

常見適應症 (藥物於 2005 年 FDA 允許上市)

- 肝癌：口服：400 毫克，每日兩次；繼續直到不再有臨床益處或出現不可接受的毒性副作用。
- 晚期腎細胞癌：400 毫克，每天兩次；繼續直到不再有臨床益處或出現不可接受的毒性副作用。
- 分化性的甲狀腺癌：400 毫克，每天兩次；繼續直至疾病進展或出現不可接受的毒性副作用。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Hepatocellular Carcinoma	Phase 3 trial 602 pts Advanced hepatocellular carcinoma who had not received previous systemic treatment N Engl J Med 2008; 359:378-390	sorafenib (n=299) or placebo (n=303) Time to Progression (mons): 5.5 vs. 2.8 (p 0.000007) OS (mons): 10.7 vs. 7.9 (p= 0.00058) ORR[CR+PR (%]): 2 vs. 1	400 mg BID

Renal Cell Carcinoma	Phase 3 trial 769 pts (期中分析) · 最終為 903pts · 右邊 顯示最終試驗結果 Advanced renal cell carcinoma who had received one prior systemic therapy. N Engl J Med 2007; 356:125-134	sorafenib (n=451) or placebo (n=452) PFS (mons): 5.5 vs. 2.8 (p<0.01) OS (mons): 無顯著差異 ORR[CR+PR (%]): 10 vs. 2 (p<0.001)	400 mg BID
Differentiated Thyroid Carcinoma	Phase 3 trial 417 pts Locally recurrent or metastatic, progressive differentiated thyroid carcinoma (DTC) refractory to radioactive iodine (RAI) treatment Lancet 2014 Jul 26;384(9940):319-28.	sorafenib (n=207) or placebo (n=210) PFS (mons): 10.8 vs. 5.8 (p<0.001) OS (mons): 42.8 vs. 39.4 (p=0.570) ORR (%): 12 vs. 0.5	400 mg BID

*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。作用目標包含細胞內酪胺酸酶(CRAF, BRAF, and mutant BRAF)及表面胺酸酶受體(VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-beta, cKIT, FLT-3, RET, and RET/PTC)。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：輕致吐風險(低於10%的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：淋巴球減少(23-47%；3/4級：13%)、血小板減少(12-46%；3/4級：1-4%)、嗜中性白血球減少(18%，3/4級：5%)。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：高血壓(9-41%)。高血壓好發於開始治療的第3-6週。
2. 皮膚系統：肢端紅腫症(21-69%)、皮疹(包含脫屑19-40%)、掉髮(14-67%)、搔癢(14-20%)、乾皮症(10-13%)、紅斑(10%)。
3. 內分泌與代謝系統：低白蛋白(59%)、低血鈣(12-36%)、低血磷(35-45%)、體重減輕(10-49%)、TSH升高(41%)、低血鉀(5-10%)。
4. 胃腸道消化系統：腹瀉(43-68%)、脂解酶升高(40-41%)、澱粉酶升高(30-34%)、腹痛(11-31%)、食慾減低(16-29%)、噁心(21-24%)、口腔黏膜破損(24%；3/4級：2%)、嘔吐(11-16%)、便秘(14-16%)、胃腸道出血(>10%)、味覺障礙(6%)。
5. 血液系統：國際標準凝血時間比(INR)升高(42%；3/4級：4%)、出血(15-17%；3/4級：2%)、貧血(>10%)。可能須暫時停藥。
6. 肝臟系統：ALT升高(59%)、AST升高(54%)、肝衰竭(11%)。停藥可恢復。
7. 免疫系統：感染(>10%)
8. 神經系統：嘴巴痛(14%)、感覺神經病變(13%)、發生困難(13%)。
9. 骨骼肌肉系統：無力(12%)、四肢疼痛(15%)、骨頭疼痛(>10%)、關節痛(10%)、僵硬(10%)。普拿疼可緩解疼痛。
10. 呼吸系統：呼吸困難(14%)、呼吸道出血(>10%)、鼻出血(7%)。
11. 其它：疲倦(37-46%)、頭痛(10-17%)、發燒(11%)、疼痛(包括腫瘤疼痛>10%)。

