級之PPE。

當病人出現無法耐受之第2級 PPE或第 3級 PPE時，應暫停使用 CABOMETYX直到症狀改善至第1級 後，可重新給予降低劑量之 CABOMETYX[請參閱用法用量(3.1.5)]。

5.1.9 肝毒性

CABOMETYX與nivolumab合併療法可能導致肝毒性，其第3級和第4級ALT和AST增加的發生率高於單獨使用CABOMETYX時。

開始治療之前及整個治療期間皆應定期監測肝臟酵素。相對於單獨使用CABOMETYX，應考慮更頻繁地監測肝臟酵素。對肝臟酵素升高者，應中斷



CABOMETYX和nivolumab治療，並視需要考慮使用皮質類固醇[請參閱用法用量(3.1.5)]。

使用CABOMETYX和nivolumab合併療法時，病人有11%曾出現第3級和第4級ALT或AST增加 [請參閱副作用/不良反應(8.2)]。在83位曾出現ALT或AST上升>正常值上限的3倍(2級以上)病人中，有23位 (28%) 接受皮質類固醇治療；有74 位 (89%) 緩解至0-1級。在原發生2級以上 ALT或AST上升的44名病人在重新接受CABOMETYX (n=9) 或nivolumab (n=11) 單方療法或同時接受兩種藥物 (n=24) 中，發生2級以上ALT或AST上升的復發分別有2位接受CABOMETYX單方療法、2位接受nivolumab單方療法與7位同時接受兩種藥物，暫停使用並依據嚴重度以降低的劑量恢復給藥[請參閱用法用量(3.1.5)]。

5.1.10 腎上腺機能不全

CABOMETYX與nivolumab合併療法可能導致原發性或繼發性腎上腺機能不全。對於2級以上腎上腺機能不全，初始症狀治療包括依臨床指示之賀爾蒙替代療法。視疾病嚴重度，考慮暫停使用CABOMETYX或nivolumab任一藥物或兩種藥物，及以降低的劑量恢復CABOMETYX給藥[請參閱用法用量(3.1.5)]。

使用CABOMETYX和nivolumab合併療法時，有4.7% (15/320) 晚期腎細胞癌病人曾出現腎上腺機能不全，其中包括第3級(2.2%) 與第2級(1.9%) 不良反應。晚期腎細胞癌病人因腎上腺機能不全停用CABOMETYX與nivolumab合併療法中，有0.9% 病人永遠停用，2.8%病人暫停使用。

出現腎上腺機能不全病人中，約有80% (12/15) 接受賀爾蒙替代療法，包括全身性皮質類固醇。此15位病人中，有27% (n=4) 恢復正常。其中9位因腎上腺機能不全暫停使用CABOMETYX與nivolumab合併療法病人中，有6位症狀改善後重新使用合併療法，這些病人 (n=6) 皆有接受賀爾蒙替代療法，重新使用合併療法後，有2人發生腎上腺機能不全復發。

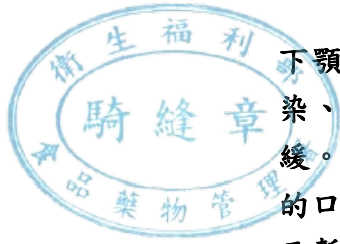
5.1.11 蛋白尿

接受 CABOMETYX 治療的病人有9.7%出現蛋白尿 [請參閱副作用/不良反應(8.2)]。

CABOMETYX治療期間應定期監測蛋白尿。對於第2級或第3級蛋白尿，暫停使用CABOMETYX，直到改善至≤第1級蛋白尿，以降低的劑量恢復CABOMETYX給藥。若病人出現腎病症候群，應停用CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.5)]。

5.1.12 下顎骨壞死

接受 CABOMETYX 治療的病人有<1%出現下顎骨壞死(ONJ) [請參閱副作用/不良反應(8.2)]。



下顎骨壞死(ONJ)的特徵為下顎疼痛、骨髓炎、骨炎、骨質侵蝕、牙齒或牙周感染、牙痛、牙齦潰瘍或糜爛、下顎持續疼痛，或牙科手術後口腔或下顎癒合減緩。CABOMETYX開始治療前及治療期間應定期作口腔檢查。應告訴病人養成良好的口腔衛生習慣。如果可以，應於預定進行牙科手術或侵入性牙科處置前至少28天暫停使用CABOMETYX。若出現下顎骨壞死(ONJ)，CABOMETYX應暫停使用直到狀況完全解除為止，以減少的劑量恢復給藥[請參閱用法用量(3.1.5)]。

5.1.13 傷口併發症

使用CABOMETYX曾有引起傷口併發症的報告 [請參閱副作用/不良反應(8.2)]。預定進行手術前至少28天應停用CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.1)]。手術後可視傷口適當癒合情況之臨床判斷，重啟CABOMETYX治療。若病人傷口裂開或出現傷口癒合併發症而需要醫療介入處理時，應暫停使用CABOMETYX[請參閱用法用量(3.1.5)]。

5.1.14 可逆性後腦白質病變症候群

使用CABOMETYX曾發生可逆性後腦白質病變症候群(RPLS) 此為經核磁共振影像(MRI)診斷之皮質下血管性腦水腫的症候。凡出現癲癇、頭痛、視力障礙、意識混亂或心智功能改變的病人，皆應進行RPLS評估。當病人出現 RPLS 時，應停用CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.5)]。

5.1.15 甲狀腺功能異常

使用CABOMETYX已被觀察到有發生甲狀腺功能異常，主要為甲狀腺功能低下。依據安全性族群[請參閱副作用/不良反應(8.2)]，有18%接受CABOMETYX治療的病人發生甲狀腺功能異常，包括0.4%病人為第3級。

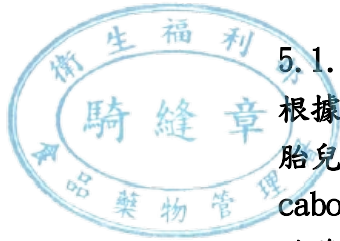
開始CABOMETYX治療前應先評估病人的甲狀腺功能異常徵象，並在CABOMETYX治療期間監測甲狀腺功能異常的徵象和症狀。甲狀腺功能檢測和功能異常的處置應依臨床表徵來進行[請參閱用法用量(3.1.5)]。

5.1.16 低血鈣症

CABOMETYX可能會造成低血鈣症。依據安全性族群[請參閱副作用/不良反應(8.2)]，有8.9%接受CABOMETYX治療的病人發生低血鈣症，包括2.5%為第3-4級(包含0.6%為第4級)。試驗CABOSUN及CABINET中未收集實驗室檢測異常資料。

在試驗COSMIC-311中[請參閱臨床試驗資料(12.3)]，有25%接受CABOMETYX治療的病人發生低血鈣症，包括7.6%為第3-4級(包含2.9%為第4級)。

治療期間監測血鈣濃度且視需要補充鈣。依據嚴重程度暫停使用及在復原後以減少的劑量恢復給藥或永久停用CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.5)]。



5.1.17 胚胎-胎兒毒性

根據動物試驗數據及 CABOMETYX 藥物本身的作用機轉，孕婦服用 CABOMETYX 會對胎兒產生傷害。在器官形成期間對懷孕動物投與低於臨床治療建議劑量之 cabozantinib 時，會導致胚胎死亡並增加大鼠骨骼變異與兔子內臟變異及畸形的發生率。

應告訴孕婦本品對胎兒的潛在風險。應告知有生育能力的女性於接受 CABOMETYX 治療期間及最後一次服藥後四個月內，應採取有效的避孕措施[請參閱特殊族群注意事項之(6.1, 6.3)、藥理特性之(10.1)]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險概述

根據動物試驗結果及 CABOMETYX 的作用機轉[請參閱藥理特性(10.1)]，投與孕婦 CABOMETYX 會對胎兒產生傷害。目前沒有針對懷孕婦女的研究數據可以提供藥物相關風險的資訊。在動物的發育及生殖毒性試驗中發現，於器官形成期間投與懷孕大鼠及兔子的曝藥量低於臨床治療建議劑量之 cabozantinib 時，會導致胚胎-胎兒死亡及構造異常[請參閱數據資料]。應告知孕婦關於 CABOMETYX 對胎兒之潛在風險。

在美國一般族群人口中，針對臨床上認定之懷孕，其重大先天缺陷和流產的背景風險估計值分別為2-4%和15-20%。

數據資料

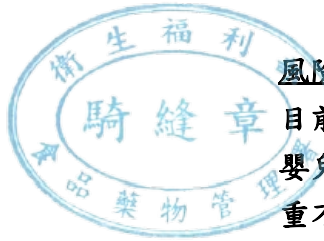
動物數據

在一項對懷孕大鼠進行的胚胎-胎兒發育試驗中發現，在整個器官發育期間，每日口服投與0.03 mg/kg cabozantinib (約為人類使用建議劑量之濃度曲線下面積[AUC] 的0.12 倍)，與對照組相較之下，造成較多的胚胎-胎兒死亡。在每日投與0.01 mg/kg cabozantinib 的情況下(約為人類使用建議劑量之AUC的0.04 倍)，則造成鈣化延遲及骨骼變異。

在懷孕兔子進行的試驗中發現，在整個器官發育期間，每日口服投與3 mg/kg cabozantinib (約為人類使用建議劑量之 AUC 的 1.1 倍)，胎兒出現內臟畸形與變異，其中包括脾臟縮小及肺葉缺失。

在一項對產前及產後大鼠進行的試驗中，從懷孕期第 10 天開始至產後第 20 天，每日口服投與最高達0.3 mg/kg cabozantinib (約為最高臨床建議劑量的 0.05 倍)，結果顯示 cabozantinib 沒有產生不良的母體毒性，或對雌鼠的懷孕、分娩或泌乳造成影響，對其下一代之存活、生長或產後發育亦無造成影響。

6.2 哺乳



風險概述

目前沒有關於 cabozantinib 及其代謝產物存在於人類母乳，或影響吸吮母乳之嬰兒或母乳產出的相關資訊。由於 CABOMETYX 有可能使吸吮母乳之嬰兒產生嚴重不良反應，應告知婦女於接受 CABOMETYX 治療期間及最後一劑給藥後4個月內，不要哺餵母乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

懷孕檢測

CABOMETYX開始給藥前，應先確認具生育能力的婦女之懷孕狀態[請參閱特殊族群注意事項(6.1)]。

避孕

孕婦服用CABOMETYX會對胎兒造成傷害[請參閱特殊族群注意事項(6.1)]。

女性

應告知具生育能力的婦女在CABOMETYX 治療期間及最後一劑給藥後4個月內採取有效避孕方式。

不孕

女性及男性

根據動物試驗結果發現，CABOMETYX會損害女性及男性的生育能力[請參閱臨床前安全性資料(10.3)]。

6.4 小兒

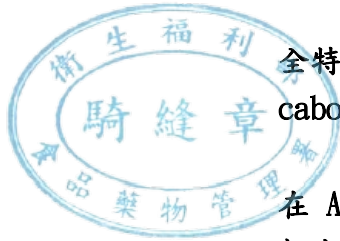
CABOMETYX用於治療分化型甲狀腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 及神經內分泌腫瘤12歲以上病人的安全性及療效已經確立。

由充分且有良好對照的CABOMETYX使用於成人的臨床試驗，額外進行群體藥物動力學分析，顯示在建議劑量下成人和12歲以上病人的cabozantinib暴露量在相同範圍內，以支持罹患DTC及神經內分泌腫瘤的12歲以上病人使用CABOMETYX。 [請參閱用法用量(3.1.5)、副作用/不良反應(8.2)、藥物動力學特性(11)及臨床試驗資料(12.3)]。

CABOMETYX 使用於未滿12歲孩童病人的安全性及有效性尚未被建立。

在接受cabozantinib治療時，在生長板尚未閉合的兒童中觀察到骺板變寬。 因此，建議對生長板尚未閉合的兒童進行骨骼和縱向生長監測。

在 ADVL1211 試驗中，針對復發或難治型實體腫瘤（包括中樞神經系統腫瘤）的兒童和青少年病人，進行有限的 cabozantinib 劑量遞增試驗，結果觀察到在安全性族群 (N=39) 所有劑量組的受試者，以下事件的發生率高於成人：天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 升高（極常見，76.9%）、丙胺酸轉胺酶 (ALT) 升高（極常見，71.8%）、淋巴球計數減少（極常見，48.7%）、嗜中性白血球計數減少（極常見，35.9%）、脂酶升高（極常見，33.3%）。這些常用術語 (PT) 的升高率，涉及任一級別和第 3/4 級的藥物不良反應 (ADR)。通報的不良事件與成人族群已知的安



全特性一致。但由於受試者人數較少，無法確切評估趨勢和頻率，也無法與 cabozantinib 已知的安全特性進一步比較。

在 ADVL1622 試驗中，cabozantinib 用於治療按下列實體腫瘤分層的兒童和年輕成人：尤文氏肉瘤、橫紋肌肉瘤、非橫紋肌肉瘤軟組織肉瘤、骨肉瘤、威爾姆氏腫瘤，及其他罕見實體腫瘤（非統計群體），在前述所有分層中，cabozantinib 治療組兒童和年輕成人的安全特性，與接受 cabozantinib 治療的成人相似。

幼齡動物毒性資料

從出生後第 12 天（相當於人類小於 2 歲）開始至出生後第 35 天或第 70 天，投與幼齡大鼠每日 1 或 2 mg/kg cabozantinib。當劑量 ≥ 1 mg/kg/day（依據體表面積換算，約為臨床使用劑量 60mg/day 的 0.16 倍），受試動物出現死亡。在出生後第 22 天進行檢測時，兩組劑量的受試動物皆出現活動減退的情形。兩組劑量受試動物受影響的部位與對成年動物進行試驗時大致相似，包括腎臟（腎病變及腎絲球腎炎）、生殖器官、胃腸道（十二指腸 Brunner 腺體囊狀擴張及增生、十二指腸發炎、結腸及盲腸上皮增生）、骨髓（低細胞性及淋巴流失）及肝臟。所有劑量試驗組別皆出現牙齒發育異常與牙齒白化及對骨骼造成影響，包括骨礦物質含量及密度減少、骨髓肥大及皮質骨減少。由於每日 2 mg/kg cabozantinib（依據體表面積換算，約為臨床使用劑量 60mg 的 0.32 倍）的劑量造成高死亡率，因此沒有對該組受試動物的恢復進行評估。在較低劑量的試驗組別，當停止投與 cabozantinib 後，其對骨骼參數的影響有部分解除，但對腎臟及附睪/睪丸的影響仍持續。

6.5 老年人

在試驗CABOSUN和試驗METEOR中，409名接受 CABOMETYX 治療的病人有41%為 65 歲(含)以上，8%為 75 歲(含)以上。在試驗CELESTIAL中，467名接受 CABOMETYX 治療的病人有49%為 65 歲(含)以上，15% 為 75 歲(含)以上，在試驗COSMIC-311中，125名接受CABOMETYX治療的病人中有50%為65歲以上、12%為75歲以上[請參閱臨床試驗資料(12)]。在 CABINET 研究中，接受 CABOMETYX 治療的 63 位pNET 病人中，38% 為 65 歲及以上，5% 為 75 歲及以上；在 epNET 研究中，接受 CABOMETYX 治療的 132 位 epNET 病人中，55% 為 65 歲及以上，13% 為75 歲及以上病人

這些病人及較年輕病人在使用 CABOMETYX 的安全性及療效上，整體而言並無差異。

在試驗CHECKMATE-9ER中隨機分配至CABOMETYX和nivolumab組的320名病人中，41%為65歲以上、9%為75歲以上。整體而言，老年病人和年輕病人的安全性狀況並無差異。

6.6 肝功能不全

中度肝功能不全(Child-Pugh B)病人的cabozantinib曝藥量會增加。中度肝功能不全病人應降低CABOMETYX 的劑量。因為不曾針對重度肝功能不全(Child-Pugh C)病人做過研究，因此這類病人應避免使用CABOMETYX [請參閱特殊族群用法用量(3.3)及藥物動力學特性(11)]。

6.7 腎功能不全

輕度或中度腎功能不全病人無需調整CABOMETYX劑量。目前沒有重度腎功能不全病人使用CABOMETYX 的相關經驗[請參閱藥物動力學特性(11)]。

7 交互作用

7.1 其他藥物對CABOMETYX的影響

強效CYP3A4抑制劑

Cabozantinib膠囊配方與強效CYP3A4抑制劑併用會增加cabozantinib的曝藥量，因此會增加曝藥相關的不良反應風險[請參閱藥物動力學特性(11)]。CABOMETYX應避免與強效CYP3A4抑制劑併用。當無法避免併用強效CYP3A4抑制劑時，CABOMETYX應降低劑量[請參閱用法用量(3.1.6)]。應避免食用葡萄柚或飲用葡萄柚汁，因為可能會增加cabozantinib的曝藥量。

