



索福耐膜衣錠 200 毫克

Sorafenat film-coated Tablets 200mg

衛部藥輸字第 028192 號
本藥須由醫師處方使用

- 1. 品名**
索福耐膜衣錠200毫克
- 2.適應症**
2.1.轉移性或無法手術切除且不適合同部位治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌(HCC)。
說明：本適應症之樞紐性試驗(試驗100554)所納入的試驗族群中，在以Child-Pugh評分，主要為Child-Pung Class A患者，少數為Child-Pung Class B患者[參見臨牀試驗(14.1)]。
- 2.2.晚期腎細胞癌(RCC)且已接受interferon- α 或interleukin-2治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患。
2.3.放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌(DTC)。
- 3.劑量與使用方法**
Sorafenib的每日建議劑量為一次400毫克(2顆200毫克錠劑)，一天服用2次，不與食物一起服用(至少用餐前一小時或用餐後2小時)，口服使用，以水吞服。治療應持續直到病患無法再得到臨床效益或發生不可接受的毒性。
肝細胞癌及腎細胞癌的劑量調整方式
處理疑似藥物不良反應時，可能需要暫時中斷Sorafenib治療及/或減少劑量。當必須減少劑量時，Sorafenib的劑量應降至每天400毫克。若須進一步減少劑量，Sorafenib的劑量可以降至每隔一天400毫克[參見警語和注意事項(6)]。
因皮膚毒性而劑量調整的建議如下表1所示：

表1：肝細胞癌或腎細胞癌病患因皮膚毒性的劑量調整建議			
皮膚毒性分級	Sorafenib劑量	發生	Sorafenib劑量調整
第1級：麻木、感覺遲鈍、感覺異常、刺痛、無痛腫大、紅斑或手或腳的不舒服感但不影響病患的日常活動	任何時候	持續Sorafenib治療並考慮局部治療以緩解症狀	
第2級：疼痛的紅斑及手或腳的腫大及/或會影響病患日常活動的不舒服感	第一次發生	持續Sorafenib治療並考慮局部治療以緩解症狀 若七天內沒有改善，如下方式處理	持續Sorafenib治療並考慮局部治療以緩解症狀 若七天內沒有改善，如下方式處理
	若七天內沒有改善或第二次或第三次發生	中斷Sorafenib治療，直至毒性改善到第0-1級	中斷Sorafenib治療，直至毒性改善到第0-1級
		當回復治療時，減低Sorafenib治療劑量至每天400毫克或每隔一天400毫克	當回復治療時，減低Sorafenib治療劑量至每天400毫克或每隔一天400毫克
		第四次發生	停止Sorafenib治療
第3級：濕性脫皮、潰瘍、皮膚水泡或手或腳的嚴重疼痛、或嚴重的不舒服感導致病患無法工作或日常生活作息	第一次或第二次發生	中斷Sorafenib治療，直至毒性改善到第0-1級	中斷Sorafenib治療，直至毒性改善到第0-1級
		當回復治療時，減低Sorafenib治療劑量至每天400毫克或每隔一天400毫克	當回復治療時，減低Sorafenib治療劑量至每天400毫克或每隔一天400毫克
		第三次發生	停止Sorafenib治療

分化型甲狀腺癌的劑量調整方式
處理疑似藥物不良反應時，可能需要暫時中斷Sorafenib治療及/或減少劑量。當治療分化型甲狀腺癌的過程中必須減少劑量時，Sorafenib的劑量應降至每天600毫克，分兩次服用(2錠200毫克及1錠200毫克，間隔12小時)，若須進一步減少劑量，Sorafenib的劑量可以降至1錠200毫克，一天兩次，後續可再降至1錠200毫克，一天一次。當非血液學的不良反應獲得改善後，可以增加Sorafenib的劑量。

表2：分化型甲狀腺癌病患之降低劑量建議			
劑量降低次數	Sorafenib劑量	發生	Sorafenib劑量調整
第一次降低劑量	每天600毫克	400毫克及200毫克，間隔12小時(2錠及1錠，間隔12小時-先使用任一劑量皆可)	
第二次降低劑量	每天400毫克	200毫克一天兩次(1錠，一天兩次)	
第三次降低劑量	每天200毫克	200毫克一天一次(1錠，一天一次)	

如果因出現皮膚毒性而必須降低劑量，請依照表3的建議降低Sorafenib劑量。

表3：分化型甲狀腺癌病患因皮膚毒性降低劑量建議			
皮膚毒性分級	Sorafenib劑量	發生	Sorafenib劑量調整
第1級：麻木、感覺遲鈍、感覺異常、刺痛、手或腳的無痛腫大、紅斑或不舒服感但不影響病患的日常活動	任何時候	持續Sorafenib治療	持續Sorafenib治療
第2級：疼痛的紅斑及手或腳的腫大及/或會影響病患日常活動的不舒服感	第1次發生	降低Sorafenib的劑量至每天600毫克 若7天內沒有獲得改善，請參閱下方說明	降低Sorafenib的劑量至每天600毫克 若7天內沒有獲得改善，請參閱下方說明
	降低劑量後7天內沒有改善或第2次發生	中斷使用Sorafenib直至症狀解除或改善至第1級，如果恢復使用Sorafenib，須降低劑量(參見表2)	中斷使用Sorafenib直至症狀解除或改善至第1級，如果恢復使用Sorafenib，須降低劑量(參見表2)
	第3次發生	中斷使用Sorafenib直至症狀解除或改善至第2級，如果恢復使用Sorafenib，須降低劑量(參見表2)	中斷使用Sorafenib直至症狀解除或改善至第2級，如果恢復使用Sorafenib，須降低劑量(參見表2)
第3級：濕性脫皮、潰瘍、皮膚水泡或手或腳的嚴重疼痛、或嚴重的不舒服感導致病患無法工作或日常生活作息	第1次發生	中斷使用Sorafenib直至症狀解除或改善至第1級，如果恢復使用Sorafenib，須降低一個劑量層級(參見表2)	中斷使用Sorafenib直至症狀解除或改善至第1級，如果恢復使用Sorafenib，須降低一個劑量層級(參見表2)
	第2次發生	中斷使用Sorafenib直至症狀解除或改善至第2級，如果恢復使用Sorafenib，須降低二個劑量層級(參見表2)	中斷使用Sorafenib直至症狀解除或改善至第2級，如果恢復使用Sorafenib，須降低二個劑量層級(參見表2)
	第3次發生	永久停止使用Sorafenib	永久停止使用Sorafenib