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

➤ 腎功能不全劑量調整：

- 輕度、中度、嚴重腎功能不全者：不需要調整劑量
- 血液透析者：仿單無建議劑量 (未被研究過)
- 根據藥物動力學研究(Miller 2009)，根據病人腎功能建議不同起始劑量：
 - ✓ CrCl 40 to 59 mL/minute: 400 mg BID
 - ✓ CrCl 20 to 39 mL/minute: 200 mg BID
 - ✓ CrCl <20 mL/minute: 資料不足
 - ✓ Hemodialysis (any CrCl): 200 mg QD

➤ 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)
- 根據藥物動力學研究(Miller 2009)，根據病人肝功能建議不同起始劑量：
 - ✓ 輕度 (bilirubin >1 to ≤1.5 times ULN and/or AST >ULN): 400 mg BID
 - ✓ 中度 (bilirubin >1.5 to ≤3 times ULN; any AST): 200 mg BID
 - ✓ 重度 Albumin <2.5 g/dL (any bilirubin and any AST): 200 mg QD
 - ✓ 重度 Bilirubin >3 to 10 x ULN (any AST): 資料不足 (因連 200 mg Q3D 在研究中此類病人都無法耐受)

➤ 依據副作用調整

Dose reduction	Hepatocellular carcinoma and renal cell carcinoma (肝癌與腎癌)	Differentiated thyroid carcinoma (分化型甲狀腺癌)
開始劑量	400 mg BID	400 mg BID
第一階調降劑量	400 mg QD	400 mg (早上) 及 200 mg (晚上) Q12H 或 200 mg (早上) 及 400 mg (晚上) Q12H
第二階調降劑量	200 mg QD 或 400 mg QD	200 mg BID
第三階調降劑量	無	200 mg QD

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 心肌缺血、梗塞、心衰竭：在臨床試驗中曾有案例。根據 AHA [Page 2016]，屬於 an agent that may exacerbate underlying myocardial dysfunction (magnitude: minor)

副作用		處理
心肌缺血及/或梗塞：2 級以上		永久性停藥
心衰竭	3 級	■ 暫停治療直到恢復至 1 級或更低，以降低一階治療劑量恢復治療。 ■ 若暫停治療 30 天以上仍未恢復，須停止治療，除非給予治療有臨床效益。 ■ 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

- 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	■ 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 間隔拉長，可能增加心室心律不整風險，避免使用在有先天長 QT 症候群 (congenital long QT syndrome) 病人

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

- 胃腸道穿孔 (罕見)：監測腹痛、便秘、噁心等症狀

副作用	處理
所有級別	永久性停藥

- 出血(可能致命)：甲狀腺癌病人若有 tracheal, bronchial, and esophageal infiltration，須先進行局部治療後才能給予 sorafenib 治療，避免潛在的出血風險。

副作用	處理
2 級以上，需要醫療介入時	永久性停藥

- 其他非血液副作用：

副作用	處理
2 級	降低一階劑量，繼續治療
3 級 (第一次發生)	暫停治療直到恢復至 2 級以下，接著以降低一階劑量恢復治療
3 級 (7 天內未緩解或第二、三次發生)	暫停治療直到恢復至 2 級以下，接著以降低兩階劑量恢復治療
3 級 (第四次發生)	暫停治療直到恢復至 2 級以下，接著以降低兩階劑量恢復治療(HCC/RCC) 或以降低三階劑量恢復治療(differentiated thyroid carcinoma)
4 級	永久性停藥