強效CYP3A4誘導劑

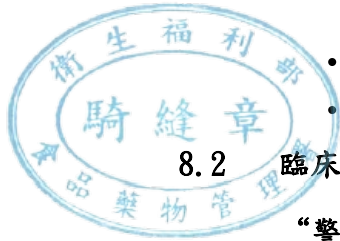
Cabozantinib膠囊配方與強效CYP3A4誘導劑併用會減少cabozantinib的曝藥量，因此會降低療效[請參閱藥物動力學特性(11)]。CABOMETYX應避免與強效CYP3A4誘導劑併用。當無法避免併用強效CYP3A4誘導劑時，CABOMETYX應調高劑量[請參閱用法用量(3.1.7)]。應避免使用聖約翰草(St. John's Wort)，因為可能會減少cabozantinib的曝藥量。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列臨床重大不良反應請參閱所標示之章節：

- 出血[請參閱警語及注意事項(5.1.1)]
- 動脈瘤與動脈剝離[請參閱警語及注意事項(5.1.2)]
- 穿孔及瘻管[請參閱警語及注意事項(5.1.3)]
- 血栓事件[請參閱警語及注意事項(5.1.4)]
- 高血壓及高血壓危象[請參閱警語及注意事項(5.1.5)]
- 腹瀉[請參閱警語及注意事項(5.1.6)]
- 肢端紅腫症[請參閱警語及注意事項(5.1.7)]
- 肝毒性[請參閱警語及注意事項(5.1.8)]
- 腎上腺機能不全[請參閱警語及注意事項(5.1.9)]
- 蛋白尿[請參閱警語及注意事項(5.1.10)]
- 下顎骨壞死 [請參閱警語及注意事項(5.1.11)]
- 傷口併發症[請參閱警語及注意事項(5.1.12)]
- 可逆性後腦白質病變症候群[請參閱警語及注意事項(5.1.13)]



- 甲狀腺功能異常[請參閱警語及注意事項(5.1.14)]
- 低血鈣症[請參閱警語及注意事項(5.1.15)]

8.2 臨床試驗經驗

“警語及注意事項”章節中所述資料來自於以下CABOMETYX以單方治療使用於409名RCC病人的隨機分配、活性藥物對照試驗（試驗CABOSUN、試驗METEOR）、使用於467名HCC病人的隨機分配、安慰劑對照試驗（試驗CELESTIAL），使用於125名DTC病人的隨機分配、安慰劑對照試驗（試驗COSMIC-311），195名pNET或epNET的病人隨機、安慰劑對照試驗（CABINET），以及與nivolumab 240 mg（每2週一次）合併使用於320名RCC病人的隨機分配、活性藥物對照試驗（試驗CHECKMATE-9ER）。

由於臨床試驗是在各種不同的條件下進行，因此一種藥物在臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，無法直接與另一種藥物在其他臨床試驗中的不良反應發生率作比較，並且可能無法反映現實中觀察到的發生率。

腎細胞癌

試驗METEOR

試驗METEOR評估了CABOMETYX的安全性，這是一項隨機分配、開放性試驗，其中331名晚期腎細胞癌病人接受每日一次CABOMETYX 60mg治療，而另外322名病人接受everolimus 10 mg每日一次，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性。兩組病人若出現疾病惡化情形，仍可由研究人員決定是否繼續治療[請參閱臨床試驗資料(12.1)]。接受CABOMETYX治療的病人，其中位治療時間為7.6個月（範圍0.3-20.5），接受everolimus治療的病人，其中位治療時間為4.4個月（範圍0.21-18.9）。

發生在≥25%接受CABOMETYX治療之病人的不良反應包括（依頻率遞減）：腹瀉、疲倦、噁心、食慾下降、肢端紅腫症(PPE)、高血壓、嘔吐、體重減輕和便秘。發生於≥5%病人的第3至4級不良反應與實驗室檢查異常，則有高血壓、腹瀉、疲倦、肢端紅腫症(PPE)、低血鈉症、低血磷症、低血鎂症、淋巴球減少、貧血、低血鉀症和GGT增加。

試驗中，60%接受CABOMETYX治療的病人和24%接受everolimus治療的病人被調降劑量。20%接受CABOMETYX治療的病人接受每日一次20 mg CABOMETYX作為其最低劑量。接受CABOMETYX治療的病人中，導致劑量被調降的最常見不良反應為：腹瀉、肢端紅腫症(PPE)、疲倦和高血壓。70%接受CABOMETYX治療的病人和59%接受everolimus治療的病人，因不良反應而導致試驗療程必須暫停；10%接受CABOMETYX的病人和10%接受everolimus的病人，因不良反應而導致試驗療程必須中止。在接受CABOMETYX治療的病人中，最常見導致永久性停藥的不良反應為：食慾下降（2%）及疲倦（1%）。

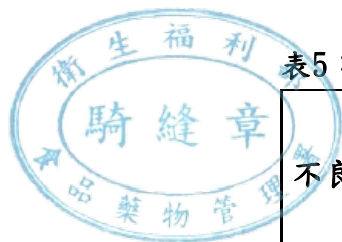
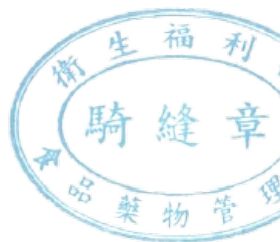


表5：試驗METEOR中≥10%接受 CABOMETYX 治療的病人出現的不良反應

不良反應	CABOMETYX (n=331) ¹		Everolimus (n=322)	
	所有等級 ²	第 3 級至第 4 級	所有等級 ²	第 3 級至第 4 級
	病人百分比 (%)			
胃腸方面				
腹瀉	74	11	28	2
噁心	50	4	28	<1
嘔吐	32	2	14	<1
口腔炎	22	2	24	2
便秘	25	<1	19	<1
腹痛 ³	23	4	13	2
消化不良	12	<1	5	0
全身性				
疲倦	56	9	47	7
黏膜發炎	19	<1	23	3
虛弱	19	4	16	2
代謝與營養				
食慾下降	46	3	34	<1
皮膚及皮下組織				
肢端紅腫症	42	8	6	<1
皮疹 ⁴	23	<1	43	<1
皮膚乾燥	11	0	10	0
血管方面				
高血壓 ⁵	39	16	8	3
檢查				



體重減輕	31	2	12	0
神經系統				
味覺障礙	24	0	9	0
頭痛	11	<1	12	<1
暈眩	11	0	7	0
內分泌				
甲狀腺功能低下	21	0	<1	<1
呼吸、胸部及縱膈腔				
發聲困難	20	<1	4	0
呼吸困難	19	3	29	4
咳嗽	18	<1	33	<1
血液及淋巴				
貧血	17	5	38	16
肌肉骨骼及結締組織				
肢體疼痛	14	1	8	< 1
肌肉痙攣	13	0	5	0
關節痛	11	<1	14	1
腎臟及泌尿系統				
蛋白尿	12	2	9	<1

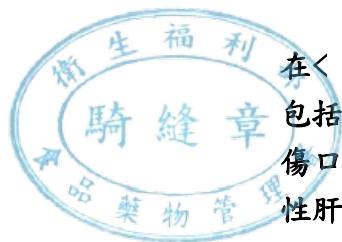
¹一位隨機分配到everolimus 組的受試者接受了cabozantinib治療

²國家癌症研究院常見不良事件評價標準4.0版(NCI-CTCAE v4)

³包括以下項目：腹痛、上腹痛和下腹痛

⁴包括以下項目：皮疹、紅斑皮疹、毛囊皮疹、斑疹、丘疹、膿皰疹、水泡疹、生殖器皰疹、間歇性腿部皮疹、陰囊及陰莖皮疹、斑性丘狀發疹、瘙癢性皮疹、接觸性皮膚炎、皮炎瘡瘡

⁵包括以下項目：高血壓、血壓升高、高血壓危象、血壓波動

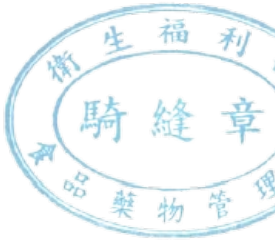


在< 10%接受CABOMETYX治療的病人中出現的其他臨床重要不良反應（所有等級）包括：

傷口併發症（2%）、抽搐（<1%）、胰臟炎（<1%）、下顎骨壞死（<1%）和膽汁鬱積性肝炎（<1%）。

表6：試驗METEOR中≥25%接受 CABOMETYX 治療的病人出現的實驗室檢測異常

實驗室檢測異常	CABOMETYX (n=331)		Everolimus (n=322)	
	所有等級	第 3 級至第 4 級	所有等級	第 3 級至第 4 級
	病人百分比 (%)			
化學檢測				
AST 增加	74	3	40	<1
ALT 增加	68	3	32	<1
肌酸酐增加	58	<1	71	0
三酸甘油酯增加	53	4	73	13
低血磷症	48	8	36	5
高血糖症	37	2	59	8
低白蛋白血症	36	2	28	<1
ALP增加	35	2	29	1
低血鎂症	31	7	4	<1
低血鈉症	30	8	26	6
GGT 增加	27	5	43	9
血液學檢測				
白血球減少	35	<1	31	<1
絕對嗜中性白血球數減少	31	2	17	<1
貧血 ¹	31	4	71	17



淋巴球減少	25	7	39	12
血小板減少	25	<1	27	<1
ALP：鹼性磷酸酶；ALT：丙胺酸轉胺酶；AST：天門冬胺酸轉胺酶；GGT：丙麩胺酸轉移酶。 國家癌症研究院常見不良事件評價標準 4.0版 (NCI-CTCAE v4) ¹ 依據實驗室檢測異常而得				

試驗 CABOSUN

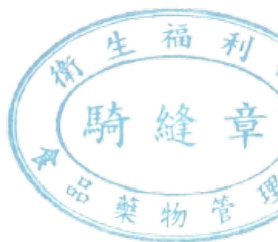
試驗CABOSUN評估了CABOMETYX的安全性，這是一項以晚期腎細胞癌病人為對象所進行的隨機分配、開放性試驗，其中78 名病人接受每日一次CABOMETYX 60 mg治療，而另外 72名病人接受每日一次sunitinib 50 mg（連續治療4週後，接著停藥2週），直至疾病惡化或出現無法接受的毒性[請參閱臨床試驗資料(12.1)]。病人接受CABOMETYX治療之中位治療時間為6.5個月（範圍0.2 -28.7），接受sunitinib 治療之中位治療時間為3.1個月(範圍0.2-25.5)。

在30天治療期間，接受CABOMETYX治療之病人有4名死亡，接受sunitinib治療之病人有6名死亡。這4名接受CABOMETYX治療死亡的病人有2名死於腸胃穿孔、1名死於急性腎衰竭，以及1名死於臨床狀況惡化。整個安全性族群都會收集所有第3-4級不良反應。接受CABOMETYX治療的病人最常發生的第3-4級不良反應(≥5%)為高血壓、腹瀉、低血鈉症、低血磷症、PPE、疲倦、ALT增加、食慾下降、口腔炎、疼痛、低血壓及昏厥。

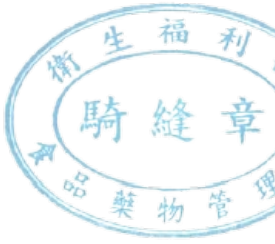
CABOMETYX的每日平均劑量中位數為50.3 mg，sunitinib為44.7 mg（排除sunitinib按照時程的不給藥天數）。46%接受CABOMETYX治療的病人和35%接受sunitinib治療的病人被調降低劑量。73%接受CABOMETYX治療的病人和71%接受sunitinib治療的病人被暫停給藥。根據對病人所作的處置，21%接受CABOMETYX治療的病人和22%接受sunitinib治療的病人因不良反應而停藥。

表7：試驗CABOSUN中≥1%接受 CABOMETYX 治療的病人出現的第3-4級不良反應

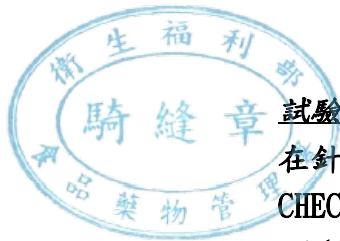
不良反應	CABOMETYX (n=78)	Sunitinib (n=72)
	第 3 級至第 4 級 ¹	第 3 級至第 4 級 ¹
	病人百分比 (%)	
出現任何第3-4級不良反應的病人	68	65



胃腸方面		
腹瀉	10	11
口腔炎	5	6
噁心	3	4
嘔吐	1	3
便秘	1	0
全身性		
疲倦	6	17
疼痛	5	0
代謝與營養		
低血鈉症 ²	9	8
低血磷症 ²	9	7
食慾下降	5	1
脫水	4	1
低血鈣症 ²	3	0
低血鎂症 ²	3	0
高血鉀症 ²	1	3
皮膚及皮下組織		
肢端紅腫症	8	4
皮膚潰瘍	3	0
血管方面		
高血壓 ³	28	21
低血壓	5	1
血管病變	1	1
檢查		
ALT 增加 ²	5	0
體重減輕	4	0



AST 增加 ²	3	3
肌酸酐血中濃度增加 ²	3	3
淋巴球減少症 ²	1	6
血小板減少症 ²	1	11
神經系統		
昏厥	5	0
呼吸、胸部及縱膈腔		
呼吸困難	1	6
發聲困難	1	0
血液及淋巴		
貧血	1	3
精神方面		
憂鬱	4	0
意識混亂	1	1
感染		
肺部感染	4	0
肌肉骨骼及結締組織		
背痛	4	0
骨骼痛	3	1
肢體疼痛	3	0
關節痛	1	0
腎臟及泌尿系統		
急性腎衰竭	4	1
蛋白尿	3	1
ALT：丙胺酸轉胺酶；AST：天門冬胺酸轉胺酶 ¹ 美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準第4.0版 ² 被通報為不良反應之實驗室檢測異常且非依據實驗檢測值之變化 ³ 包括以下項目：高血壓		



試驗CHECKMATE-9ER

在針對先前未曾接受治療之晚期RCC病人進行的隨機分配、開放標示試驗

CHECKMATE-9ER中，進行CABOMETYX與nivolumab的安全性評估[請參閱臨床試驗資料(12.1)]。病人每日口服一次CABOMETYX 40 mg並且每2週輸注一次nivolumab 240 mg (n=320) 30分鐘或每日口服一次sunitinib 50 mg治療4週，接著停藥2週 (n=320) [請參閱臨床試驗資料(12.1)]。

CABOMETYX可中斷使用或將劑量降至每日20 mg或每隔一日20 mg。接受CABOMETYX和nivolumab治療之病人的治療持續時間中位數為14個月(範圍：0.2至27個月)。在此項試驗中，CABOMETYX和nivolumab組有82%的病人接受超過6個月的治療，有60%的病人接受超過1年的治療。

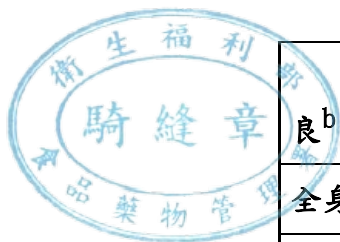
在接受CABOMETYX和nivolumab的病人中有48%發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應(≥2%)為腹瀉、肺炎、肺發炎、肺栓塞、尿道感染和低鈉血症。有3名(0.9%)病人發生致命小腸穿孔。

有20%的病人發生導致停用CABOMETYX或nivolumab的不良反應：因同時發生相同不良反應而停用CABOMETYX者有8%、停用nivolumab者有7%、停用兩種藥物者有6%。有83%的病人發生導致治療中斷或降低CABOMETYX或nivolumab劑量的不良反應：因同時發生相同不良反應而中斷或降低CABOMETYX劑量者有46%、中斷或降低nivolumab劑量者有3%、同時中斷或降低這兩種藥物劑量者有21%、接續中斷或降低這兩種藥物劑量者有6%。

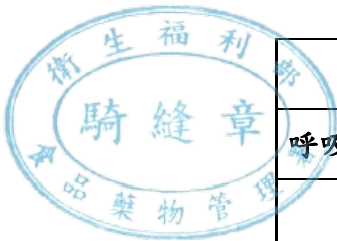
接受CABOMETYX和Nivolumab治療之病人最常見(發生率≥20%)的不良反應為腹瀉、疲勞、肝毒性、肢端紅腫症、口腔炎、皮疹、高血壓、甲狀腺功能低下、肌肉骨骼疼痛、食慾下降、噁心、消化不良、腹痛、咳嗽和上呼吸道感染。