自第2或第3級皮膚毒性恢復至第0-1級後，須降低Sorafenib的治療劑量至少28天，接著也許可以將已降低的Sorafenib劑量提高一個劑量層級。因皮膚毒性而需要降低劑量的病患，預期大約有50%可以達到上述可恢復較高劑量的標準，且恢復之前出現的病患，預期大約有50%可以耐受此劑較高劑量(即維持使用較高劑量且不會復發第2級或更嚴重的皮膚毒性)。

不需根據病患年齡、性別或體重而調整劑量。
併用強效CYP3A4誘導劑：併用強效CYP3A4誘導劑會降低Sorafenib血漿濃度，應避免使用(例如利魯韋、dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、ritampin、nifabutin、phenobarbital)。雖然目前未對提高Sorafenib劑量進行試驗，若必須併用強效CYP3A4誘導劑時，可考慮提高Sorafenib劑量，若提高Sorafenib劑量，應謹慎監視惡化的毒性反應(參見藥物間交互作用(8.7))。

4. 劑型與效價
每錠含Sorafenib tosylate (374mg)，相當於Sorafenib 200mg。

5. 禁忌症 (依文獻記載)
Sorafenib禁用於已知對Sorafenib或其任何賦形劑有嚴重過敏的病患。
使用carboplatin和paclitaxel治療卵巢細胞癌病患時，禁止併用Sorafenib[參見警語和注意事項(6.12)]。

6. 警語和注意事項 (依文獻記載)
6.1. 心缺血及/或心肌梗塞的風險
在HCC試驗中，Sorafenib組病患的心肌缺血/心肌梗塞發生率為2.7%，安慰劑組則為1.3%，而在RCC試驗1中，與治療相關的心缺血或心肌梗塞的發生率，安慰劑組則為0.4%，在Sorafenib組則有較高的發生率(2.9%)。另於DTC試驗中，Sorafenib組病患的心肌缺血/心肌梗塞發生率為1.3%，安慰劑組則為0.9%。這個試驗排除有較穩定的冠狀動脈疾病或最近有心肌梗塞的病患。心缺血及/或心肌梗塞病患應考慮暫時或永久停止使用Sorafenib。

6.2. QT間隔的延長
Sorafenib顯示會延長QT/QTc的間隔(詳見藥理學-藥效學)。可能導致中心心律不整之風險增加。有可能產生QTc延長之病患應謹慎使用Sorafenib，例如長性QTc症狀的病患，以惠理類藥物(anthracycline)之高累積劑量治療的病患，使用某些抗心律不整藥物或其他延緩QT/QTc表之藥物(如胺基糖苷類、低血鈣症或低血鎂症之電解質不平衡的病患，當這些患者使用Sorafenib時，應考慮定期監測治療中的心電圖和電解質(鎂、鉀、鈣))。

6.3. 出血的風險
服用Sorafenib後可能發生出血危險性增加。在HCC試驗中，任何原因的出血過量均不明顯。Sorafenib組病患食管靜脈區出血比率為2.4%，安慰劑組病患為4%。Sorafenib組病患因任何部位出血致死的通報比率為2.4%，安慰劑組病患則為4%。RCC試驗1中發生的出血事件在Sorafenib組為15.3%，安慰劑組為8.2%。出血事件報告為CTCAE第3及4級的發生率在Sorafenib組分別為2%及0%，而安慰劑組分別為1.3%及0.2%。DTC試驗中的兩組各有一個致死的出血事件。DTC試驗中，兩組出血事件的比例，在Sorafenib組為17.4%，安慰劑組則為9.6%；在DTC試驗第3級出血的發生率在Sorafenib組為1.4%，安慰劑組則為1.4%。無治療發生第4級出血症狀，而安慰劑組有一位出血致命性出血症狀。如果發生需要醫療介入的出血事件，應考慮永久停止服用Sorafenib。由於本藥物有出血風險，在給予DTC病患Sorafenib前，應先以局部療法治療其氣管、支氣管及食道的潰爛現象。

6.4. 高血壓的風險
前次接受Sorafenib治療時須每週監測血壓，而後定期監測，必要時應依照標準醫療程序加以治療。在HCC試驗中，Sorafenib治療組病患發生高血壓的通報比率為9.4%，安慰劑組病患則為4.3%。RCC試驗1中指出，發生與治療相關的高血壓在Sorafenib治療組為16.3%，安慰劑組為1.8%。DTC試驗中，通報高血壓的比例，在Sorafenib組為40.6%，安慰劑組則為12.4%。
高血壓通常為輕至中度，在治療期間應使用口服藥物治療高血壓。發生嚴重或持續性高血壓，或在適當的抗高血壓治療下仍有高血壓惡化，則應考慮永久停止服用Sorafenib。在HCC試驗中，Sorafenib組的297位病患中有1位因發生高血壓而永久停藥，在RCC試驗1中，則為451位Sorafenib治療病患中有1位因發生高血壓而永久停藥，另DTC試驗中，Sorafenib組的207位病患中有1位。

6.5. 皮膚毒性的風險
Sorafenib最常見的不良反應是手足皮膚反應和出疹。出疹和手足皮膚反應通常屬於CTC(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria 美國國家癌症研究院通用毒性評分標準)第1和第2級，且通常在Sorafenib治療的首6個月中開始出現。皮膚毒性的處理可能包括症狀緩解的局部治療，暫時中斷Sorafenib治療及/或調整劑量，對於嚴重或持續性的病例則可能需要永久停止服用Sorafenib。在297位Sorafenib組病患HCC試驗中，有53位患者發生手足皮膚反應而永久停止治療，451位Sorafenib治療RCC病患中則有5位，另207位Sorafenib治療DTC病患中則有11(5.3%)位。
曾有嚴重皮膚毒性的案例報告，包括史蒂芬森症候群(Stevens-Johnson syndrome: SJS)及毒性表皮溶解症(Toxic epidermal necrolysis: TEN)。這些案例有可能危及生命，如果懷疑是史蒂芬森症候群或毒性表皮溶解症，則停用Sorafenib。