副作用	處理
甲狀腺功能低下 (Sorafenib 會破壞 exogenous thyroid suppression 機制，在甲狀腺癌病人上經常發現 TSH 升高)	每月或依臨床需求監測 TSH 數值，根據標準來治療甲狀腺功能低下。
肝毒性(可能導致肝衰竭或死亡)，常見為轉胺酶 (transaminases) 升高，Bilirubin、INR 升高亦可能發生。嚴重案例較罕見	■ 定期監測肝功能 ■ 若病人轉胺酶升高無法歸因於其它狀況(如 viral hepatitis, progressing underlying malignancy) 時，須暫停治療。 ■ 以下狀況須永久性停藥 ■ 腹水及/或肝腦病變(encephalopathy)，且無肝衰竭或其他器官衰竭，判定為藥物引起的肝損傷所致 ■ INR ≥ 1.5 且判定為藥物引起的肝損傷所致 ■ Bilirubin 上升(2 級或更高級) ■ Alkaline phosphatase 上升(任何等級且無已知的 bone pathology) ■ ALT, AST > 3 times ULN with bilirubin > 2 times ULN(且無其他原因) ■ ALT 上升(3 級或更高級且無其他原因)
傷口癒合併發症	■ 預定手術前，停用治療 10 天以上；重大手術後，要先停藥 2 週以上，直至傷口充分癒合再行給藥。 ■ 傷口癒合併發症緩解後，再次使用 sorafenib 的安全性尚未被建立。

- 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。

副作用	處理
疑似案例	停止治療

- 皮膚毒性：肢端紅腫症是局部過度角質化的皮膚反應，症狀包括灼燒感、感覺異常、手腳刺痛；通常在第一個治療週期發生。受壓皮膚、屈肌區域可能產生水泡、皮膚乾燥或龜裂、水腫、紅斑、脫屑或過度角化。隨著持續治療，肢端紅腫症的發生率會上升，此外，根據研究(Azad 2009)，與 bevacizumab 合併使用，發生率會高於單獨使用。
 - 調整劑量後治療至少 28 天後，從 2/3 級緩解至 0/1 級，藥品劑量可以提升一階。將近一半因為皮膚毒性而調整劑量的病人，能夠依照以下指引提升劑量。大約一半的病人是能夠耐受的。(簡而言之，即在避免 2 級以上的皮膚毒性復發的狀況下，維持較高的治療劑量)
 - 1/2 級的肢端紅腫症、疹子相當常見，在開始治療 6 週內經常出現。
 - 劑量調整

副作用		HCC/RCC 處理	Differentiated thyroid carcinoma 處理
2 級：疼痛 紅斑及手腳 腫脹及/或影 響日常活動	第一次發生	持續治療，可以考慮使用外用藥品緩解症狀	調整每日劑量至 600 mg
	7 天內未緩解或第二、三次發生	暫停治療直到緩解或恢復至 0/1 級，接著以降低一階劑量恢復治療	暫停治療直到完全緩解或恢復至 1 級，接著以降低一階(第二次發生時)/二階(第三次發生時)劑量恢復治療
	第四次發生	停止治療	
3 級：濕性脫皮、潰瘍、起水泡、手腳嚴重疼痛，導致無法工作/活動/日常生活	第一次發生	暫停治療直到緩解或恢復至 0/1 級，接著以降低一階劑量恢復治療	暫停治療直到完全緩解或恢復至 1 級，接著以降低一階劑量恢復治療
	第二次發生	恢復治療	暫停治療直到完全緩解或恢復至 1 級，接著以降低兩階劑量恢復治療
	第三次發生	停止治療	

- 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	■ 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： ■ 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	■ 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

藥物交互作用

- Substrate of CYP3A4 (major), UGT1A9. Inhibits BSEP/ABCB11, UGT1A1，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