表8. 試驗CHECKMATE-9ER中>15% CABOMETYX和Nivolumab治療組病人發生的不良反應

不良反應	CABOMETYX與Nivolumab (n=320)		Sunitinib (n=320)	
	第1-4級	第3-4級	第1-4級	第3-4級
	病人百分比(%)			
腸胃道				
腹瀉	64	7	47	4.4
噁心	27	0.6	31	0.3
腹痛 ^a	22	1.9	15	0.3
嘔吐	17	1.9	21	0.3



消化不良 ^b	15	0	22	0.3
全身性				
疲勞 ^c	51	8	50	8
肝膽				
肝毒性 ^d	44	11	26	5
皮膚與皮下組織				
肢端紅腫症	40	8	41	8
口腔炎 ^e	37	3.4	46	4.4
皮疹 ^f	36	3.1	14	0
搔癢	19	0.3	4.4	0
血管				
高血壓 ^g	36	13	39	14
內分泌				
甲狀腺功能低下 ^h	34	0.3	30	0.3
肌肉骨骼及結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ⁱ	33	3.8	29	3.1
關節痛	18	0.3	9	0.3
代謝與營養				
食慾下降	28	1.9	20	1.3
神經系統疾患				
味覺障礙	24	0	22	0



頭痛	16	0	12	0.6
呼吸、胸部及縱膈腔				
咳嗽 ^j	20	0.3	17	0
發聲 困難	17	0.3	3.4	0
細菌感染及寄生蟲感染				
上呼 吸道感染 ^k	20	0.3	8	0.3

毒性係根據美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準 (NCI CTCAE) 4.0版分級。

^a包括腹部不適、下腹痛、上腹痛。

^b包括胃食道逆流疾病。

^c包括虛弱。

^d包括肝毒性、ALT增加、AST增加、血中鹼性磷酸酶增加、 γ -麩胺醯轉移酶增加、自體免疫性肝炎、血中膽紅素增加、藥物性肝損傷、肝臟酵素增加、肝炎、高膽紅素血症、肝功能指數升高、肝功能檢測結果異常、轉胺酶增加、肝衰竭。

^e包括黏膜發炎、口瘡、口腔潰瘍。

^f包括皮膚炎、皮炎痤瘡、大皰性皮膚炎、剝脫性皮炎、紅斑皮疹、毛囊皮疹、斑疹、斑性丘狀發疹、丘疹、瘙癢性皮炎。

^g包括血壓升高、收縮壓升高。

^h包括原發性甲狀腺功能低下。

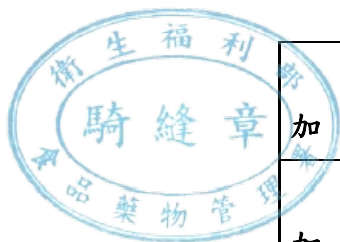
ⁱ包括背痛、骨骼疼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、頸部疼痛、四肢疼痛、脊椎痛。

^j包括痰性咳嗽。

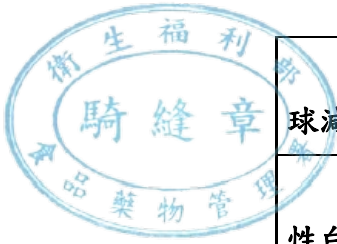
^k包括鼻咽炎、咽炎、鼻炎。

表9. 在試驗CHECKMATE-9ER中>20% CABOMETYX和Nivolumab治療組病人發生的較基期^a惡化之實驗室檢測值

實驗室檢測值 異常	CABOMETYX與 Nivolumab		Sunitinib	
	第1-4級	第3-4級	第1-4級	第3-4級
	病人百分比(%)			
化學				



ALT增	79	9.8	39	3.5
AST增	77	7.9	57	2.6
低磷血症	69	28	48	10
低鈣血症	54	1.9	24	0.6
低鎂血症	47	1.3	25	0.3
高血糖症	44	3.5	44	1.7
低鈉血症	43	11	36	12
脂肪酶增加	41	14	38	13
澱粉酶增加	41	10	28	6
鹼性磷酸酶增加	41	2.8	37	1.6
肌酸酐增加	39	1.3	42	0.6
高鉀血症	35	4.7	27	1
低血糖症	26	0.8	14	0.4
血液學				
淋巴球減少	42	6.6	45	10
血小板減少	41	0.3	70	9.7
貧血	37	2.5	61	4.8



白血球減少	37	0.3	66	5.1
嗜中性白血球數減少	35	3.2	67	12

^a每種檢測值異常的發生率係根據同時擁有基期測量值和至少一個試驗期間實驗室測量值之病人的人數計算：CABOMETYX和nivolumab組（範圍：170至317名病人）和sunitinib組（範圍：173至311名病人）。

肝細胞癌

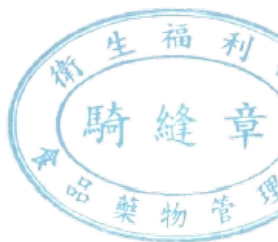
CABOMETYX的安全性已在一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照的試驗（試驗CELESTIAL）中進行評估，該試驗中704名晚期肝細胞癌病人被隨機分配給予CABOMETYX 60 mg每日一次（467名）或安慰劑（237名），直至疾病惡化或出現無法接受的毒性[請參閱臨床試驗資料(12.2)]。病人接受CABOMETYX治療之中位治療時間為3.8個月（範圍0.1-37.3），接受安慰劑治療之中位治療時間為2.0個月（範圍0.0-27.2）。CABOMETYX治療組病人中81%為男性、56%為白種人，年齡中位數為64歲。本試驗納入的族群主要為Child-Pugh A 病人。

在CABOMETYX治療組不良反應發生率超過25% 包括（依頻率遞減）：腹瀉、食慾下降、肢端紅腫症(PPE)、疲倦、噁心、高血壓及嘔吐。發生≥5%的第3-4 級不良反應有肢端紅腫症(PPE)、高血壓、疲倦、腹瀉、虛弱及食慾下降。有6次不良反應導致CABOMETYX治療組病人死亡（肝衰竭、肝腎症候群、食道支氣管瘻管、肝門靜脈栓塞、肺栓塞、上胃腸道出血）。

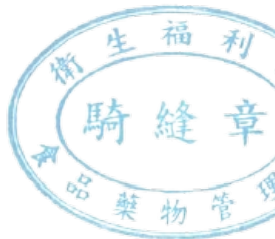
CABOMETYX的每日平均劑量中位數為35.8 mg。接受CABOMETYX治療的病人62%被調降劑量；33%病人的劑量被調降至每日20 mg。導致CABOMETYX劑量調降的最常見不良反應或實驗室檢測異常為：肢端紅腫症(PPE)、腹瀉、疲倦、高血壓及AST上升。CABOMETYX治療組有84%病人因不良反應暫停給藥，16%病人因不良反應永久停藥。導致CABOMETYX永久停藥之最常見不良反應為PPE(2%)、疲倦(2%)、食慾下降(1%)、腹瀉(1%)及噁心(1%)。

表10：試驗CELESTIAL中≥5% CABOMETYX 治療組病人出現的不良反應¹

不良反應	CABOMETYX (n=467)		安慰劑 (n=237)	
	所有等級 ²	第 3 級至第 4 級	所有等級 ²	第 3 級至第 4 級
	病人百分比 (%)			
胃腸方面				



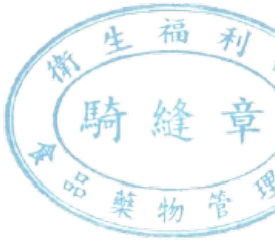
腹瀉	54	10	19	2
噁心	31	2	18	2
嘔吐	26	<1	12	3
口腔炎	13	2	2	0
消化不良	10	0	3	0
全身性				
疲倦	45	10	30	4
虛弱	22	7	8	2
黏膜發炎	14	2	2	<1
代謝與營養				
食慾下降	48	6	18	<1
皮膚及皮下組織				
肢端紅腫症	46	17	5	0
皮疹 ³	21	2	9	<1
血管方面				
高血壓 ⁴	30	16	6	2
檢查相關				
體重減輕	17	1	6	0
神經系統				
味覺障礙	12	0	2	0
內分泌				
甲狀腺功能低下	8	<1	<1	0
呼吸、胸部及縱膈腔				
發聲困難	19	1	2	0
呼吸困難	12	3	10	<1



肌肉骨骼及結締組織				
肢體疼痛	9	<1	4	1
肌肉痙攣	8	<1	2	0
¹ 包括兩組間差異≥5%(所有等級)或≥2%(第3-4級)的不良反應 ² 國家癌症研究院常見不良事件評價標準4.0版(NCI-CTCAE v4) ³ 包括以下項目：皮疹、紅斑皮疹、全身性皮疹、斑疹、斑性丘狀發疹、丘疹、瘙癢性皮疹、膿皰疹、水泡疹、皮膚炎、皮炎痊瘡、接觸性皮膚炎、尿布皮膚炎、剝落性皮膚炎、感染性皮膚炎 ⁴ 包括以下項目：高血壓、舒張壓上升、血壓升高				

表11：試驗CELESTIAL中≥5% CABOMETYX 治療組病人出現的實驗室檢測異常

實驗室檢測異常	CABOMETYX n=467		安慰劑 n=237	
	所有等級	第 3 級至第 4 級	所有等級	第 3 級至第 4 級
	病人百分比 (%)			
化學檢測				
LDH 增加	84	9	29	2
ALT 增加	73	12	37	6
AST 增加	73	24	46	19
低白蛋白血症	51	1	32	1
ALP 增加	43	8	38	6
低血磷症	25	9	8	4
低血鉀症	23	6	6	1
低血鎂症	22	3	3	0
澱粉酶增加	16	2	9	2
低血鈣症	8	2	0	0
血液學檢測				
血小板減少	54	10	16	1



嗜中性白血球 數減少	43	7	8	1
血紅素增加	8	0	1	0
¹ 包括兩組間差異≥5%(所有等級)或≥2%(第3-4級)的實驗室檢測異常 ALP：鹼性磷酸酶；ALT：丙胺酸轉胺酶；AST：天門冬胺酸轉胺酶；LDH：血中 乳酸脫氫酶				

分化型甲狀腺癌

CABOMETYX的安全性在試驗COSMIC-311中已進行評估，此為隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，258名晚期分化型甲狀腺癌病人隨機分配接受每日一次口服 CABOMETYX 60 mg (n=170) 或安慰劑 (n=88) 加上支持性照護，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止[請參閱臨床試驗資料(12.3)]。在第二個截止日期時，接受CABOMETYX病人的治療持續時間中位數為6.03個月（範圍0.2 - 18.8個月），接受安慰劑治療病人為2.6個月（範圍0.2 - 15.2個月）。年齡中位數為65歲（範圍31至85歲），51%為女性、71%為白人、17%為亞裔、1%為黑人、2%為美國印地安人或阿拉斯加原住民，以及63%先前曾接受lenvatinib。

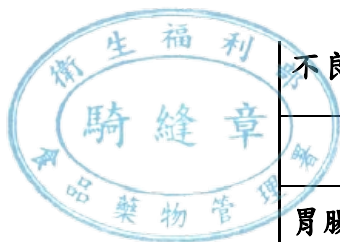
接受CABOMETYX治療的病人中有≥ 25%發生不良反應，發生頻率的依序為：腹瀉、肢端紅腫症(PPE)、疲倦、高血壓、口腔炎、食慾下降、噁心和低血鈣。發生在≥ 5%病人的第3-4級不良反應為高血壓、肢端紅腫症(PPE)、疲倦、腹瀉、低血鈣和口腔炎。

接受CABOMETYX治療的病人中有39%發生嚴重不良反應。發生頻率≥2%的嚴重不良反應包括腹瀉、肋膜積液、肺炎和肺栓塞。在CABOMETYX組中有1.6%的病人發生致命不良反應，包括動脈出血(0.8%)和肺栓塞(0.8%)。

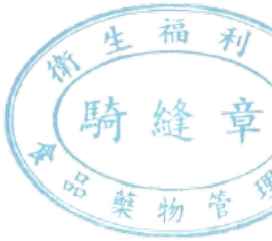
CABOMETYX平均每日劑量的中位數為39.5 mg。有67% 服用CABOMETYX的病人調降劑量；33%的病人需要第二次調降劑量。最常見導致CABOMETYX劑量調降的不良反應(≥5%)為肢端紅腫症(PPE)、腹瀉、疲倦、食慾下降和虛弱無力。有71%接受CABOMETYX的病人需要暫時停止用藥。導致≥5%病人暫停用藥的不良反應為腹瀉、肢端紅腫症(PPE)、高血壓、食慾下降、口腔炎、虛弱無力和疲倦。有8.8%的病人因發生不良反應導致永久停用CABOMETYX。

表12. 在試驗COSMIC-311¹中≥ 5%接受CABOMETYX治療的病人發生不良反應

	CABOMETYX (N=125)	安慰劑 (N=62)
--	----------------------	---------------



不良反應	所有等級 ²	第3-4級	所有等級 ²	第3-4級
	病人百分比(%)			
胃腸方面				
腹瀉	51	7	3	0
噁心	24	3	2	0
嘔吐	14	1	8	0
口腔炎 ³	26	5	3	0
口乾	10	1	2	0
全身性				
疲倦 ⁴	42	10	23	0
代謝與營養				
食慾下降	23	3	16	0
皮膚及皮下組織				
肢端紅腫症	46	10	0	0
血管方面				
高血壓 ⁵	30	10	5	3
檢查				
體重減輕	18	1	5	0
神經系統				
味覺障礙	10	0	0	0
頭痛	10	2	2	0
呼吸、胸部和縱膈腔				
發聲困難	10	0	2	0
肺栓塞	5	2	0	0
腎臟及泌尿系統				



蛋白尿	15	1	3	0
-----	----	---	---	---

¹ 包括在CABOMETYX組發生頻率較高且組間差異 $\geq 5\%$ (所有等級) 或 $\geq 2\%$ (第3-4級) 的項目

² 美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準 (NCI CTCAE) 5.0版

³ 包括以下項目：黏膜發炎、口腔炎

⁴ 包括以下項目：疲倦、虛弱

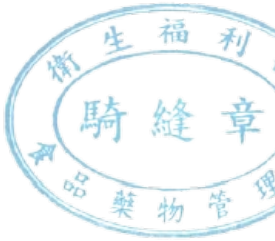
⁵ 包括以下項目：高血壓、血壓升高、高血壓危象

其他發生頻率較低的重大不良反應

在試驗COSMIC-311中發現一位病人發生可逆性後腦病變症候群(PRES)，此不良反應在其他臨床試驗中同樣罕見(2/4872人;0.04%)

表13. 試驗COSMIC-311¹中 $\geq 10\%$ 接受CABOMETYX治療的病人發生的實驗室檢測異常

實驗室檢測異常	CABOMETYX N=170		安慰劑 N=88	
	所有等級	第3級或第4級	所有等級	第3級或第4級
	病人百分比			
化學檢測				
LDH增加 ²	94	10	30	2
AST增加	81	1	15	0
ALT增加	74	1	9	0
低血鈣症	43	9	13	2
ALP增加	37	0	16	0
GGT增加	27	2	22	1
低血鎂症	32	3	8	0
低白蛋白血症	27	1	5	0
低血鉀症	26	3	3	0
低血鈉症	19	0	14	1
高膽紅素血症	14	0	5	0



血液學檢測				
白血球減少	46	3	10	1
嗜中性白血球減少	40	3	5	1
血小板減少	28	1	6	0
¹ 包括在CABOMETYX組發生頻率較高且組間差異$\geq 5\%$（所有等級）或$\geq 2\%$（第3-4級）的實驗室檢測異常 ² 試驗委託者界定的LDH級別如下：第1級（$> \text{ULN}$至$\leq 2 \times \text{ULN}$）、第2級（$> 2 \times \text{ULN}$至$\leq 3 \times \text{ULN}$）、第3級（$> 3 \times \text{ULN}$）。 ALP：鹼性磷酸酶；ALT：丙胺酸轉胺酶；AST：天門冬胺酸轉胺酶；GGT：丙麩胺酸轉移酶；LDH：血中乳酸脫氫酶				

神經內分泌腫瘤

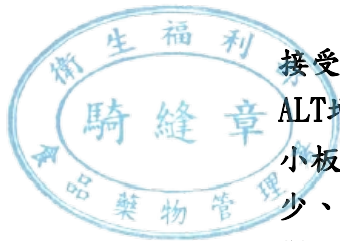
胰臟神經內分泌腫瘤(pNET)