6.6. 腸胃道穿孔的風險
腸胃道穿孔是不常見的，且不到1%服用Sorafenib病患通報此事件。在有些案例這個事件明顯地與腹腔內腫塊無關。若有腸胃道穿孔事件，則停止Sorafenib的治療。
6.7. Warfarin
一些在Sorafenib治療期間使用Warfarin的病患曾報告不常見的出血事件或國際標準凝血時間比(International Normalized Ratio: INR)升高。定期監測INR時使用Warfarin病患的凝血酶原時間(Prothrombin time: PT)和INR的變化，以及注意臨牀上的出血事件。

6.8. 傷口癒合障礙
目前尚未有關於Sorafenib對傷口癒合影響的正式研究。對接受大型外科手術的病患，建議暫時中斷Sorafenib。關於大型手術後重新開始治療的時機，其臨床經驗有限，應以傷口癒合是否已適當癒合的臨床判斷為基準。

6.9. 與Neomycin之藥物交互作用
併用Neomycin會造成Sorafenib生體可用率降低[參見藥物間交互作用(8.5)]。
6.10. 胚胎傷害的風險
目前未有懷孕婦女使用Sorafenib所進行適當且對照良好的試驗。然而，依據作用機轉和動物試驗的發現，懷孕婦女使用Sorafenib可能會造成胎兒的傷害。會造成胎兒的傷害在遠低於人類建議劑量(每天兩次400毫克)的Sorafenib下，會產生胚胎毒性。由於對胎兒有潛在的危險，必須告知有生育能力的女性在接受Sorafenib治療期間應避免受孕[參見特殊族群使用(9.1)]。

6.11. 肝功能受損病患
肝功能受損可能會造成Sorafenib的藥效濃度降低。比較不同試驗的數據顯示，HCC病患體內的Sorafenib濃度低於非HCC病患(無肝功能受損併發症的Sorafenib試驗組和Child-Pugh A級)和不同Child-Pugh B級肝功能受損的HCC病患，其Sorafenib的AUC相同。目前未建立非HCC且肝功能受損病患的長期治療使用(9.7)和臨床藥理學(12.2)。
6.12. 使用Carboplatin/Paclitaxel及Gemcitabine/Cisplatin治療卵巢細胞癌病患時，併用Sorafenib觀察到增加的死亡率
在未接受過化療治療的IIIB-IV期非小細胞肺癌病患中2個隨機對照試驗中，其中隻分析發現，用單藥使用carboplatin/paclitaxel及單藥使用gemcitabine/cisplatin治療卵巢細胞癌比較，併用Sorafenib顯示有較高的死亡率【前者：HR 1.81, 95%CI 1.19 - 2.74)；後者：HR 1.22, 95%CI 0.82-1.80】。應禁止合併使用Sorafenib+carboplatin/paclitaxel治療卵巢細胞癌病患，不建議合併使用Sorafenib和gemcitabine/cisplatin治療卵巢細胞癌病患。Sorafenib使用於非小細胞肺癌病患的療效及安全性尚未建立[參見不良反應(7.5)]。

6.13. 低血鈣
使用Sorafenib治療分化型甲狀腺癌病患，建議密切監測血鈣數值，相較於腎細胞癌病患及肝細胞癌病患，低血鈣情形在分化型甲狀腺癌病患的臨床試驗中較為顯著及嚴重，特別是具有副甲狀腺功能減退病史的病患[參見不良反應(7.3)]。
6.14. 減少分化型甲狀腺癌病患促甲狀腺激素分泌的副作用
Sorafenib會減少外源性甲狀腺激素的抑制作用。DTC試驗中，90%的病患其基礎時的促甲狀腺激素分泌素(TSH)濃度低於0.5 mIU/L。開始治療後兩劑Sorafenib治療組，有41%其TSH高於0.5 mIU/L，安慰劑治療組則為18%。Sorafenib治療時發生TSH抑制情形減少之病患，其TSH最大的中位數為1.6 mIU/L，而且這些病患中有25%其TSH濃度高於4.4 mIU/L。
DTC病患每月監測TSH濃度並視需要調整甲狀腺荷爾蒙替代藥物。

6.15. 角質棘皮瘤(keratoacanthoma)及皮膚鱗狀細胞癌(skin squamous cell carcinoma)
使用Sorafenib有可能出現角質棘皮瘤(keratoacanthoma)及皮膚鱗狀細胞癌(skin squamous cell carcinoma)。DTC試驗中，Sorafenib治療組有8例皮膚鱗狀細胞癌(7例來自該試驗雙盲期，1例來自該試驗開放期)，而對照組則無，這8例產生皮膚鱗狀細胞癌的患者皆在手術後復發。臨床上應仔細觀察，發現異常時應接受皮膚科醫師診察，並做適當的處置。

7. 不良反應 (依文獻記載)
下列嚴重不良反應在仿單的其它地方有較詳細的討論：
· 心缺血、心肌梗塞[參見警語和注意事項(6.1)]
· 出血[參見警語和注意事項(6.3)]
· 高血壓[參見警語和注意事項(6.4)]
· 手足皮膚反應、皮疹、史蒂芬森症候群及毒性表皮溶解症[參見警語和注意事項(6.5)]
· 腸胃道穿孔[參見警語和注意事項(6.6)]
· QT間隔的延長[參見警語和注意事項(6.2)及藥效學(12.3)]
· 減少DTC病患的TSH抑制的作用[參見警語和注意事項(6.14)]
· 血栓栓塞

此外，下列醫藥上顯著的不良反應於臨床試驗中不常見：暫時性腦缺血事件、心律不整、血栓栓塞。這些不良反應與Sorafenib的因果關係，尚未確立。

由於臨床試驗是在各種不同的狀況下進行，某項藥物臨床試驗所觀察的不良反應率，無法與其他藥物臨床試驗的不良反應率直接比較，亦不能反映實際臨牀觀察到的不良反應事件。
第7.1、7.2和7.3節中提出的資料，反映出針對肝細胞癌(n = 297)、晚期腎細胞癌(n = 451)或分化型甲狀腺癌(n = 207)的安慰劑對照試驗，955位參與試驗的病患曝露於Sorafenib的情形。

在HCC、RCC或DTC病患中最常見且被認為與Sorafenib相關的不良反應(≥ 20%)有：疲倦、感染、體重減輕、食慾減退、皮疹、手足皮膚反應、瘡癤、腹瀉、噁心、胃腸道及肺部感染、高血壓和出血。