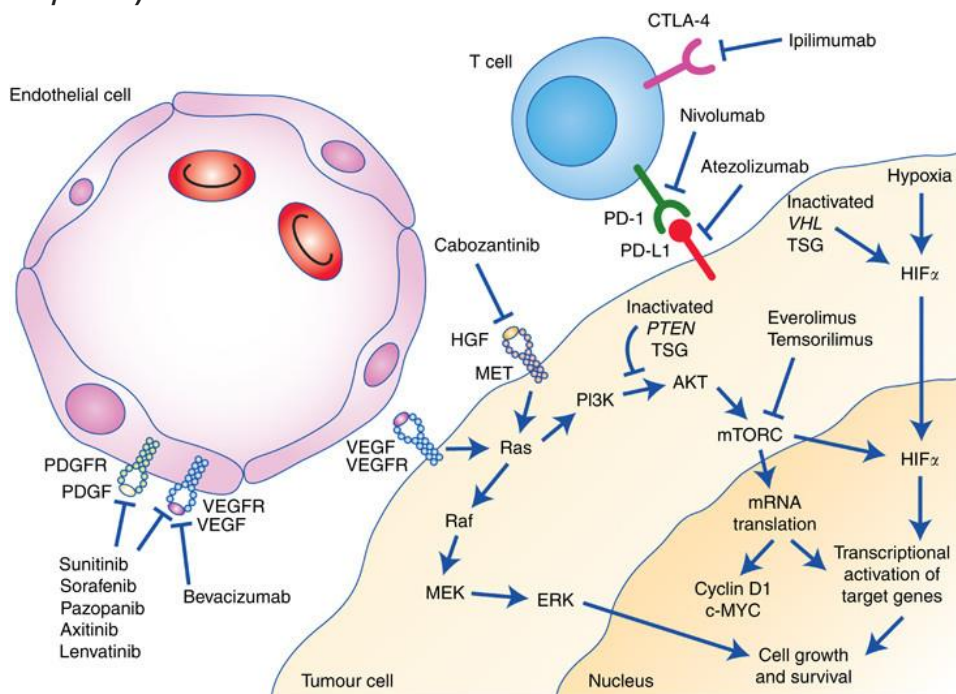
- 肝功能、CBC with differential、電解質(鎂、鉀、鈣)、磷、lipase and amylase、懷孕狀態、血壓 (基礎值、開始治療的六週內，每週一次，接著依照臨床狀況定期檢測)、在有 QT 延長風險之病人(如心衰竭、心搏過慢、服用使 QT 間隔拉長的藥品等)，監測 ECG 及電解質、監測下列疾病症狀 [出血、胃腸道穿孔、肢端紅腫症及其他皮膚毒性、心衰竭、傷口癒合併發症、服藥遵從性。
- 甲狀腺功能檢測
 - Differentiated thyroid cancer 病人：每月監測 TSH
 - RCC、HCC 病人(Hamnvik 2011)：
 - ◆ 原先有使用甲狀腺素病人：監測 TSH (基礎值、每四週監測至甲狀腺

素劑量穩定接著每兩個月監測)

- ◆ 原先沒有使用甲狀腺素病人：監測 TSH (基礎值、每四週一次監測四個月接著每兩至三個月監測)
- 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

Sorafenib is a multikinase inhibitor that inhibits tumor growth and angiogenesis by inhibiting intracellular Raf kinases (CRAF, BRAF, and mutant BRAF), and cell surface kinase receptors (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-beta, cKIT, FLT-3, RET, and RET/PTC)



藥師小叮嚀

1. 一天一次，須飯前1小時或飯後2小時；若錯過服藥時間，直接在下次服藥時間吃藥即可，不需補吃遺漏的劑量。
2. 無法吞服之病人，可將兩個錠劑放入60 ml的水中，靜置5分鐘後，開始攪拌10分鐘，直到錠劑分散成細緻的粉末，形成粉紅色懸浮液(褐色膜衣剛開始形成薄膜，與劑量的精確性無關)。
3. 食物交互作用：高脂食物會降低吸收，故請空腹服用此藥品。
4. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。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。
5. 若有出血、黑便、胃絞痛等情形請馬上連絡醫護人員。
6. 肢端紅腫症之自我照護，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. 在擇期手術前暫時停用 sorafenib 至少 10 天；在大手術後至少 2 週內不要使用 sorafenib，直到傷口充分癒合。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。
8. 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6個月；男性3個月)應採有效避孕措施；停藥後2週內避免哺乳。
9. 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。
10. 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。