在CABINET試驗中，針對有無法切除、局部晚期或轉移性、分化良好的神經內分泌腫瘤的成人病人評估CABOMETYX的安全性[請參閱臨床試驗(12.4)]。病人接受每日口服一次之CABOMETYX 60 mg (n = 63)或安慰劑(n = 31)，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性。患有pNET的病人必須在先前至少一種FDA核准療法(everolimus、sunitinib或lutetium Lu 177 dotatate) (somatostatin類似物除外)治療後疾病惡化。接受CABOMETYX的病人，治療持續時間中位數為8.3個月(範圍：0.1 - 37.8)，接受安慰劑的病人則為2.9個月(範圍：0.1 - 11.2)。接受CABOMETYX治療的病人年齡中位數為60歲(範圍：29至79)、57%為男性、86%為白人、6%為亞洲人、3.2%為黑人、1.6%為美國印地安人或阿拉斯加原住民、1.6%為夏威夷原住民或其他太平洋島民，以及3.2%為西班牙裔或拉丁裔。

接受CABOMETYX治療的病人有46%發生嚴重不良反應。 $\geq 2\%$ 的病人發生的嚴重不良反應包括血栓栓塞事件(10%)、嘔吐(6%)、敗血症(4.8%)、噁心(4.8%)、缺氧(4.8%)、出血(3.2%)、腹痛(3.2%)、肌肉骨骼疼痛(3.2%)、血中膽紅素增加(3.2%)、疲倦(3.2%)、高血鉀症(3.2%)和高血壓(3.2%)。

有19%的病人因不良反應導致永久停用CABOMETYX。導致永久停用CABOMETYX的不良反應包括血栓栓塞事件、急性腎損傷、皮疹、呼吸困難、癰管、出血、心臟驟停、肌肉骨骼疼痛、COVID-19感染、庫欣氏症候群、肺炎、蛋白尿和心肌梗塞。CABOMETYX的平均每日劑量中位數為41.4 mg。有83%的病人發生導致CABOMETYX治療中斷的不良反應。導致 $\geq 5\%$ 的病人需要中斷治療的不良反應包括皮疹、腹瀉、疲倦、血栓栓塞事件、噁心、高血壓、ALT增加、血中膽紅素增加、肌肉骨骼疼痛、口腔炎、嘔吐和AST增加。

有49%的病人發生導致降低CABOMETYX劑量的不良反應。導致 $\geq 5\%$ 的病人需要降低劑量的不良反應包括皮疹、疲倦、高血壓和口腔炎。

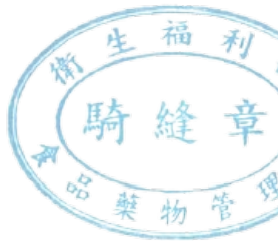


接受CABOMETYX治療之病人最常見(發生率 $\geq 20\%$)的不良反應為疲倦、AST增加、ALT增加、高血壓、腹瀉、皮疹、口腔炎、肌肉骨骼疼痛、高血糖症、噁心、血小板計數減少、味覺障礙、嗜中性白血球計數減少、腹痛、食慾下降、血紅素減少、頭暈、低磷血症、甲狀腺功能低下、嘔吐、ALP增加和淋巴球計數減少。

CABINET中pNET病人發生的不良反應彙整於表14。

表14、在CABINET中接受CABOMETYX治療的pNET病人發生的不良反應($\geq 15\%$)

不良反應	CABOMETYX (N = 63)		安慰劑 (N = 31)	
	所有等級 ¹	第3或4級	所有等級 ¹	第3或4級
	病人百分比(%)			
一般性				
疲倦 ²	79	14	61	6
血管				
高血壓 ³	67	25	55	16
血栓栓塞事件 ⁴	19	11	3.2	0
胃腸				
腹瀉 ⁵	63	6	23	0
口腔炎 ⁶	49	6	10	0
噁心	37	8	32	3.2
腹痛 ⁷	25	3.2	16	6
嘔吐	25	6	16	0
消化不良 ⁸	16	0	6	0
皮膚及皮下組織				
皮疹 ⁹	57	11	23	0
肌肉骨骼和結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛 ¹⁰	41	1.6	19	0



神經系統				
味覺異常 ¹¹	30	0	6	0
暈眩 ¹²	25	0	3.2	0
內分泌異常				
甲狀腺功能低下 ¹³	25	0	3.2	0
代謝與營養				
食慾減退	25	3.2	19	0
診察異常				
體重下降	19	3.2	10	0
呼吸、胸部和縱膈腔				
呼吸困難 ¹⁴	16	0	3.2	0

1 NCI CTCAE 5.0版

2 包括疲倦、虛弱

3 包括高血壓、血壓升高、收縮壓升高、收縮性高血壓

4 包括血栓栓塞事件、肺栓塞、栓塞、深層靜脈血栓、腔靜脈血栓、靜脈栓塞、動脈栓塞

5 包括腹瀉、結腸炎

6 包括口腔炎、口瘡、黏膜發炎、唇炎、舌炎

7 包括腹痛、下腹痛、上腹痛、胃腸疼痛、腹部不適、肝臟痛

8 包括消化不良、胃食道逆流

9 包括皮疹、肢端紅腫症、皮炎瘡瘡、皮膚脫皮、多形性紅斑、斑疹、斑性丘狀發疹、丘疹、皮膚炎、大皰性皮膚炎、接觸性皮膚炎、紅斑、皮炎皮癬

10 包括肌肉骨骼疼痛、非心因性胸痛、背痛、關節痛、四肢疼痛、肌痛、骨頭痛、關節炎、頸部疼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼僵硬、胸部不適

11 包括味覺障礙、味覺異常、失去味覺、失去嗅覺

12 包括頭暈、暈眩

13 包括甲狀腺功能低下、血中促甲狀腺激素增加

14 包括呼吸困難、運動性呼吸困難

有< 15%接受CABOMETYX治療的病人發生的臨床相關不良反應包括周邊神經病變、出血、心律不整、低血壓、掉髮和髮色改變。

CABINET中pNET病人發生的實驗室檢測結果異常彙整於表15。

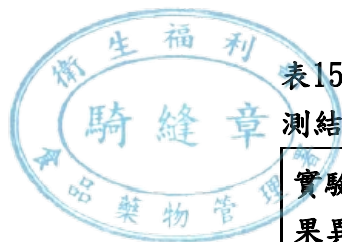
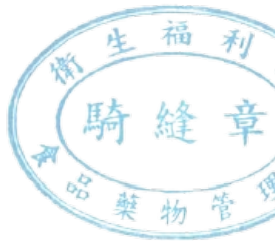


表15：CABINET中接受CABOMETYX治療的pNET病人通報為不良反應的特定實驗室檢測結果異常(≥ 10%)

實驗室檢測結果異常	CABOMETYX (N = 63)		安慰劑 (N = 31)	
	所有等級 ¹	第3或4級	所有等級 ¹	第3或4級
化學				
AST增加	76	1.6	48	0
ALT增加	75	1.6	39	3.2
高血糖症 ²	37	3.2	48	3.2
低磷血症 ³	25	0	6	0
ALP增加 ⁴	22	3.2	23	0
低鈣血症 ⁵	17	0	3.2	0
低鈉血症 ⁶	16	1.6	16	0
血中膽紅素增加 ⁷	14	4.8	6	3.2
高鉀血症 ⁸	14	1.6	10	0
低白蛋白血症 ⁹	14	0	10	0
低血糖症 ¹⁰	11	0	6	0
低鎂血症 ¹¹	11	0	6	0
低鉀血症 ¹²	10	1.6	3.2	0
血液學				
血小板計數下降 ¹³	37	0	19	0
嗜中性白血球計數下降 ¹⁴	27	1.6	6	0
血紅素減少 ¹⁵	25	1.6	32	0
淋巴球計數減少 ¹⁶	22	8	16	0



白血球細胞計數下降 ¹⁷	19	1.6	3.2	0
1 NCI CTCAE 5.0版 2 包括高血糖症、血糖升高 3 包括低磷血症、血磷降低 4 包括血中鹼性磷酸酶、血中鹼性磷酸酶增加 5 包括低鈣血症、血鈣降低、校正之血鈣降低 6 包括低鈉血症、血鈉降低 7 包括血中膽紅素增加、高膽紅素血症 8 包括高鉀血症、血鉀增加 9 包括低白蛋白血症、血中白蛋白減少 10 包括低血糖症、血糖降低 11 包括低鎂血症、血鎂降低 12 包括低鉀血症、血鉀降低 13 包括血小板計數減少、血小板減少症 14 包括嗜中性白血球計數減少、嗜中性白血球減少症 15 包括血紅素減少、貧血 16 包括淋巴球計數減少、淋巴球減少症 17 包括白血球計數減少、白血球減少症				

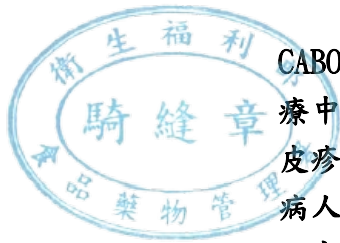
胰臟外神經內分泌腫瘤(epNET)

在CABINET試驗中，針對有無法切除、局部晚期或轉移性、分化良好的神經內分泌腫瘤的成人病人評估CABOMETYX的安全性[請參閱臨床試驗(12.4)]。病人接受每日口服一次之CABOMETYX 60 mg (n = 132)或安慰劑(n = 67)，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性。患有epNET的病人必須在先前至少一種FDA核准療法(everolimus或lutetium Lu 177 dotatate) (somatostatin類似物除外)治療後疾病惡化。接受CABOMETYX的病人，治療持續時間中位數為5.4個月(範圍0.1 - 32.4)，接受安慰劑的病人則為2.8個月(範圍0.5 - 22.8)。

年齡中位數為66歲(範圍28至86)、55%為女性、86%為白人、7%為黑人、2.3%為亞洲人、5%種族未知或未通報，以及6%為西班牙裔或拉丁裔。

接受CABOMETYX治療的病人有44%發生嚴重不良反應。發生率≥ 2%的嚴重不良反應包括高血壓(6%)、腹痛(5%)、肌肉骨骼疼痛(5%)、腹瀉(3.0%)、嘔吐(3.0%)、血中膽紅素增加(3.0%)、血栓栓塞事件(3.0%)、噁心(2.3%)、血紅素減少(2.3%)、肌肉無力(2.3%)、疲倦(2.3%)、敗血症(2.3%)和昏厥(2.3%)。有4.5%接受CABOMETYX治療的病人發生致命不良反應，包括肝臟衰竭、多器官功能障礙、胃腸出血、心臟驟停、升主動脈瘤破裂和未另說明的猝死，各有1位病人發生。

有28%接受CABOMETYX治療的病人因不良反應導致永久停用CABOMETYX。導致永久停用CABOMETYX的不良反應包括腹瀉、疲倦、AST增加、ALT增加、血中膽紅素增加、皮疹、血栓栓塞事件、高血壓、ALP增加、噁心和口腔炎。



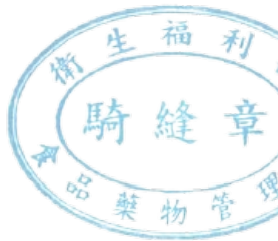
CABOMETYX的平均每日劑量中位數為42.9 mg。有81%的病人發生導致CABOMETYX治療中斷的不良反應。導致 $\geq 5\%$ 的病人需要中斷治療的不良反應包括腹瀉、疲倦、皮疹、高血壓、噁心、口腔炎、腹痛、AST增加、嘔吐和肌肉骨骼疼痛。有38%的病人發生導致降低CABOMETYX劑量的不良反應。導致 $\geq 5\%$ 的病人需要調降劑量的不良反應包括皮疹、疲倦、腹瀉和高血壓。

接受CABOMETYX治療之病人最常見(發生率 $\geq 20\%$)的不良反應為疲倦、AST增加、腹瀉、高血壓、ALT增加、血小板計數減少、皮疹、口腔炎、噁心、白血球計數減少、嗜中性白血球計數減少、肌肉骨骼疼痛、味覺障礙、甲狀腺功能低下、食慾下降、血紅素減少、高血糖症、腹痛、ALP增加、淋巴球計數減少、體重減輕、血中肌酸酐增加、低白蛋白血症、血中膽紅素增加、低鈣血症、低鉀血症和低鎂血症。

CABINET中epNET病人發生的不良反應彙整於表16。

表16、在CABINET中接受CABOMETYX治療的epNET病人發生的不良反應($\geq 15\%$)

不良反應	CABOMETYX (N = 132)		安慰劑 (N = 67)	
	所有等級 ¹	第3或4級	所有等級 ¹	第3或4級
	病人百分比(%)			
一般性				
疲倦 ²	73	14	58	9
水腫 ³	16	1.5	10	0
胃腸				
腹瀉 ⁴	65	11	42	4.5
口腔炎 ⁵	40	3.8	10	0
噁心	39	2.3	21	0
腹痛 ⁶	29	9	43	8
嘔吐	17	2.3	10	1.5
血管				
高血壓 ⁷	64	27	37	6
皮膚及皮下組織				
皮疹 ⁸	50	3.0	10	0



肌肉骨骼和結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛 ⁹	36	8	33	1.5
內分泌異常				
甲狀腺功能低下 ¹⁰	34	0	4.5	0
代謝與營養				
食慾減退	33	1.5	15	1.5
神經系統				
味覺異常 ¹¹	35	0	1.5	0
暈眩 ¹²	17	0	6	0
診察異常				
體重下降	27	4.5	8	0
呼吸、胸部和縱膈腔				
咳嗽 ¹³	17	0	10	0

1 NCI CTCAE 5.0版

2 包括疲倦、虛弱

3 包括水腫、周邊水腫、全身性水腫、局部水腫、眼眶周圍水腫、臉部水腫、眼睛水腫

4 包括腹瀉、結腸炎

5 包括口腔炎、口瘡、黏膜發炎、唇炎、舌炎

6 包括腹痛、下腹痛、上腹痛、胃腸疼痛、腹部不適、肝臟痛

7 包括高血壓、血壓升高、收縮壓升高、收縮性高血壓

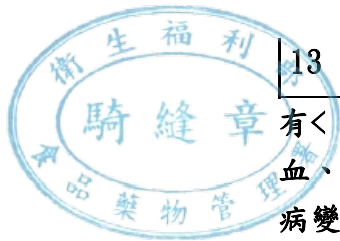
8 包括皮疹、肢端紅腫症、皮炎痊瘡、皮膚脫皮、斑疹、丘疹、大皰性皮膚炎、皮膚炎、多形性紅斑、斑性丘狀發疹、接觸性皮膚炎、紅斑、皮炎皮癬

9 包括肌肉骨骼疼痛、非心因性胸痛、背痛、關節痛、四肢疼痛、肌痛、骨頭痛、關節炎、頸部疼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼僵硬、胸部不適

10 包括甲狀腺功能低下、血中促甲狀腺激素增加

11 包括味覺障礙、味覺異常、失去味覺、失去嗅覺

12 包括頭暈、暈眩



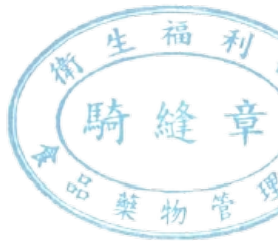
13 包括咳嗽、上呼吸道咳嗽症候群、咳嗽有痰

有< 15%接受CABOMETYX治療的病人發生的臨床相關不良反應包括心律不整、出血、血栓栓塞事件、腎損傷、蛋白尿、低血壓、周邊神經病變、可逆性後腦白質病變症候群、掉髮和髮色改變。

CABINET中epNET病人發生的實驗室檢測結果異常彙整於表17。

表17：CABINET中接受CABOMETYX治療的epNET病人通報為不良反應的特定實驗室檢測結果異常(≥ 10%)

實驗室檢測結果異常	CABOMETYX (N = 132)		安慰劑 (N = 67)	
	所有等級 ¹	第3或4級	所有等級 ¹	第3或4級
化學				
AST增加	70	3.8	21	1.5
ALT增加	63	0.8	18	1.5
高血糖症 ²	30	0.8	39	1.5
ALP增加 ³	29	4.5	30	6
血中肌酸酐增加	23	0	12	1.5
血中膽紅素增加 ⁴	20	3	10	6
低白蛋白血症 ⁵	20	0.8	9	0
低鈣血症 ⁶	20	0	4.5	0
低血鉀症 ⁷	20	2.3	10	1.5
低鎂血症 ⁸	20	0.8	4.5	0
低磷血症 ⁹	19	0.8	4.5	0
低鈉血症 ¹⁰	16	2.3	7	1.5
血液學				
血小板計數下降 ¹¹	55	1.5	13	1.5



白血球細胞計數下降 ¹²	37	3	4.5	0
嗜中性白血球計數下降 ¹³	36	3	4.5	0
血紅素減少 ¹⁴	30	2.3	19	0
淋巴球計數減少 ¹⁵	28	9	18	1.5