7.1 HCC試驗中的不良反應
表4和表5顯示HCC病患發生的不良反應，表中為至少10%病患通報且Sorafenib治療組發生率高於安慰劑組的不良反應。有39%接受Sorafenib治療的病患以及24%接受安慰劑治療的病患通報發生CTCAE第3級的不良反應。有6%接受Sorafenib治療的病患以及8%接受安慰劑治療的病患通報發生CTCAE第4級的不良反應。

表4：至少有10%病患通報且Sorafenib治療組發生率高於安慰劑組的不良反應—HCC試驗1 (試驗100554)[參見臨床試驗(13)]

不良事件 NCI-CTCAE v3 分類/專業用語	Sorafenib(N=297)				安慰劑(N=302)			
	所有等級 %	第3級 %	第4級 %	所有等級 %	第3級 %	第4級 %	所有等級 %	第4級 %
所有事件	98	39	6	96	24	8		
身體症狀								
疲倦	46	9	1	45	12	2		
體重減輕	30	2	0	10	1	0		
皮膚								
皮疹/瀰散脫皮	19	1	0	14	0	0		
搔癢	14	<1	0	11	<1	0		
手足皮膚反應	21	8	0	3	<1	0		
皮膚乾燥	10	0	0	6	0	0		
禿頭症	14	0	0	2	0	0		
胃腸道								
腹瀉	55	10	<1	25	2	0		
厭食症	29	3	0	18	3	<1		
噁心	24	1	0	20	3	0		
嘔吐	15	2	0	11	2	0		
便秘	14	0	0	10	0	0		
肝臟/胰臟								
肝功能異常	11	2	1	8	2	1		
疼痛								
疼痛，腹部	31	9	0	26	5	1		

9%接受Sorafenib治療的病患通報發生高血壓，安慰劑組則有4%。
4%接受Sorafenib治療的病患通報發生CTCAE第3級高血壓，安慰劑組則有1%。兩治療組均無CTCAE第4級通報案例。18%接受Sorafenib治療的病患通報發生出血，安慰劑組則有20%。在安慰劑組的CTCAE第3級和第4級出血比率均較高(CTCAE第4級出血比率2.4%，安慰劑組5%；CTCAE第4級—Sorafenib組2%、安慰劑組4%)。接受Sorafenib治療病患通報發生食管靜脈曲張出血占2.4%，安慰劑組為4%。

1%接受Sorafenib治療的病患通報發生腎衰竭，安慰劑組則為3%。不良反應(包括與疾病惡化相關的不良反應)在Sorafenib治療組及安慰劑組造成永久停藥的比率都低(Sorafenib治療組為32%而安慰劑組為35%)。

表5：至少有10%病患通報且Sorafenib治療組發生率高於安慰劑組的不良反應—HCC試驗2 (試驗11849)[參見臨床試驗(14)]

不良事件 NCI-CTCAE v3系統 分類/常用語	Sorafenib(N=149)				安慰劑(N=75)			
	所有等級 %	第3級 %	第4級 %	所有等級 %	第3級 %	第4級 %	所有等級 %	第4級 %
所有不良反應	98	36	9	95	31	7		
血液/骨髓								
血液蛋白	20	1	4	15	0	0		
白血球	11	4	0	8	4	0		
血小板	22	4	2	13	1	0		
血小板	22	4	2	13	1	0		
心臟、全身性								
高血壓	22	3	0	5	1	0		
身體症狀								
疲倦	34	5	0	20	4	0		
發燒	26	2	0	11	3	0		
體重減輕	42	3	0	17	1	0		
皮膚								
禿頭症	27	0	0	1	0	0		
手足皮膚反應	46	11	0	3	0	0		
搔癢	12	0	0	12	1	0		
皮疹/瀰散脫皮	22	1	0	9	0	0		
胃腸道								
厭食症	31	3	0	17	3	0		
腹瀉	26	7	0	17	9	0		

腹瀉	42	7	0	16	0	0
代謝/實驗室檢驗						
鹼性磷酸酶	26	4	0	19	1	0
丙胺酸轉胺酶(ALT)	32	5	1	24	7	0
天门冬胺酸轉胺酶(AST)	41	18	1	31	15	4
膽紅素	36	12	5	32	7	11
低白蛋白血症	22	0	0	21	0	0
低血鈣症	15	8	1	13	8	0
血尿酸鹽減少症	11	3	0	5	1	0
脂肪酶	13	2	0	5	0	0
疼痛						
疼痛，腹部-未細分	35	7	0	20	4	0
疼痛，背部	15	3	0	12	1	0
肺部/上呼吸道						
咳嗽	18	1	0	15	0	0

HCC病患實驗室檢驗異常(study 100554)
下列是在HCC病患所觀察到的實驗室檢驗異常：
實驗室檢驗中常發現低磷酸鹽血症，曾在35%接受Sorafenib治療的病患中觀察到，安慰劑組則為11%；11%的Sorafenib組病患發生CTCAE第3級的低磷酸鹽血症(1-2 mg/dL)，安慰劑組則為2%；曾有1例來自安慰劑組的CTCAE第4級低磷酸鹽血症(< 1 mg/dL)。
通報案例，低磷酸鹽血症的病因學以及其與Sorafenib的相關性目前未知。

曾在40%接受Sorafenib治療的病患中觀察到脂肪酶升高，安慰劑組則為37%。兩組各有9%病患發生CTCAE第3級和第4級脂肪酶升高。曾在34%接受Sorafenib治療的病患中觀察到澱粉酶升高，安慰劑組則為29%。兩組各有2%病患通報發生CTCAE第3級和第4級澱粉酶升高。多數脂肪酶和澱粉酶升高現象均為暫時性，且大部份的案例均未中斷Sorafenib治療。

297位接受Sorafenib治療的病患中有1位通報發生臨床腦膜炎(CTCAE第2級)。

試驗中中的治療的肝功能檢測值升高情形類似。曾在50%接受Sorafenib治療的病患中觀察到低白蛋白血症，安慰劑組病患則為47%；在兩組中均未觀察到CTCAE第3級和第4級的白蛋白血症。

曾在42%接受Sorafenib治療的病患中觀察到國際標準化凝血酶原時間比值(INR)升高，安慰劑組病患則為34%；4%接受Sorafenib治療病患通報發生CTCAE第3級的INR升高，安慰劑組病患則為2%；兩組均無CTCAE第4級INR升高。

曾在47%接受Sorafenib治療的病患中觀察到淋巴球減少，安慰劑組病患則為42%。

曾在46%接受Sorafenib治療的病患中觀察到血小板減少，安慰劑組病患則為41%；4%接受Sorafenib治療病患通報發生CTCAE第3或4級血小板減少，而安慰劑組病患少於1%。