1 NCI CTCAE 5.0版

2 包括高血糖症、血糖升高

3 包括血中鹼性磷酸酶、血中鹼性磷酸酶增加

4 包括血中膽紅素增加、高膽紅素血症

5 包括低白蛋白血症、血中白蛋白減少

6 包括低鈣血症、血鈣降低、校正之血鈣降低

7 包括低鉀血症、血鉀降低

8 包括低鎂血症、血鎂降低

9 包括低磷血症、血磷降低

10 包括低鈉血症、血鈉降低

11 包括血小板計數減少、血小板減少

12 包括白血球數減少、白血球減少症

13 包括中性白血球數減少、嗜中性白血球減少症

14 包括血紅素降低、貧血

15 包括淋巴球計數減少、淋巴球減少

下列為臨床試驗中觀察到cabozantinib之不良反應：

- 胃腸道穿孔（包括腹腔積氣）
- 舌痛
- 胰臟炎
- 膽汁鬱積性肝炎
- 膿瘍
- 骨壞死／顎骨壞死
- 周邊神經病變（包括感覺神經）
- 肺栓塞
- 掉髮
- 皮炎痤瘡
- 深層靜脈血栓和其他靜脈血栓
- 動脈血栓栓塞（任何動脈血栓栓塞）
- 出血（所有出血和血腫）
- 動脈瘤與剝離



- 甲狀腺功能亢進
- 吞嚥困難
- 可逆性後腦病變症候群
- 紅斑
- 低血鈣症

8.3 上市後經驗

在CABOMETYX獲准上市後的使用期間曾發生以下不良反應。由於這些反應是不確定人數的族群自願通報的，因此不一定能可靠估計其發生率或確認其與藥物使用的因果關係。

血管疾患：動脈（包括主動脈）動脈瘤、剝離和破裂。

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）使用全身性投予之血管內皮生長因子(VEGF)路徑抑制劑類藥品後發生動脈瘤（含破裂）和/或動脈剝離的案例報告。於開始使用此類藥品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。

膽管消失綜合徵：

有罕見的膽管消失綜合徵的案例報告。所有的案例均發生在使用cabozantinib前或同時接受過免疫檢查點抑制劑的病人。

皮膚血管炎：

有皮膚白細胞破碎性血管炎病例的案例報告，其中少數病例經病理切片證實，且在皮膚潰瘍消退後重新使用cabozantinib復發。

肺炎：

腎細胞癌族群接受 cabozantinib 單一療法時，肺炎是最常見的嚴重藥物不良反應之一（發生率 $\geq 1\%$ ）。

周邊水腫、毛髮或皮膚色素脫失

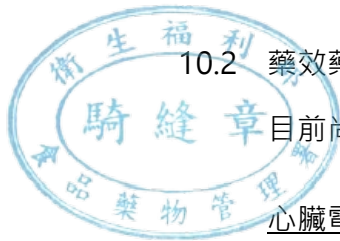
9 過量

曾出現一個服用cabozantinib另一種配方而cabozantinib 使用過量之案例；一位病人無意間連續 9 天服用2倍預定劑量。該病人出現第 3 級記憶衰退、第 3 級精神狀態改變、第 3 級認知障礙、第 2 級體重減輕以及第 1 級的血中尿素氮（BUN）增加。其恢復程度未被記錄。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

體外生化及/或細胞分析顯示，cabozantinib 會抑制MET(肝細胞生長因子受體蛋白)、VEGFR-1(血管內皮生長因子受體-1)、VEGRF-2、VEGRF-3、AXL、RET、ROS1、TYRO3、MER、KIT、TRKB、FLT-3 及 TIE-2 的酪氨酸激酶活性 (tyrosine kinase activity)。這些酪氨酸激酶受體參與了維持正常細胞功能及細胞病變的過程，如腫瘤形成、腫瘤細胞轉移、腫瘤血管新生、抗藥性及腫瘤微環境的維持。



10.2 藥效藥理特性

目前尚不清楚cabozantinib的曝藥量和藥物反應或曝藥量和藥物安全性的關係。

心臟電生理學

在一項隨機、雙盲、安慰劑對照組的研究中，給予髓質性甲狀腺癌病人口服 cabozantinib膠囊配方，以評估其對QTc 間期的影響。在給予cabozantinib 4 週後，經 Fridericia 法校正之 QT 間期 (QTcF) 平均增加 10-15 ms。藥物濃度與 QTc 之間的關係無法確立。研究中沒有觀察到心臟波形形態或新節律的變化。本研究與試驗 METEOR、試驗CABOSUN、試驗CELESTIAL、試驗CHECKMATE-9ER、COSMIC-311或CABINET中接受 cabozantinib治療的病人皆無QTcF > 500 ms 的情形。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、突變性及生育力受損

於下列二物種中評估cabozantinib的致癌可能性：rasH2轉基因小鼠和Sprague-Dawley大鼠。在為期2年的大鼠致癌性研究中，每天一次口服投與 1mg/kg cabozantinib (約為人類建議劑量 60mg cabozantinib 之 AUC 曝藥量的 5 倍)，導致雄性大鼠出現惡性/複合惡性嗜鉻細胞瘤與良性嗜鉻細胞瘤或僅出現良性嗜鉻細胞瘤，其發生率呈現具統計意義之顯著增加。在對 rasH2轉基因小鼠進行的26週致癌性研究中，當受試小鼠的cabozantinib曝藥量略高於人類接受治療之預期曝藥量時，cabozantinib 沒有致癌性。

Cabozantinib在體外的細菌回復突變試驗 (Ames) 中無致突變性。在以人類淋巴細胞進行之體外細胞遺傳試驗以及在體內的小鼠微核試驗中，cabozantinib無致誘裂性(clastogenic)。

根據非臨床研究結果，CABOMETYX治療可能會損害男性和女性的生育能力。在一項生育能力試驗中，投與雄性及雌性大鼠 1、2.5 與 5 mg/kg/day cabozantinib時，發現當投與劑量等於或大於 2.5 mg/kg/day (約為人類建議劑量 cabozantinib 之 AUC 的 13 倍) 時，雄性大鼠的生育能力顯著降低，包括精子數量及生殖器官重量減少。在雌性大鼠中，當投與劑量等於或大於 1 mg/kg/day (約為人類建議劑量 cabozantinib 之 AUC 的 5 倍) 時，其生育能力顯著降低，包括胚胎存活數量顯著減少及受精卵著床前與著床後流失數顯著增加。

在一般毒理學試驗中觀察到的cabozantinib 對生殖道組織的影響，支持其在生育能力試驗中觀察到的影響，並包括在一項為期 6 個月的重覆劑量試驗中，公狗與母狗的血漿曝藥量(AUC)分別約為人類建議劑量之預期 AUC 的 0.5 倍及小於 0.1 倍時，出現公狗精液過少及母狗黃體缺乏現象。另外，雌性大鼠連續 14 天投與 5mg/kg/day cabozantinib (約為人類建議劑量 cabozantinib 之 AUC 的 9 倍)，出現卵巢壞死。

11 藥物動力學特性

每日給與cabozantinib膠囊配方持續19天，cabozantinib累積量(依據AUC) 的平均值為投與單劑藥物的4至5倍；第15天可達穩定狀態。

吸收

Cabozantinib達到最高血漿濃度的中位時間 (T_{max}) 為給藥後3- 4小時。投與單一劑量 CABOMETYX 140 mg 後的最高血漿濃度 (C_{max}) 較cabozantinib膠囊劑型高出19%。

CABOMETYX和cabozantinib膠囊配方的 AUC 差異低於 10%[請參閱用法用量(3.1.1)]。

食物的影響

健康受試者在攝取高脂食物後，口服投與單一劑量cabozantinib膠囊配方，其 C_{max} 及 AUC相較於空腹狀態分別增加了41% 及 57%。

分佈

Cabozantinib的口服分佈體積(V_z/F) 約為 319 L。Cabozantinib在人體血漿中具高度蛋白質結合性($\geq 99.7\%$)。

排除

預測之終端半衰期約為 99 小時及穩定狀態下之清除率(CL/F)經估算為 2.2L/hr。

代謝

Cabozantinib在體外為 CYP3A4 的受質。

排泄

健康受試者投與 ^{14}C -cabozantinib單一劑量後，約 81% 的總投與放射性活性物質可在48 天的收集期內被回收。其中約 54% 自糞便內回收，27%從尿液會回收。在 72 小時收集期內，糞便中的cabozantinib原型佔總放射性活性物質的43%，而尿液中則未檢測出。

特殊族群

下列病人特徵不會導致cabozantinib藥物動力學產生具臨床相關的差異：年齡(32-86歲)、性別、種族(白種人和非白種人)，或輕度至中度腎功能不全(透過MDRD[經飲食修正之腎臟疾病方程式]估測之腎絲球過濾率[eGFR] ≥ 30 mL/min/1.73 m²)。Cabozantinib的藥物動力學在MDRD 方程式估算之eGFR<29 mL/min/1.73 m²的病人}或需透析的病人身上並不清楚。

孩童病人

接受建議劑量的12歲以上孩童的cabozantinib全身暴露量預期和接受每日一次CABOMETYX 60 mg的成人的暴露量相當。

在兩項由美國兒童腫瘤學組織 (COG) 進行的小兒實體腫瘤病人臨床試驗中 (ADVL1211 和 ADVL1622 試驗)，cabozantinib 劑量是依據劑量列線圖，按體表面積 (BSA) 計算，並以現有的成人 20 mg 和 60 mg 藥錠給藥。55 名病人中，年齡中位數為 13 歲 (範圍：4 至 18 歲)。使用在兩項試驗中收集的 PK 資料，進行群體 PK 分析。利用二室模型的一級排除和一級吸收過程，可充分描述 cabozantinib 的 PK 特性。沒有證據顯示年齡、性別、種族族裔、腫瘤類型對兒童和青少年病人的 cabozantinib PK 造成影響，僅發現體表面積是 cabozantinib PK 的顯著預測因子。以測試的三個劑量等級 (30、40、55 mg/m²) 建立的模型中，皆未發現劑量相依性。兒童和青少年受試者使用按體表面積調整的劑量 (40 mg/m²)，暴露量與成人每日一次 60 mg 的固定劑量相近。

肝功能不全病人

根據對健康受試者和癌症病人所作的cabozantinib族群藥物動力學分析顯示，正常肝功能受試者(總膽紅素和AST $\leq$ 正常值上限(ULN))和輕度肝功能不全受試者(總膽紅素 $\leq$ ULN且AST>ULN或總膽紅素>1-1.5倍ULN且AST值不限)的cabozantinib平均曝藥量並未觀察到臨床上之顯著差異。在一項特定的藥動學試驗中，中度肝功能不全(Child-Pugh B)病人的cabozantinib曝藥量(AUC_{0-1NF})增加了63%。重度肝功能不全病人則無相關研究[請參閱特殊族群用法用量(3.3)及特殊族群注意事項(6.6)]。



藥物交互作用研究

臨床試驗

CYP3A4抑制劑：

健康受試者投與強效CYP3A4抑制劑ketoconazole (每日 400 mg持續 27天)和cabozantinib膠囊配方後，會使cabozantinib 單一劑量的血漿曝藥量(AUC_{0-INF})增加38%。

CYP3A4誘導劑：

健康受試者投與強效 CYP3A4 誘導劑 rifampin (每日 600 mg持續31天) 和cabozantinib膠囊配方後，會使cabozantinib單一劑量 的血漿曝藥量(AUC_{0-INF})減少 77%。

CYP2C8 受質：

當投與cabozantinib 膠囊配方達到穩定狀態血漿濃度時，同時投與rosiglitazone單一劑量 (CYP2C8受質)，並未對rosiglitazone 血漿曝藥量 (C_{max} 及 AUC)造成具臨床意義的顯著影響。

降低胃酸的製劑：

健康受試者同時投與氫離子幫浦抑制劑(PPI) esomeprazole (每日 40 mg持續 6 天)及 cabozantinib膠囊配方100 mg 單一劑量，並未對cabozantinib 血漿曝藥量 (AUC)造成具臨床意義的顯著影響。

體外試驗

CYP酶：

抑制CYP3A4會減少80%以上 cabozantinib 氧化代謝物的生成；抑制CYP2C9則對 cabozantinib 代謝物生成的影響極小 (<20%的減少)。抑制CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及CYP2E1則對cabozantinib 代謝物的生成沒有影響。

雖然 cabozantinib 在體外試驗中顯示為 CYP2C8 的抑制劑，但於一項探討兩者間可能之交互作用的臨床試驗中，發現兩者同時使用時，不會對 CYP2C8 受質的曝藥量產生臨床相關的影響。基於此研究結果，在體外試驗中顯示受cabozantinib 影響之其他較不敏感的酵素 (即CYP2C9、CYP2C19 及CYP3A4)受質，則沒有進行臨床試驗評估，雖然無法完全排除其受質曝藥量產生臨床相關影響的可能，但其可能性不高。體外試驗顯示，cabozantinib對 CYP1A2 及 CYP2D同功酶沒有抑制作用。

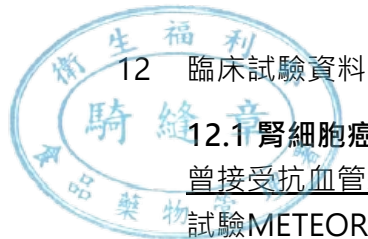
Cabozantinib 為 CYP1A1 mRNA 的誘導劑，然而其於臨床上的相關性仍不清楚。

Cabozantinib 對 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP3A4 沒有誘導作用。

藥物運輸蛋白：

Cabozantinib 為P-醣蛋白 (P-gp)運輸活性的抑制劑，但不是P-gp的受質；當與P-gp 受質併用時，cabozantinib 有可能會增加P-gp 受質的血漿濃度；此發現的臨床相關性尚不清楚。

Cabozantinib在體外試驗中為 MRP2 的受質，且MRP2抑制劑有可能會增加cabozantinib 血漿濃度。此發現的臨床相關性尚不清楚。



12 臨床試驗資料

12.1 腎細胞癌

曾接受抗血管新生療法之治療

試驗METEOR (NCT01865747)為一項隨機分派(1:1)、開放式、多中心的試驗，其試驗對象為先前至少接受過一種抗血管新生療法治療的晚期腎細胞癌(RCC)病人，評估 CABOMETYX 相較於everolimus 的療效。病人的日常體能狀態數值 (Karnofsky Performance Score [KPS]) 需達 $\geq 70\%$ 。病人依據曾接受之VEGFR (血管生長因子接受器) 酪胺酸激酶抑制劑的數目及 MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 預後風險分類標準類別進行分層。

病人 (N=658) 隨機被分派至接受每日口服 60 mg CABOMETYX (N=330) 或接受每日口服 10 mg everolimus (N=328)。多數病人為男性 (75%)，年齡中位數為 62 歲。69% 的病人先前只接受過一次抗血管新生療法治療。病人依據 MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 標準進行預後風險分類，46%為佳(0項風險因子)、42%為中等(1項風險因子)、13%為差(2或3項風險因子)。54%的病人罹患3種以上器官轉移疾病，包括肺臟(63%)、淋巴結(62%)、肝臟(29%)以及骨骼(22%)。

試驗主要療效評估指標為由盲性獨立放射影像審查委員會(IRC)所評估的無惡化存活期 (progression-free survival [PFS])，針對前 375 名經隨機分配的受試者進行評估。其他療效評估指標為針對意圖治療群體 (Intent-to-Treat [ITT] population) 的目標反應率(objective response rate [ORR])以及整體存活期(overall survival [OS])。腫瘤評估於前12個月，每8週進行一次，接下來每12週一次。病人接受治療直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。兩組的病人若出現疾病惡化，可由研究人員決定是否繼續治療。

試驗結果顯示，CABOMETYX相較於everolimus於PFS、OS及ORR皆具統計上顯著改善。療效結果呈現於表18、表19、圖1及圖2。

表18：試驗METEOR 之療效結果(前 375 名經隨機分配的受試者)

評估指標	CABOMETYX	Everolimus
	N=187	N=188
PFS 中位數 (95% CI)，月	7.4 (5.6, 9.1)	3.8 (3.7, 5.4)
風險比 (95% CI)，p 值 ¹	0.58 (0.45, 0.74), p < 0.0001	

¹分層對數等級檢定，先前曾接受治療的RCC病人依曾接受過之以VEGFR (血管生長因子接受器) 為標的之酪胺酸激酶抑制劑 (1或2以上) 及 MSKCC之預後風險分類標準類別(0或1或2或3)為分層因子(依據IVRS 資料)

圖1：試驗METEOR 之無惡化存活期(PFS) 的Kaplan-Meier曲線 (前 375 名經隨機分配的受試者)