7.2 RCC試驗中(試驗11213)中的不良反應
表6記載在試驗11213中發生不良反應的RCC病患百分比，表中為至少10%病患通報且Sorafenib治療組發生率高於安慰劑組的不良反應。報告為CTCAE第3級的不良事件在Sorafenib治療組有31%，而在安慰劑組則有22%，報告為CTCAE第4級的不良事件在Sorafenib治療組有7%，而在安慰劑組則有6%。

表6：至少有10%病患通報且Sorafenib治療組發生率高於安慰劑組的不良反應—RCC試驗1 (試驗11213)

NCI-CTCAE v3 分類/專業用語	%	%	%	%	%	%
所有事件	95	31	7	86	22	6
心血管，全身性						
高血壓	17	3	<1	2	<1	0
體液症狀						
疲倦	37	5	<1	28	3	<1
體重減輕	10	<1	0	6	0	0
皮膚						
皮疹/瀰狀脫皮	40	<1	0	16	<1	0
手足皮膚反應	30	6	0	7	0	0
搔癢	27	<1	0	3	0	0
瘙癢	19	<1	0	6	0	0
皮膚乾燥	11	0	0	4	0	0
胃腸道						
腹瀉	43	2	0	13	<1	0
噁心	23	<1	0	19	<1	0
食慾不振	16	<1	0	13	1	0
嘔吐	16	<1	0	12	1	0
便秘	15	<1	0	11	<1	0
出血 - 所有部位	15	2	0	8	1	<1
神經						
感覺神經病變	13	<1	0	6	<1	0
疼痛						
疼痛 - 腹部	11	2	0	9	2	0
疼痛 - 關節	10	2	0	6	<1	0
疼痛 - 頭部	10	<1	0	6	<1	0
肺部						
呼吸困難	14	3	<1	12	2	<1

8.藥物間交互作用（依文獻記載）

8.1 UGT1A1及UGT1A9受質

Sorafenib主要經由UGT1A1路徑代謝/排泄的化合物(如irinotecan)併用時應小心。體外資料顯示Sorafenib經由UGT1A1 (Ki值1 *μ*M)和UGT1A9 (Ki值2 *μ*M)路徑抑制酶轉化作用。Sorafenib併用irinotecan時，其活性代謝物SN-38進一步經由UGT1A1路徑代謝，使SN-38的AUC增加67- 120%。與Sorafenib併用時，UGT1A1和UGT1A9的受質活性曝露量可能會增加。

8.2 Doxorubicin

Sorafenib（一天二次200或400 mg於21天週期的第2到19天給與）與Doxetaxel（每21天給與75或100 mg/m²）併用時，三天的停藥期間，doctaxel的AUC增加36-80%；C_{min}增加16-32%。建議當Sorafenib與doctaxel併用時要謹慎進行。

8.3 Doxorubicin/Irinotecan

同時使用Sorafenib治療使doxorubicin的AUC增加21%。雖然這些發現的臨床意義未表明Doxorubicin與Sorafenib併用時應小心。

當併用irinotecan時，其活性代謝物SN-38進一步經由UGT1A1路徑代謝，使SN-38的AUC增加67-120%。而irinotecan的AUC增加26-42%。這些試驗結果的臨床意義尚不清楚。

8.4 Fluorouracil

Sorafenib與fluorouracil併用時，曾觀察到fluorouracil的AUC升高(21%至47%)或降低(10%)。Fluorouracil/leucovorin與Sorafenib併用時應小心。

8.5 Neomycin

併用neomycin這類用於消滅腸胃道菌相的非全身性抗生素藥物，會干擾sorafenib肝腸再循環[參見臨床藥理學，代謝與清除]，造成sorafenib曝露量降低。健康自願受試者接受5天Sorafenib治療，其sorafenib平均生體可用率降低54%。這些發現的臨床意義未明。尚未針對其他抗生素的影響進行試驗，但有可能與受試者降低葡萄糖酸酶活性的能力有關。

8.6 CYP2B6和CYP2C8受質

Sorafenib抑制CYP2B6及CYP2C8的Ki值分別為6及1–2 *μ*M。在一個單獨的臨床試驗中，併用Sorafenib和paclitaxel導致經CYP2C8形成之paclitaxel活性代謝物6-OH paclitaxel的曝露量無減少及而增加。這些數據顯示sorafenib可能不是CYP2C8的體內抑制劑。當併用Sorafenib時，CYP2B6及CYP2C8的受質全身性曝露量增加，屬於CYP2B6及CYP2C8受質的藥物在Sorafenib併用時應小心。

8.7 CYP3A4誘導物

持續併用Sorafenib和rifampicin導致sorafenib的AUC平均減少37%。其他CYP3A4活性誘導劑(例如學名為Hypericum perforatum的聖約翰草、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital和dexamethasone)也會增加sorafenib代謝，因而減少sorafenib濃度[參見劑量與使用方法(3)]。

8.8 CYP3A4抑制劑和CYP同質異構酶受質

體外試驗資料顯示sorafenib經由CYP3A4及UGT1A9路徑代謝。健康自願者每天服用ketoconazole 400毫克(強的CYP3A4抑制劑)一次，連續7天時，並未改變單一次200毫克sorafenib的平均AUC。因此，sorafenib與CYP3A4抑制劑不太可能有臨床藥物動力學交互作用。

人類肝臟微體體的試驗顯示sorafenib是CYP2C19、CYP2D6及CYP3A4的競爭性抑制劑，其Ki值分別為17 *μ*M、22 *μ*M及29 *μ*M。臨床上市Sorafenib併用midazolam，dextromethorphan和omeprazole（分別為CYP3A4、CYP2D6和CYP2C19之受質），4週後並未影響這些藥物的曝露量。這表示sorafenib既不是這些CYP450同質酶的抑制劑也非常誘導。

服用Sorafenib 400毫克每天兩次連續28天，並不會改變併服的midazolam（CYP3A4受質）、dextromethorphan（CYP2D6受質）及omeprazole（CYP2C19受質）的曝露量，這表示sorafenib不太可能會改變這些受質於體內的代謝。