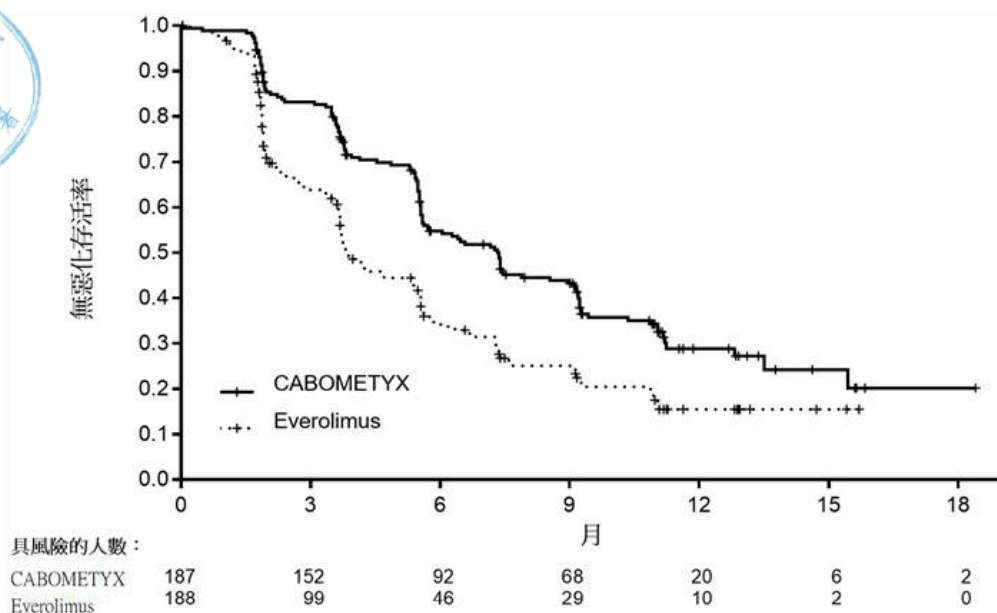


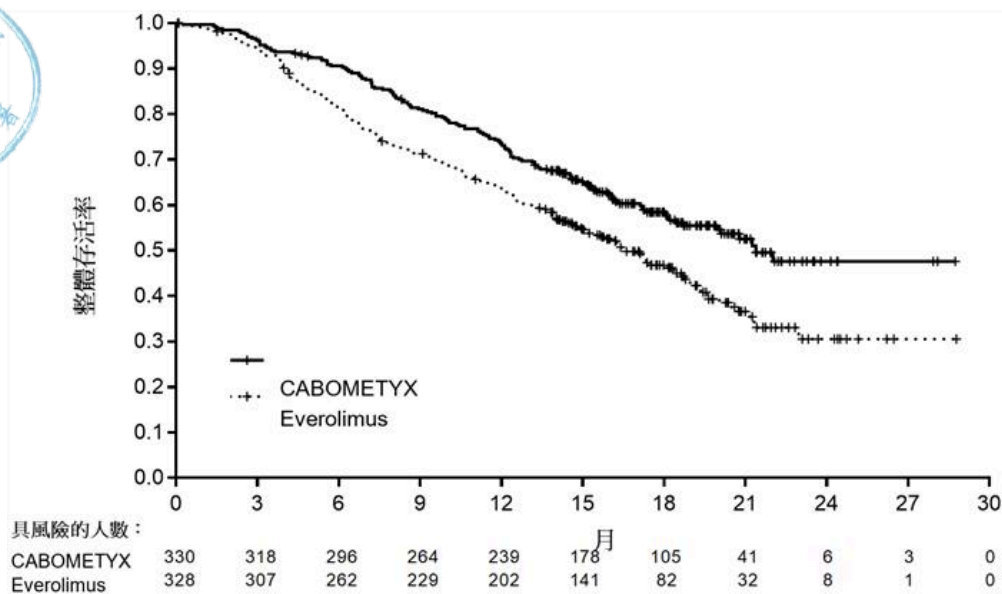
表19：試驗METEOR之療效結果 (意圖治療族體)

評估指標	CABOMETYX	Everolimus
	N=330	N=328
OS 中位數 (95% CI) · 月	21.4 (18.7, NE)	16.5 (14.7, 18.8)
風險比 (95% CI) · p 值 ¹	0.66 (0.53, 0.83), p=0.0003	
確認的目標療效反應率(僅有部分療效反應) (95% CI)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)
p 值 ²	p < 0.0001	

¹分層對數等級檢定，先前曾接受治療的RCC病人依曾接受過之以VEGFR (血管生長因子接受器) 為標的之酪胺酸激酶抑制劑 (1或2以上) 及 MSKCC之預後風險分類標準類別(0或1或2或3)為分層因子(依據IVRS 資料)

²卡方檢定

圖2：試驗METEOR整體存活期之Kaplan-Meier曲線(意圖治療族體)



第一線治療

試驗CABOSUN

試驗CABOSUN (NCT01835158) 為一項隨機 (1:1)、開放性、多中心試驗，針對先前不曾接受過治療的晚期腎細胞癌(RCC)病人，評估CABOMETYX相較於sunitinib的療效。病人經隨機分配，分別接受每日一次口服CABOMETYX 60mg (79名)，或每日一次口服 sunitinib 50 mg (78名) (連續治療4週後停藥2週)，治療直至發生疾病惡化或無法接受的毒性為止。所有病人須符合國際轉移性腎細胞癌聯合資料庫 (IMDC)之風險族群分類標準所定義之中度或重度風險疾病。病人依據IMDC風險類別及是否在骨轉移(有/無)分層。

大多數病人為男性 (78%)，年齡中位數為 63 歲。病人依據IMDC風險族群分類有81%為中度 (1-2項風險因子)及19%為重度 (≥ 3 項風險因子)。百分之三十六(36%)的病人有骨轉移。ECOG 為0的病人佔46%，為1的病人有41%，為2的病人有13%。

主要療效評估指標為由盲性獨立放射影像審查委員會(BIRC) 回溯性評估之無惡化存活期(PFS)。

由盲性獨立放射影像審查委員會評估的結果，顯示CABOMETYX相較於sunitinib，其PFS獲得統計上顯著地改善。療效結果呈現於表20、圖3及圖4。

表20：試驗CABOSUN之療效結果

評估指標	CABOMETYX	Sunitinib
	N=79	N=78
無惡化存活期 ¹		
事件數 (%)	43 (54)	49 (63)
PFS 中位數 (95% CI) · 月 ¹	8.6 (6.8, 14.0)	5.3 (3.0, 8.2)
風險比 ² (95% CI) · p 值 ³	0.48 (0.31, 0.74), p=0.0008	

整體存活期		
事件數 (%)	43 (54)	47 (60)
風險比 ^{2,4} (95% CI)	0.80 (0.53, 1.21)	
確認的目標療效反應率 (僅有部分療效反應) (95% CI) ^{1,4}	20% (12.0, 30.8)	9% (3.7, 17.6)

¹由盲性獨立放射影像審查委員會(BIRC) 回溯性評估而得

²以分層Cox比例風險模型估計，該模型以分層因子IMDC風險族群分類標準與是否在骨轉移，及治療組別為共變數

³雙尾分層對數等級檢定，以IMDC風險族群分類標準與是否在骨轉移為分層因子。

⁴整體存活期或ORR未從事多重檢定調整。

圖3：試驗CABOSUN無惡化存活期的之Kaplan-Meier曲線

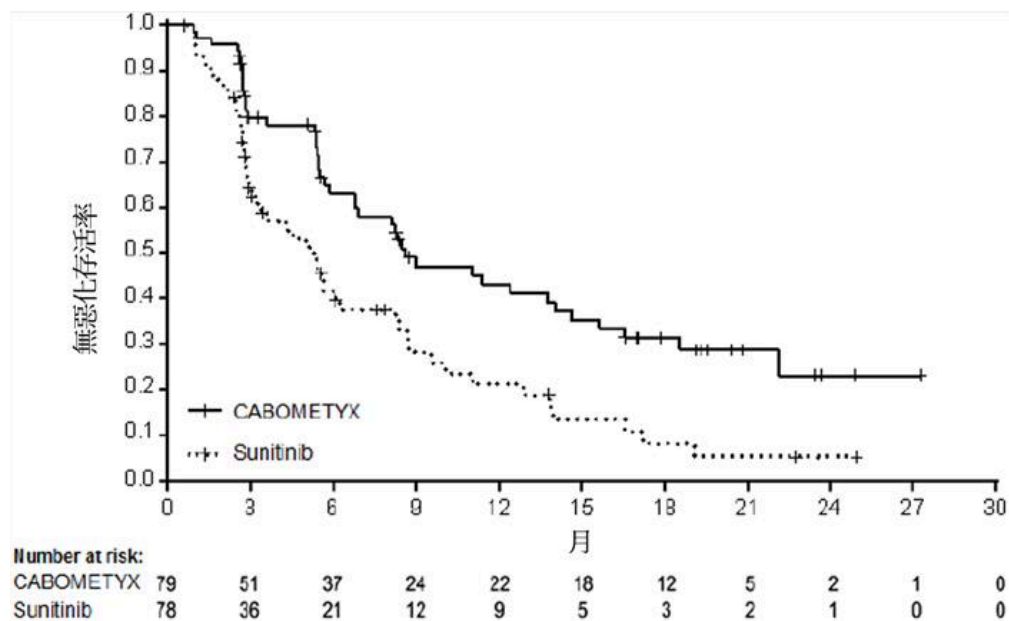
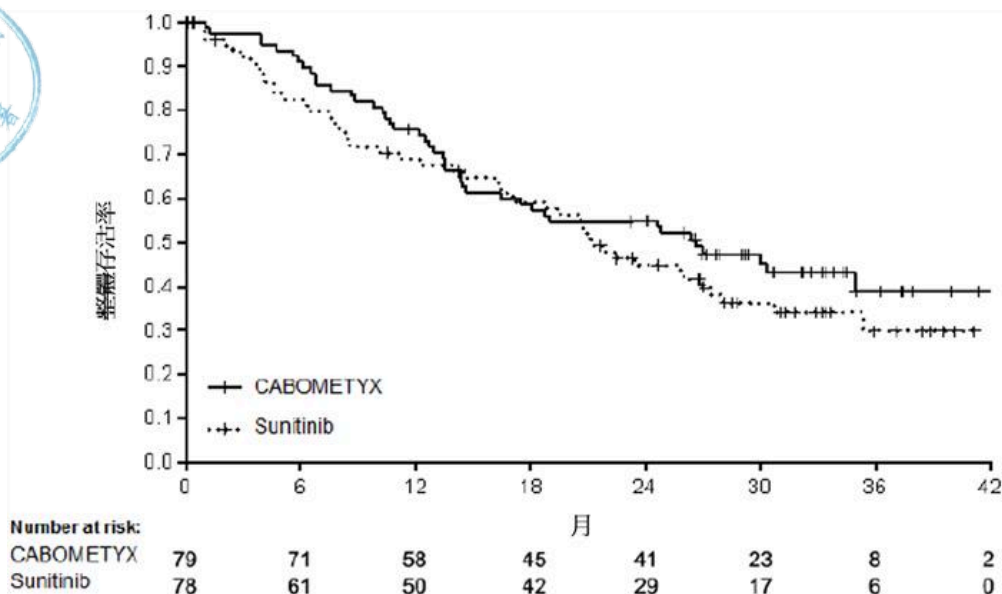


圖4：試驗CABOSUN整體存活期 之Kaplan-Meier曲線



試驗CHECKMATE-9ER

試驗CHECKMATE-9ER (NCT03141177)是以CABOMETYX併用nivolumab和sunitinib治療先前未曾接受治療之晚期RCC病人進行的隨機分配、開放標示試驗。試驗CHECKMATE-9ER排除患有自體免疫疾病或其他需要全身性免疫抑制療法治療之健康狀況的病人。依據IMDC預後分數(低度vs. 中度 vs. 重度風險)、PD-L1腫瘤表現量 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ 或中度) 和所在區域(美國/加拿大/西歐/北歐 vs.其他)對病人進行分層。

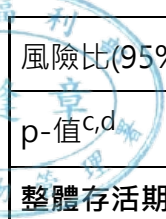
病人經隨機分配至每日口服一次CABOMETYX 40 mg和每2週靜脈輸注一次nivolumab 240 mg (n=323)，或在6週週期的前4週期間每日口服一次sunitinib 50 mg (治療4週，接著停藥2週) (n=328)。繼續治療至符合RECIST 1.1版的疾病惡化標準或出現無法接受的毒性。若病人的臨床狀況穩定並經試驗主持人認定治療具有臨床助益，則允許在符合RECIST定義的疾病惡化之後繼續接受治療。腫瘤評估是在基期和隨機分組後第12週進行，然後每6週進行一次，直到第60週，之後改為每12週進行一次。

試驗族群的特徵為：年齡中位數61歲(範圍：28至90歲)，其中38% ≥ 65 歲、10% ≥ 75 歲。大多數病人為男性(74%)和白人(82%)，分別有23%和77%病人的基期KPS為70%-80%和90%-100%。病人的IMDC風險類別分布為：22%低風險、58%中度風險和20%重度風險。

主要療效評估指標為PFS(由BICR評估)，其他療效評估指標為OS和ORR(由BICR評估)。此項試驗顯示，與sunitinib相較，隨機分配至CABOMETYX和nivolumab組之病人的PFS、OS和ORR皆出現具有統計顯著性的改善。根據IMDC風險類別和PD-L1腫瘤表現狀態分層後，各個亞群中，觀察PFS皆得一致結果。療效結果如表21及圖5和圖6所示。

表21：試驗CHECKMATE-9ER的療效結果

	CABOMETYX與 Nivolumab (n=323)	Sunitinib (n=328)
無惡化存活期		
疾病惡化或死亡(%)	144 (45)	191 (58)
存活期中位數(月) ^a (95% CI)	16.6 (12.5, 24.9)	8.3 (7.0, 9.7)



風險比(95% CI) ^b	0.51 (0.41, 0.64)	
p-值 ^{c,d}	<0.0001	
整體存活期		
死亡(%)	67 (21)	99 (30)
中位數(月) ^a (95% CI)	NR ^e	NR (22.6, NR ^e)
風險比(98.89% CI) ^b	0.60 (0.40, 0.89)	
p-值 ^{c,d,f}	0.0010	
確認的客觀反應率(95% CI) ^g	55.7% (50.1, 61.2)	27.1% (22.4, 32.3)
p-值 ^h	<0.0001	
完全反應(CR)	26 (8%)	15 (4.6%)
部分反應(PR)	154 (48%)	74 (23%)
反應持續時間中位數(月)(95% CI) ^a	20.2 (17.3, NR ^e)	11.5 (8.3, 18.4)

^a根據Kaplan-Meier估計值。

^b分層Cox比例風險模型。

^c根據分層對數等級檢定。

^d來自分層對數等級檢定的雙尾p值。

^e無法計算

^f統計顯著性的邊界p值<0.0111。

^g根據Clopper與Pearson方法計算信賴區間 (CI) 。

^h來自CMH檢測的雙尾p值。

圖5：試驗CHECKMATE-9ER之無惡化存活期的Kaplan-Meier曲線

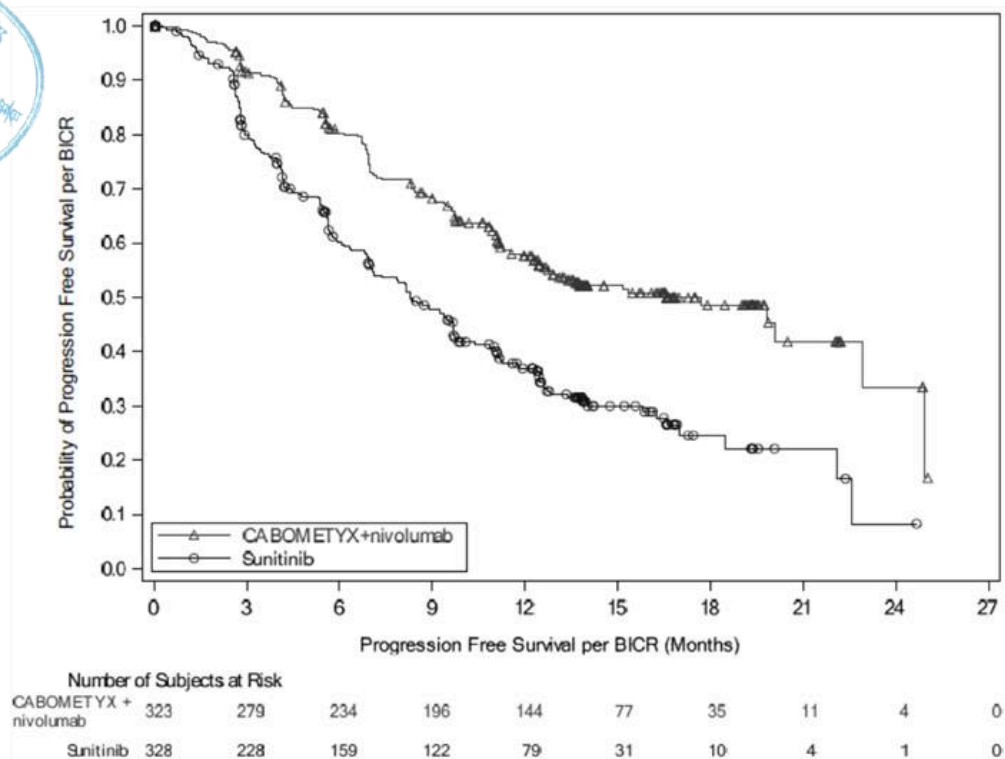
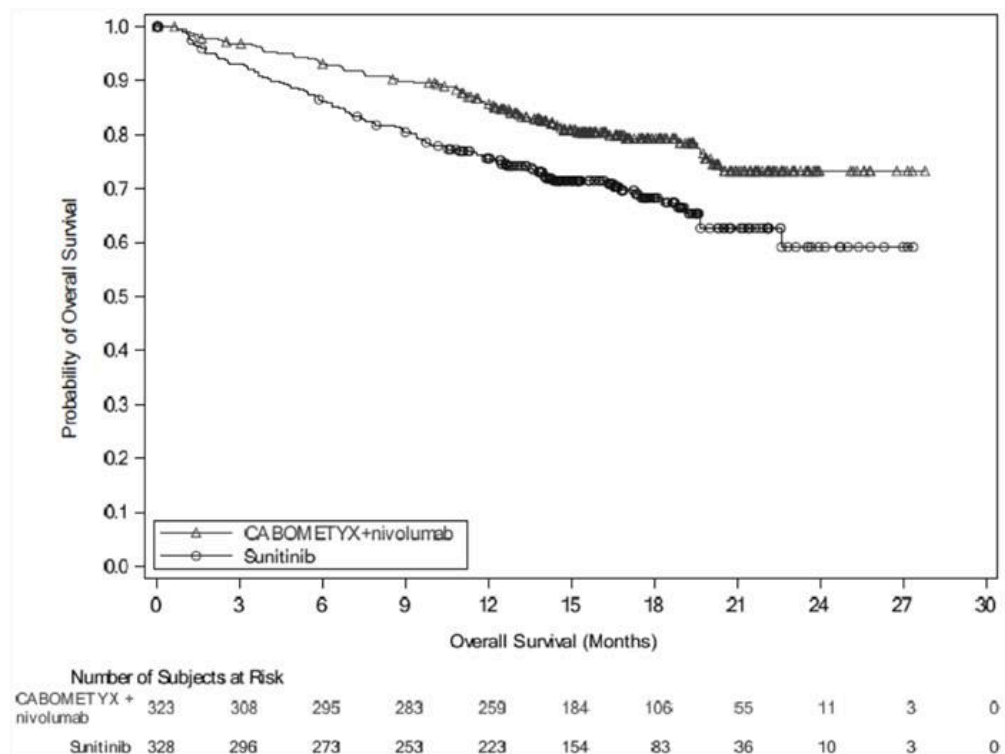


圖6：試驗CHECKMATE-9ER之整體存活期的Kaplan-Meier曲線



12.2 肝細胞癌

試驗CELESTIAL (NCT01908426) 執行於先前曾接受sorafenib治療且為Child Pugh A級肝功能不全的肝細胞癌(HCC)病人，以評估CABOMETYX的療效。

本試驗納入的族群主要為Child Pugh A病人。該試驗為隨機(2:1)、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗。病人經隨機分配，分別給予每日一次口服CABOMETYX 60 mg或安慰劑治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。隨機分配依疾病的病因 (B型肝炎病毒[HBV]有或無合併C型肝炎

病毒 [HCV]、或HCV [無HBV]、或 其他 [無HBV且無HCV]、地理區域 (亞洲或、其他區域)、以及是否存在有肝臟以外腫瘤擴散疾病且/或大血管侵犯(有或無) 進行分層。試驗主要療效指標為整體存活期(OS)。其他療效指標包括無惡化存活期(PFS)及目標反應率(ORR)，由試驗主持人依據RECIST 1.1版每8週進行一次腫瘤評估。

試驗CELESTIAL共隨機分配707名病人，其中CABOMETYX組470名，安慰劑組237名。病人的年齡中位數為64歲(範圍由22至86歲)，82%為男性，56%為白種人，34%為亞洲人。基期美國東岸腫瘤合作組織(ECOG) 體能狀態為0 者佔53%，為1者佔 47%。肝細胞癌(HCC)的病因有38%病人源於HBV，21%病人源於HCV，40%病人源於非HBV或HCV的其他病因。78%病人有大血管侵犯或肝臟外的腫瘤擴散，41%病人之甲型胎兒蛋白(AFP)濃度 ≥ 400 mcg/L。所有病人都曾接受過sorafenib治療，且有27%病人曾接受過兩種全身性療法。

療效結果彙整於表22、圖7及圖8。

表22：試驗CELESTIAL之療效結果

整體療效		
評估指標	CABOMETYX	安慰劑
	N=470	N=237
整體存活期(OS)		
死亡人數 (%)	317 (67)	167 (70)
OS中位數(月) (95% CI)	10.2 (9.1, 12.0)	8.0 (6.8, 9.4)
風險比 (95% CI) ¹	0.76 (0.63, 0.92)	
p 值 ²	p=0.0049 ³	
無惡化存活期 (PFS)		
事件數 (%)	349 (74)	205 (86)
疾病惡化	284 (60)	186 (78)
死亡	65 (14)	19 (8)
PFS 中位數(月) (95% CI)	5.2 (4.0, 5.5)	1.9 (1.9, 1.9)
風險比(95% CI) ¹	0.44 (0.36, 0.52)	
p 值 ²	P<0.0001	
整體反應率(ORR)		

經確認之 ORR(僅部分反應) (95% CI) ³	4% (2.3, 6.0)		0.4% (0.0, 2.3)
p 值 ⁴	P=0.0086		
亞洲次族群			
評估指標	CABOMETYX	安慰劑	
	N=116	N=59	
整體存活期(OS)			
死亡人數 (%)	79(68)	38 (64)	
OS中位數(月) (95% CI)	10.9 (7.2,14.0)	10.2 (6.9,14.9)	
風險比 (95% CI) ¹	1.01 (0.68-1.50)		
p 值 ²	P=0.9682		
無惡化存活期 (PFS)			
事件數 (%)	86 (74)	50 (85)	
PFS 中位數(月) (95% CI)	5.4 (3.7, 5.6)	1.8 (1.8,1.9)	
風險比(95% CI) ¹	0.46 (0.32-0.67)		
p 值 ²	P<0.0001		

CI：信賴區間

¹以Cox比例風險模型估計

²對數等級檢定，依疾病病因(HBV[有或無HCV]、HCV [無HBV] 或其他)、地理區域(亞洲、其他區域)及是否存在肝臟以外且/或大血管侵犯(有或無)為分層因子(依據IVRS資料)。

³依據O'Brien-Fleming方法，具78%資訊(亦即484例死亡)時，有意義水準為0.021。

⁴Fisher's精確檢定。

圖7：試驗CELESTIAL之整體存活期 的Kaplan-Meier曲線

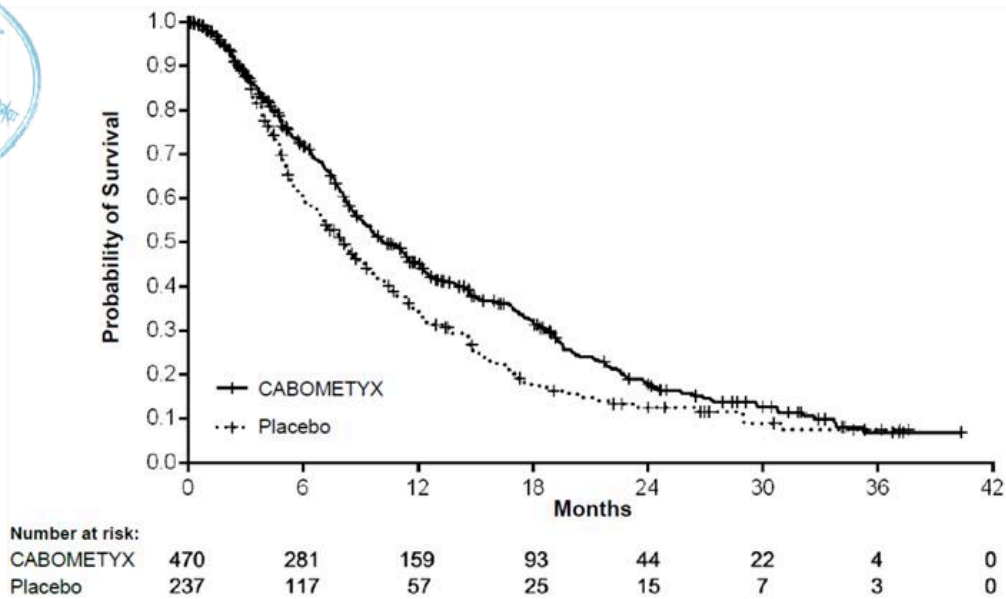
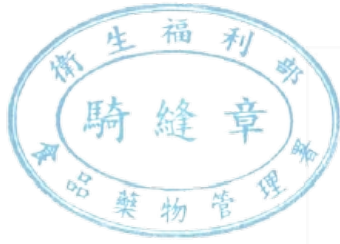
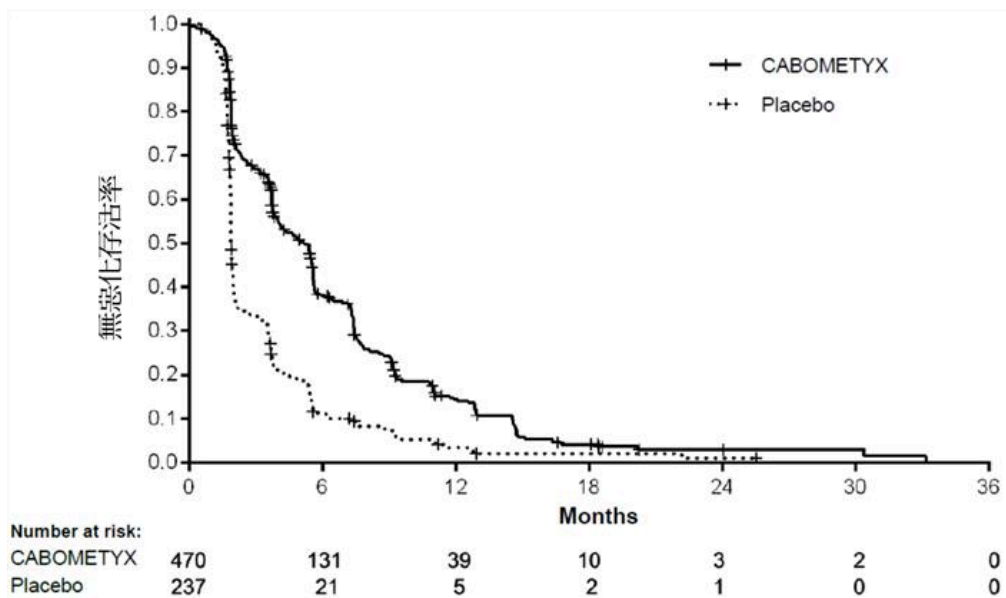
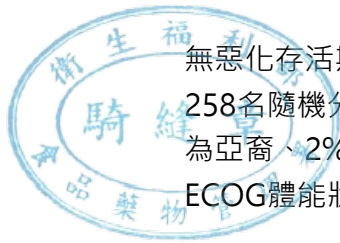


圖8：試驗CELESTIAL無惡化存活期 之Kaplan-Meier曲線



12.3 分化型甲狀腺癌

試驗COSMIC-311 (NCT03690388)為隨機分配(2:1)、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗，評估CABOMETYX針對罹患局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌 (DTC)，曾接受血管內皮生長因子 (VEGFR) 標靶治療後疾病惡化且放射碘治療無效或不適用放射碘治療的病人之療效。病人隨機分配接受每日一次口服CABOMETYX 60 mg或安慰劑，加上支持性照護，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。隨機分配以先前是否接受lenvatinib及年齡≤ 65歲和> 65歲進行分層。當盲性獨立放射影像審查委員會(blinded independent radiology review committee，BIRC)確認疾病惡化，隨機分配至安慰劑組的符合資格病人可交叉轉換至CABOMETYX。多重主要療效結果為意圖治療群體(ITT)的無惡化存活期(progression-free survival，PFS)，以及前100名隨機分配病人的整體反應率(overall response rate，ORR)，由盲性獨立放射影像審查委員會(BIRC)依據RECIST 1.1版進行評估。每八週進行一次腫瘤評估。整體存活期(Overall survival，OS)為敘述性結果。



無惡化存活期(PFS)的主要分析包含187名隨機分配病人。無惡化存活期(PFS)的更新分析包含258名隨機分配病人。年齡中位數為65歲(範圍31至85歲)，53%為女性、70%為白人、19%為亞裔、2%為黑人、2%為美國印地安人或阿拉斯加原住民，63%曾接受lenvatinib。基期ECOG體能狀態為0(46%)或1(54%)，93%的病人有轉移性疾病。

此試驗顯示，隨機分配至CABOMETYX的病人相較於安慰劑組，無惡化存活期(PFS)具有統計顯著性的改善，但整體反應率(ORR)未呈現具統計顯著性的改善。療效結果摘要於表23和圖9。

表23：試驗COSMIC-311的療效結果

	主要分析		更新分析 ¹	
	CABOMETYX (n=125)	安慰劑 (n=62)	CABOMETYX (n=170)	安慰劑 (n=88)
無惡化存活期				
事件數(%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
無惡化存活期 (PFS)中位數(單位：月)(95% CI)	NR (5.7, NE)	1.9 (1.8、3.6)	11.0 (7.4、13.8)	1.9 (1.9、3.7)
風險比(95% CI) ²	0.22 (0.14、0.35)		0.22 (0.15、0.31)	
p值 ³	< 0.0001			
整體反應率 (95% CI)				
整體反應，% (95% CI) ^{4、5}	15% (7%、26%)	0% (0.0%、 11%)	18% (10%、 29%)	0% (0.0%、 11%)
p值 ⁶	0.0281			

CI：信賴區間；NR：未達到；NE：不可評估

¹ 在更新分析時並未進行正式的統計檢定

² 使用Cox比例風險模型估計

³ 分層對數等級檢定以先前是否接受lenvatinib及年齡≤ 65歲和> 65歲進行分層

⁴ 所有反應皆為部分反應

⁵ 分析群體的整體治療反應率是前100名隨機分配病人(67名在CABOMETYX組及33名在安慰劑組)

⁶ Fisher's精確檢定和α邊界值0.01進行比較

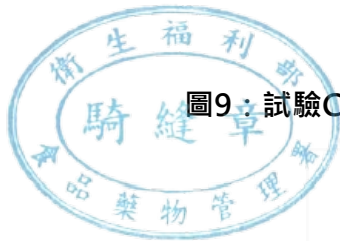
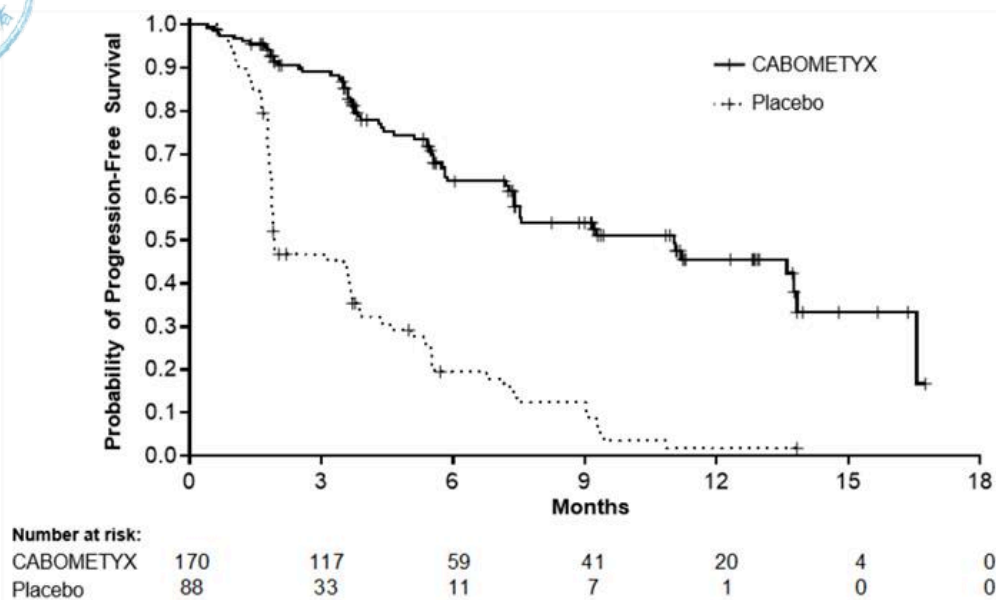