人類肝臟微體體的研究顯示sorafenib是CYP2C9的競爭性抑制劑，其Ki值為7-8 *μ*M。Sorafenib對CYP2C9受質warfarin代謝的間接性地檢查PT-INR的方式評估。相對於安替萘，服用Sorafenib病患，其PT-INR相對於基準的平均變化並未較低，推測對於sorafenib並不曾抑制warfarin的代謝，且可能不是CYP2C9的體內抑制劑。

8.9 體外試驗：CYP酵素清單

體外培養的人類肝細胞如sorafenib處理後不改變CYP1A2及CYP3A4的活性，顯示sorafenib不太可能是CYP1A2及CYP3A4的誘導物。持續併用Sorafenib和rifampicin導致sorafenib AUC平均降低37%。其他CYP3A4活性的誘導劑(如Hypericum perforatum又名聖約翰草、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital和dexamethasone)也會增加sorafenib代謝，因此降低Sorafenib濃度。

8.10 含其他抗癌藥物

臨床試驗中，Sorafenib已和其他多種抗癌藥物，包括gemcitabine、cisplatin、oxaliplatin、paclitaxel、carboplatin、capecitabine、doxorubicin、doctaxel、irinotecan及cyctophosphamide，以其常用的劑量組合併使用。Sorafenib對gemcitabine、cisplatin、carboplatin、oxaliplatin或cyctophosphamide的藥動性沒有臨床上顯著的影響。

8.11 Paclitaxel/Carboplatin

併用paclitaxel（225 mg/m²）和carboplatin（AUC = 6）及Sorafenib（100、200或400 mg每日兩次），服用Sorafenib與paclitaxel/carboplatin之間有3天停藥間隔時，對paclitaxel藥動性並無顯著影響。有關irinotecan、doctaxel、doxorubicin或fluorouracil/leucovorin的更多資訊，參見藥物間交互作用(8.1、8.2、8.3和8.4)。

併用paclitaxel（225 mg/m²，每3週一次)和Sorafenib（AUC = 6)及Sorafenib（400 mg每日兩次，無停藥間隔），導致sorafenib的曝露量增加47%，paclitaxel的曝露量增加29%及6-OH paclitaxel的曝露量增加50%。對carboplatin的藥動性質並無影響。

這些資料表示當併用paclitaxel、carboplatin及Sorafenib服用之間有3天停藥間隔時無須調整劑量。併用Sorafenib無停藥間隔而使sorafenib和paclitaxel的曝露量增加之臨床意義未知。

8.12 Capecitabine

併用Capecitabine（750-1050 mg/m²每日兩次，每21天的第1到14天）和Sorafenib（200或400 mg每日兩次，持續無間斷給與），導致sorafenib的曝露量無顯著變化，但capecitabine的曝露量增加15-50%及5-FU的曝露量增加0-52%。當併用Sorafenib時，capecitabine和5-FU的曝露量小至中幅度增加之臨床意義未知。

9.特殊族群使用（依文獻記載）

9.1 懷孕

懷孕分類D[參見警語與注意事項(6.10)]

依據作用機轉和動物試驗的發現，懷孕婦女使用Sorafenib可能會造成胎盤的傷害。動物母體曝露在遠低於人類建議劑量(每天兩次400毫克)的Sorafenib下，會產生胚胎毒性。目前尚未有懷孕婦女使用Sorafenib所進行適當且具臨床良好的試驗。告知有生育能力的女性Sorafenib會造成出生缺陷或流產。指導有生育能力的男性和女性患者在使用Sorafenib治療的期間及停止治療後至少兩個週期，應該使用有效的避孕措施。如果女性患者在使用Sorafenib的期間懷孕，建議聯繫醫師。

於大鼠及兔子器官形成的期間，Sorafenib有致畸胎性及引起胚胎毒性(包括增加著床後流產、再吸收、骨性遲緩及胎兒體重遲滯。這些結果認為是發生在遠比人類建議劑量(每天兩次400毫克)(以體表面積來看大約是500 mg/m²/day)更低的劑量。給予大鼠劑量大於0.2 mg/kg/day (1.2 mg/m²/day)及兔子劑量大於0.3 mg/kg/day (3.6 mg/m²/day)，觀察到子宮內發育的不良影響。這個劑量的藥物曝露(AUC)相當於人類建議使用劑量下AUC的0.008倍。沒有一個物種建立無明顯有效胚胎劇毒(OAEL)，因為並未測試更低的劑量。

9.2 有懷孕可能的女性

在動物實驗中，sorafenib已經顯示具有致畸性及胚胎毒性。在治療期間以及完成治療後至少兩週應該使用適當的避孕措施。(參見警語和注意事項及臨床前安全性資料)。

9.3 授乳婦女

目前未知sorafenib是否會分泌至人類乳汁中。在動物實驗中，sorafenib和/或代謝物會分泌至乳汁。

由於許多藥物會分泌至人類乳汁中，以及Sorafenib對哺乳中嬰兒的潛在嚴重不良反應，應在考量藥物對母親的重要性後，決定Sorafenib治療期間是否停止餵哺母乳或停藥，以幅射標識的sorafenib施予授乳的Wistar大鼠，約有27%放射性會分泌至乳汁中。乳汁與血液曲線下面積的比例約為5:1。

9.4 兒童

在動物實驗中指出sorafenib會損傷男性和女性的生育能力(參見臨床前安全性資料)。

9.5 兒童使用

Sorafenib對於兒科病患的安全性與有效性尚未建立。

對長成中的幼犬重復給予sorafenib每日劑量≥ 600 mg/m²/day (相當於人類建議劑量時的AUC的0.3倍)時，股骨生長板不規則增厚；200 mg/m²/day (相當於人類建議劑量時的AUC的0.1倍)時，腳趾生長板有改變的骨體發生細胞過少；及800 mg/m²/day時，牙齒象牙質的組成改變。當劑量持續四週或更短時，成大則並未有關聯的影響。

9.6 老年人使用

總計接受Sorafenib治療的HCC病患中，年齡65歲或以上有59%，年齡75歲及以上有19%。而以Sorafenib治療的RCC病患65歲或以上的有32%，75歲和以上的有4%。安全或療效方面在老年或年輕病患間並沒有不同，其他報告的臨床經驗在老年或年輕病患間並沒有不同的反應，但不能排除有些老年人有較高的感受性。