圖9：試驗COSMIC-311的無惡化存活期之Kaplan-Meier曲線（更新分析，N=258）



12.4 神經內分泌腫瘤

胰臟神經內分泌腫瘤

在CABINET (NCT03375320)中(一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗)，針對患有無法切除、局部晚期或轉移性胰臟神經內分泌腫瘤(pNET)且在先前療法治療後惡化的病人，評估CABOMETYX用於治療pNET的療效。病人必須在先前接受至少一種FDA核准療法(everolimus、sunitinib或lutetium Lu 177 dotatate) (somatostatin類似物除外)治療。排除有活動性腦轉移或顱硬膜外疾病的病人，以及先前曾接受cabozantinib治療者。試驗亦排除有臨床顯著胃腸(GI)出血、GI異常，以及腫瘤侵入GI道而可能增加GI出血或穿孔風險的病人，以及腫瘤侵入或包覆大血管的病人。病人經隨機分配(2:1)接受每日口服一次之CABOMETYX 60 mg或安慰劑治療，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性。隨機分配依同時使用somatostatin類似物(SSA)(有/無)和先前sunitinib療法(有/無)分層。腫瘤評估每12週進行一次。試驗納入腫瘤有功能及無功能的病人，並允許使用穩定劑量之somatostatin類似物以控制症狀。隨機分配到安慰劑組的病人，在盲性獨立放射審查委員會(BIRC)確認疾病惡化時，可允許轉換到CABOMETYX組。

主要療效結果測量值為無惡化存活期(PFS)，由盲性獨立放射學審查委員會(BIRC)依實體腫瘤反應評估標準(RECIST) 1.1版評估。其他療效結果測量值包括整體反應率(ORR)、反應持續時間(DOR)和整體存活期(OS)。

共99位pNET病人經隨機分配(2:1)接受每日口服一次之CABOMETYX 60 mg (n = 66)或安慰劑(n = 33)。年齡中位數為60歲(範圍：29至79)、57%為男性、83%為白人、6%為黑人或非裔美國人、4.0%為亞洲人、1.0%為美國印地安人或阿拉斯加原住民、1.0%為夏威夷原住民或其他太平洋島民、1.0%為多種族、4.0%未通報或未知，以及5%為西班牙裔或拉丁裔。在99位pNET病人中，27%曾接受1種先前全身性療法、26%曾接受2種先前全身性療法，而46%曾接受3種以上的先前全身性療法。

依照資料及安全性監測委員會建議，CABINET試驗在預定的最終療效分析前解盲，且所有留在安慰劑組中的病人均允許轉換到cabozantinib治療。解盲時，依BIRC評估，試驗證實CABOMETYX相較於安慰劑達到統計顯著的PFS改善。在觀察到49例死亡時進行一次更新的

OS分析。OS資料在CABOMETYX組中32例(48%)死亡和安慰劑組中17例(52%)死亡時仍不成熟(OS HR = 1.01 [95% CI : 0.55 , 1.83])。52%的安慰劑組病人轉換到開放性CABOMETYX治療，可能對OS指標造成影響。

療效結果彙整於表24和圖10。

表24：CABINET中pNET病人的療效結果

	CABOMETYX (N = 66)	安慰劑 (N = 33)
無惡化存活期(PFS)		
事件數(%)	33 (50)	26 (79)
中位數(95% CI) ¹ ，以月為單位	13.8 (8.9, 17.0)	3.3 (2.8, 5.7)
危險比(95% CI) ²	0.22 (0.12, 0.41)	
p值 ³	<0.0001	
整體反應率(ORR)		
ORR (95% CI) ⁴ ，%	18 (10, 30)	0 (0, 11)
反應持續時間(DOR)		
中位數(95% CI) ¹ ，以月為單位	11.4 (6.1, NE)	NE

CI，信賴區間；NE，無法評估

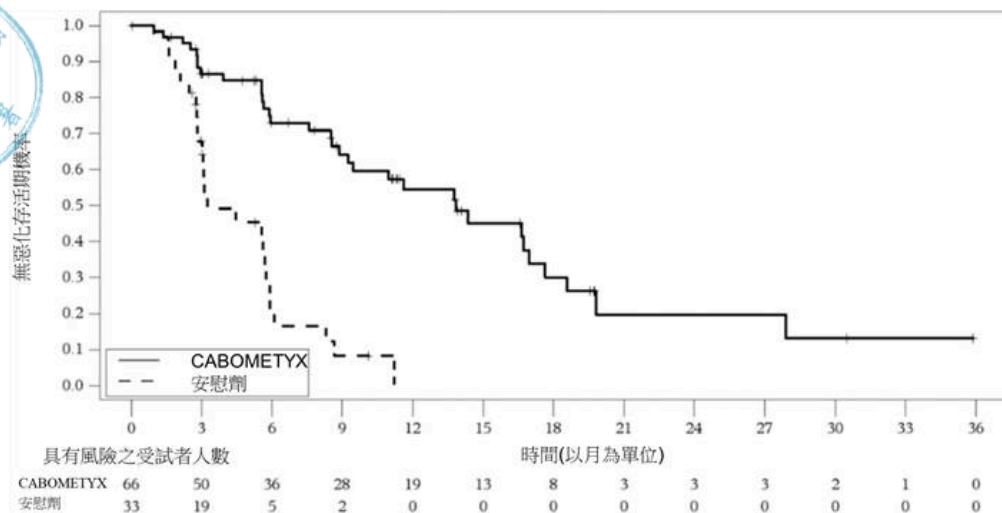
1 Kaplan-Meier法

2 分層Cox比例風險模型依同時使用somatostatin類似物(SSA) (有/無)和先前sunitinib療法(有/無)分層

3 分層對數等級檢定依同時使用somatostatin類似物(SSA) (有/無)和先前sunitinib療法(有/無)分層(與單尾 α 值= 0.001比較)

4 Clopper-Pearson法

圖10：CABINET中pNET病人的Kaplan-Meier無惡化存活期曲線



胰臟外神經內分泌腫瘤

在CABINET (NCT03375320)中(一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗)，針對患有無法切除、局部晚期或轉移性胰臟外神經內分泌腫瘤(epNET)且在先前療法治療後惡化的病人，評估CABOMETYX用於治療epNET的療效。病人必須在先前至少一種FDA核准療法(everolimus或lutetium Lu 177 dotatate) (somatostatin類似物除外)治療。排除有活動性腦轉移或顱硬膜外疾病的病人，以及先前曾接受cabozantinib治療者。試驗亦排除有臨床顯著胃腸(GI)出血、GI異常，以及腫瘤侵入GI道而可能增加GI出血或穿孔風險的病人，以及腫瘤侵入或包覆大血管的病人。病人經隨機分配(2:1)接受每日口服一次之CABOMETYX 60 mg或安慰劑治療，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性。隨機分配依同時使用somatostatin類似物(SSA) (有/無)和原發部位(中腸段 GI/未知 相較於 非中腸段GI/肺/其他)分層。腫瘤評估每12週進行一次。試驗納入腫瘤有功能及無功能的病人，並允許使用穩定劑量之somatostatin類似物以控制症狀。隨機分配到安慰劑組的病人，在盲性獨立放射審查委員會(BIRC)確認疾病惡化時，可允許轉換到CABOMETYX組。

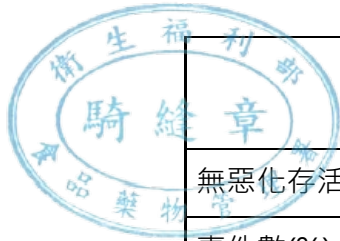
主要療效結果測量值為無惡化存活期(PFS)，由盲性獨立放射學審查委員會(BIRC)依實體腫瘤反應評估標準(RECIST) 1.1版評估。其他療效結果測量值包括整體反應率(ORR)、反應持續時間(DOR)和整體存活期(OS)。

共199位epNET病人經隨機分配(2:1)接受每日口服一次之CABOMETYX 60 mg (n = 132)或安慰劑(n = 67)。年齡中位數為66歲(範圍：28至86)、51%為女性、84%為白人、8%為黑人或非裔美國人、2.0%為亞洲人、6%種族未知或種族未通報，以及8%為西班牙裔或拉丁裔。腫瘤原發部位為小腸(34%) (包括十二指腸、空腸和迴腸)、肺(20%)、胸腺(5%)、直腸(6%)、盲腸(2.0%)、胃(3.0%)、非盲腸結腸(1.0%)、闌尾(0.5%)、其他(18%)，以及未知(12%)。在199位epNET病人中，46%曾接受1種先前全身性療法、29%曾接受2種先前全身性療法，而25%曾接受3種以上的先前全身性療法。

依BIRC評估，試驗證實CABOMETYX相較於安慰劑達到統計顯著的PFS改善。在觀察到123例死亡時進行一次更新的OS分析。OS資料在CABOMETYX組中83例(63%)死亡和安慰劑組中40例(60%)死亡時仍不成熟(OS HR = 1.05 [95% CI : 0.71 , 1.54])。37%的安慰劑組病人轉換到開放性CABOMETYX治療，可能對OS指標造成影響。

療效結果彙整於表26和圖11。

表26：CABINET中epNET病人的療效結果



	CABOMETYX (N = 132)	安慰劑 (N = 67)
無惡化存活期(PFS)		
事件數(%)	68 (52)	39 (58)
中位數(95% CI) ¹ ，以月為單位	8.5 (6.8, 12.5)	4.2 (3.0, 5.7)
危險比(95% CI) ²	0.40 (0.26, 0.61)	
p值 ³	<0.0001	
整體反應率(ORR)		
ORR (95% CI) ⁴ ，%	5 (2.2, 11)	0 (0, 5)
反應持續時間(DOR)		
中位數(95% CI) ¹ ，以月為單位	8.3 (4.5, NE)	NE

CI，信賴區間；NE，無法評估

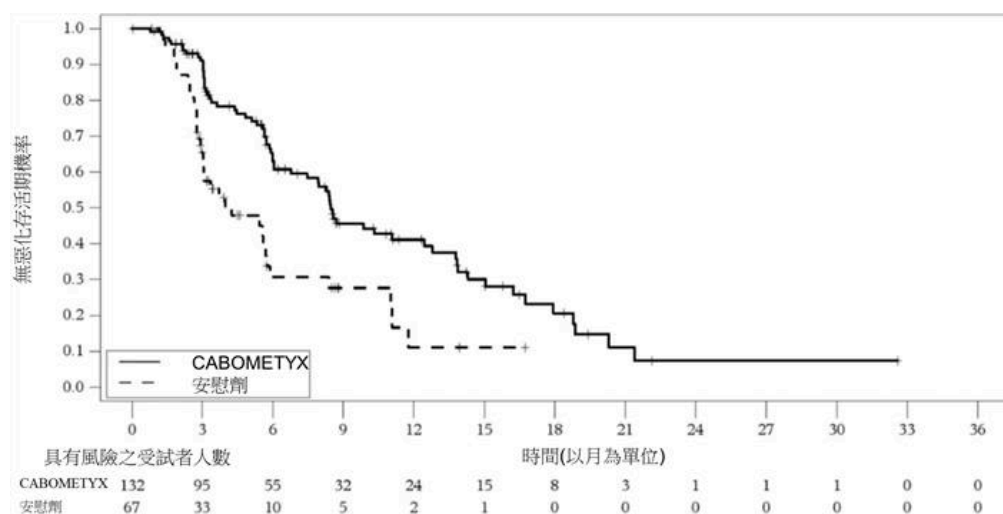
1 Kaplan-Meier法

2 分層Cox比例風險模型依同時使用somatostatin類似物(SSA) (有/無)和原發部位(中腸段 GI/未知 相較於 非中腸段GI/肺/其他)分層

3 分層對數等級檢定依同時使用somatostatin類似物(SSA) (有/無)和原發部位(中腸段 GI/未知 相較於 非中腸段GI/肺/其他)分層(與單尾 α 值= 0.001比較)

4 Clopper-Pearson法

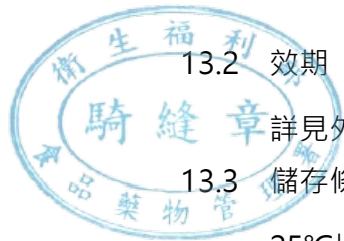
圖11：CABINET中epNET病人的Kaplan-Meier無惡化存活期曲線



13 包裝及儲存

13.1 包裝

每瓶30錠HDPE塑膠瓶裝



13.2 效期

詳見外包裝標示

13.3 儲存條件

25°C以下儲存

14 病人使用須知

- 出血：

告知病人，當有不尋常嚴重流血或出血之徵兆或症狀時，應聯絡醫療照護人員以尋求立即的醫療協助[請參閱警語及注意事項(5.1.1)]。

- 穿孔及瘻管：

告知病人在CABOMETYX治療期間有可能出現胃腸不適，例如腹瀉、噁心、嘔吐及便秘，若這些不適持續存在或因服用CABOMETYX造成胃腸道穿孔及瘻管而導致嚴重腹痛時，應立刻尋求醫療協助[請參閱警語及注意事項(5.1.3)]。

- 血栓事件：

曾有靜脈和動脈血栓事件之報告。告知病人，應通報動脈血栓的徵兆及症狀。有發生靜脈血栓栓塞事件(包括肺栓塞)之報告。告知病人，若有新出現的呼吸困難、胸痛或局部肢端水腫，應聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.4)]。

- 高血壓：

告知病人關於高血壓的徵兆及症狀。告知病人應定期監測血壓，若血壓上升或出現高血壓的徵兆或症狀，應聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.5)]。

- 腹瀉：

告知病人，當第一次出現糞便不成形或稀便的徵兆或排便頻率增加時，應通知醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.6)]。

- 肢端紅腫症：

告知病人，當皮疹惡化或無法耐受時，應聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.7)]。

- 肝毒性：

告知病人，當發生黃疸、嚴重噁心或嘔吐或容易瘀青或出血時，應立即聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.8)]。

- 腎上腺機能不全：

告知正在接受nivolumab的病人，當發現腎上腺機能不全的徵象或症狀時，應立即聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.9)]。

- 蛋白尿：

告知病人，當出現蛋白尿的徵象或症狀時，應聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.10)]。

- 下顎骨壞死：

告知病人應保持良好的口腔衛生習慣。請病人立即就醫檢查下顎骨壞死的相關病徵或症狀[請參閱警語及注意事項(5.1.11)]。

- 傷口癒合：

告知病人，當預計進行任何外科手術(包括牙科手術)前，應聯絡醫療照護人員[請參閱用法用量(3.1.1)、警語及注意事項(5.1.11, 5.1.12)]。

- 可逆性後腦白質病變症候群：

告知病人，當出現新的神經功能問題或神經功能惡化時，應聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.13)]。

· 甲狀腺功能異常：

告知病人，CABOMETYX會造成甲狀腺功能異常，在治療期間應定期監測甲狀腺功能。告知病人，當發現甲狀腺功能異常的徵象或症狀時，應立即聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.14)]。

· 低血鈣症：

告知病人，CABOMETYX會造成鈣濃度降低，在治療期間應定期監測血清鈣濃度。告知病人，當出現低血鈣症的徵象或症狀時，應立即聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.15)]。

· 胚胎-胎兒毒性：

告知有生育能力的女性關於胎兒的潛在風險。告知女性病人，CABOMETYX治療期間若發現懷孕或疑似懷孕，應聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.16)、特殊族群注意事項(6.1)]。

· 具生育能力的女性：

告知有生育能力的女性於CABOMETYX治療期間及CABOMETYX最後一劑給藥後4個月內應採取有效的避孕措施[請參閱特殊族群注意事項(6.3)]。

· 授乳：

告知婦女於CABOMETYX治療期間及CABOMETYX最後一劑給藥後4個月內不可哺乳[請參閱特殊族群注意事項(6.2)]。

· 藥物交互作用：病人應告訴醫療照護人員關於其使用的所有處方藥或非處方藥、維他命或中草藥。告知病人應避免攝取葡萄柚、葡萄柚汁及聖約翰草(St. John's Wort) [請參閱交互作用(7.1)]。

· 重要給藥資訊

告訴病人，用餐前至少1小時內或用餐後至少2小時內不可服用CABOMETYX。

15 其他

內容校訂日期: 2025年05月 (CCSI V10.1 update) (TWI-150126)

製造廠

製劑藥廠: PATHEON INC.

2100 SYNTEX COURT MISSISSAUGA, ONTARIO, CANADA
L5N 7K9

二級包裝廠: TJOAPACK
NETHERLANDS B.V.

NIEUWE DONK 9, 4879 AC ETTEN-LEUR, THE
NETHERLANDS

二級包裝廠(委託貼標及置入仿單):
裕利股份有限公司

桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

藥商

法商益普生股份有限公司台灣分公司

台北市信義區松仁路89號13樓D室