9.7 肝肾功能受損患者

一項試驗觀察到輕度肝功能受損(Child-Pugh A)或中度肝功能受損(Child-Pugh B)的HCC患者，其sorafenib全身曝露量(AUC)介於無肝功能障礙病患全身曝露量的範圍內，在另一項非HCC患者的試驗中，輕度肝功能受損(n=15)或中度肝功能受損(n=14)全身曝露量相似於肝功能正常患者(n=15)。對於輕度或中度肝功能受損的患者，毋須調整劑量。目前尚未研究sorafenib在嚴重肝功能受損(Child-Pugh C)患者體內的藥物動力學[參見藥物動力學(12.2)]。

9.8 腎功能受損患者

比較腎功能正常患者和輕度(CrCl 50–80 mL/min)、中度(CrCl 30–<50 mL/min或嚴重腎功能受損CrCl <30 mL/min)但未接受透析治療的患者口服單一劑量400毫克的Sorafenib，沒有觀察到Sorafenib曝露量和腎功能的關聯性。有輕度、中度或嚴重腎功能受損但未接受透析治療的病患，於服用Sorafenib時不需調整劑量。目前尚未針對透析病患，執行sorafenib的藥物動力學試驗。

建議監測具腎功能障礙風險病患之體液平衡及電解質。

10.藥物過量（依文獻記載）

Sorafenib藥物過量沒有特別的治療。

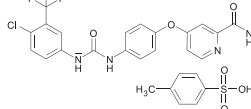
臨床試驗中Sorafenib最高劑量為每次800毫克，每天2次。此劑量下觀察到的不良反應主要是腹瀉和皮膚瘡疹。因為在動物的口服急性毒性試驗中藥物的飽和吸收，並未動物急性毒性症狀的相關資料。

若懷疑有藥物過量的情形，應停止服用Sorafenib並給予支持性治療。

11.敘述

索福耐爾胺鹽200毫克是一種激酶抑制劑(kinase inhibitor)，主成分为sorafenib的甲苯磺酸(tosylate)鹽類。

Sorafenib tosylate的化學名為4-(4-{3-[4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]ureido}phenoxy)-N2-methylpyridine-2-carboxamide+ methylbenzenesulfonate。而結構式為



Sorafenib tosylate 是白色到淡黃或淡褐色固體，分子式為C₂₃H₁₆F₃N₄O₅ x C₇H₇O₂S，分子量為637.0 g/mole。Sorafenib tosylate幾乎不溶於水溶液中，微溶於乙醇及PEG400。

賦形劑含：

Microcrystalline cellulose, Sodium Lauryl sulfate, Croscarmellose sodium, Calcium Carboxymethylcellulose, Hypromellose (E-5), Magnesium stearate, Opadry Pink, Hypromellose, Titanium dioxide, Polyethylene glycol, Ferric oxide Red

12.藥學特性（依文獻記載）

12.1 作用機轉

Sorafenib為激酶的抑制劑，在體外試驗可降低腫瘤細胞增生。Sorafenib被證實可抑制多種細胞內(CRAF、BRAF和突變型BRAF)及細胞表面激酶(KIT、FLT-3、RET、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3和PDGFR-α)反應。目前認為這些酶與有數種與腫瘤細胞的訊息傳遞和血管新生和細胞凋亡有關。Sorafenib抑制A、類肝細胞癌、腎細胞癌的腫瘤生長及血管新生。在免疫功能缺陷小鼠中數種人類腫瘤與移植株的模式上也觀察到相同效果。Sorafenib亦抑制分化型甲狀腺癌的腫瘤生長。

12.2 藥物動力學

投與Sorafenib錠劑後，口服吸收度比較，其平均相對生體可用率為38-49%，Sorafenib的清除半衰期約為25-48小時。多次投與sorafenib連續7天後所造成的累積量為單次投藥的2.5到7倍，Sorafenib血漿濃度在7天內達到穩定狀態，平均濃度的峰谷值比小於2。
評估DTC、RCC和HCC病患投與Sorafenib 400 mg一天2次的Sorafenib穩定狀態濃度，DTC病患的平均穩定狀態濃度為HCC病患的1.8倍和RCC病患的2.3倍，DTC病患其Sorafenib濃度增加的原因尚不清楚。

吸收與分布

口服投與後，sorafenib約在3小時達到最高血漿濃度，當與含可服用膳食(30%脂肪；熱量700卡)服用時，生體可用率與空腹時相似。如果與高脂肪膳食(50%脂肪；熱量900卡)服用，sorafenib的生體可用率會比空腹時減少29%。建議Sorafenib與食物一起服用。[參見劑量與使用方法(3)]

口服投與劑量超過400毫克每天2次時，平均C_{min}和AUC的上升低於正比例關係。

體外試驗中sorafenib與人類血漿蛋白的結合率為99.5%。

代謝與清除

Sorafenib主要在肝臟中藉由CYP3A4氧化代謝，以及藉由UGT1A9葡萄糖糖酸作用(glucuronidation)進行代謝，Sorafenib共轭物會由胃腸道的細胞經葡萄糖糖酸作用分解，進行再活化後經由膽汁吸收或排泄。臨床試驗顯示，Sorafenib在肝臟中主要經由UGT1A9和CYP3A4代謝。在穩定狀態時約有70-85%的血漿成分經由膽汁排泄。已確認的sorafenib代謝物有8種，其中有5種在血漿中發現。sorafenib主要的代謝物(pyridine N-oxide)於體外試驗發現其與sorafenib有相似的效果，而約佔穩定狀態時清除分解的9-16%。口服100mg sorafenib於餐後發現，14小時有96%劑量的回收，77%於尿液中排除，19%於尿液中以葡萄糖糖酸化後的代謝物排除。約有51%為未代謝的sorafenib於餐後中發現，但未於尿液中發現。

年齡、性別及種族的影響：一項sorafenib的藥動學試驗顯示，亞洲人(n = 78) sorafenib的平均AUC較西方人(n = 40)低30%，性別和年齡對sorafenib的藥動學沒有臨床上有意義的影響。

疾病影響

沒有肝病病患的藥物動力學資料。

肝功能受損

Sorafenib主要經由肝臟清除，在輕度肝功能受損(Child-Pugh A級)或中度肝功能受損(Child-Pugh B級)的肝細胞癌病患其藥物曝露量範圍和沒有肝功能受損的病患相似。Sorafenib的藥物動力學在非肝細胞癌的Child-Pugh A級及Child-Pugh B級肝功能受損病患和健康的自願者相似。目前尚未針對重度(Child-Pugh C級)肝功能受損病患進行sorafenib的藥物動力學試驗[參見警語與注意事項(6.11)和特殊族群使用(9.7)]。

腎功能受損

在健康受試者口服單次劑量幅射標識sorafenib的藥物清除試驗中，有19% sorafenib劑量從尿液中排除。

在一項臨床藥理學試驗中，評估腎功能正常、輕度腎功能受損(CrCl ≥ 50-80 mL/min)、中度腎功能受損(CrCl 30-50 mL/min)或嚴重腎功能受損(CrCl <30 mL/min)且未進行透析的受試者，服用單次400 mg劑量後得的sorafenib藥動性質。未觀察到sorafenib曝露量和腎功能之間的關係。有輕度、中度或嚴重腎功能受損但未進行透析的病患，不需調整劑量(參見特殊族群使用(9.8))。

12.3 療效數據

QT間隔延長

在一個臨床藥理學試驗中，記錄31位病患於基準線(治療前)與治療後之QTcF/QTc測值。在一個28天治療週期後，與安替萘組於基準線相比較，sorafenib達到最高濃度時，QTcB延長了4 ± 19 msec，QTcF則延長了9 ± 18 msec。治療之後心電圖監測沒有病患顯示QTcB或QTcF大於500 msec [參見特殊警語和使用注意事項]。

13.臨床前安全性資料（依文獻記載）

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

未曾對sorafenib進行致癌性研究。

Sorafenib的臨床前安全性資訊評估在小鼠、大鼠、狗及兔子，重複劑量的毒性試驗顯示，許多器官曝露在低於臨床劑量下(依據AUC的比較)，會有輕微到中度改變(惡化和新生)，給予未成年及發育中的狗重複劑量後，在低於臨床曝露量下，會觀察到對骨頭和牙齒的影響。其變化也包括在股骨的生長板有不規則的增厚，鄰近被改變生長板旁的骨骺組織不足，以及改變了象牙質的組成。成年的狗沒有類似的影響。在一項體外類人類細胞(中國倉鼠卵巢)研究中，在代謝活化的狀態下具有致突變性肝臟異性(染色體變異)而得到sorafenib的基因毒性陽性反應。在一項體外細菌細胞毒性試驗(Ames測試)中sorafenib沒有基因毒性成分。一項體外小鼠纖維細胞研究顯示sorafenib導致染色體變異性，製程中的一個中間產物，在最終主成分中也有少許存在(< 0.15%)。單獨的體外細菌細胞研究(Ames測試)中，它顯示致基因突變性。

尚未有專門的動物試驗評估sorafenib對生育力的影響，然而，可以預期對雄性及雌性的生育力有不良影響，因為在動物的重複劑量毒性試驗顯示對於雄性和雌性生殖器官有改變。大量的典型變態包括睪丸、卵巢、前列腺及精囊萎縮或退化。雖有大量觀察到黃體的中心性壞死及卵巢濾泡的停止發展。狗在劑量600 mg/day觀察到睪丸曲細精管的退化而在Sorafenib 1200 mg/day時間觀察到精子過少。當給予大鼠和兔子低於臨床曝露量的Sorafenib，會有胚胎毒害及致畸胎性。觀察到的影響包括母體及胎兒的體重減輕，增加胎兒吸收次數，以及增加外顯型畸形的數目。

治療期間及療程完成後至少2週應採取適當的避孕措施。

14.臨床研究（依文獻記載）

目前已針對肝細胞癌(HCC)、腎細胞癌(RCC)和分化型甲狀腺癌(DTC)病患進行Sorafenib的臨床安全性和療效試驗。

14.1 肝細胞癌(Hepatocellular Carcinoma)

HCC試驗1（試驗100554）為針對無法手術切除之肝細胞癌病患的一項全球、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、第3期臨床試驗。整體存活期為主要療效指標，共有602位病患接受隨機分配，299位被分配至每日兩次Sorafenib 400 mg，303位則被分配至安慰劑之安慰劑組。

Sorafenib組和安慰劑組之間，性別、種族、表現狀態、因疾病(包括B型肝炎、C型肝炎和酒精性肝臟疾病)、TNM疾病分期(第1期：< 1%及< 1%；第11期：10.4%及8.3%；第III期：37.8%及43.6%；第IV期：50.8%及46.9%)、無肉眼可見的血管侵犯和肝外腫瘤擴散(30.1%及30.0%)和巴魯維納肝癌治療準則分期(B期：18.1%及16.8%；C期：81.6%及83.2%；D期：< 1%及0%)的人口統計資料和基線疾病特性均相似。Sorafenib組和安慰劑組在Child-Pugh分期的肝功能受損程度也亦相似(A級：95%及98%；B級：5%及2%)。只有1位Child-Pugh C級病患參與試驗。接受後之治療包括手術切除(19.1%及20.5%)，局部區域療法(包括肝動脈腫瘤熱消融術、肝腫瘍內置注射和動脈栓塞化學療法)：38.8%及40.6%)，放射線療法(4.3%及5.0%)和全身性療法(3.0%及5.0%) (參見表9)。

於預訂之第二次存活期中分析後期中止試驗，因為實在整體存活期方面，Sorafenib組較安慰劑組具統計顯著效益(HR：0.69，p = 0.00058) (參見表10和圖1)。次族群分析均有一致的發現表現。

使用於較早時間點(獨立的放射影像評估)取得的數據進行分析的結果顯示，Sorafenib治療組的疾病無惡化時間(TTP)顯著較長(HR：0.58，p = 0.00007) (參見表10)。

表9：基線病人特性；受試者為符合意向治療族群者

	安慰劑 (n=303)	Sorafenib (n=299)
Child-Pugh狀態 (%)		
A	297 (98%)	284 (95%)
B	6 (2%)	6 (2%)
C	0 (0%)	1 (0.3%)
實驗室檢測出肝炎 n (%)		
僅B型肝炎	81 (27%)	86 (29%)
僅C型肝炎	25 (8%)	32 (11%)
B型和C型肝炎	3 (1%)	3 (1%)
C型肝炎抗體及B型肝炎表面抗原	165 (55%)	149 (50%)
血清學檢測陰性		
無資料	26 (9%)	25 (8%)

表10：HCC試驗1（試驗100554）的療效結果

療效參數	Sorafenib (N=299)	安慰劑 (N=303)	風險比 ^a (95% CI)	P值 (log rank test) ^a
整體存活期				
中位數、月數 (95% CI)	10 (9.4, 13.3)	7.9 (6.8, 9.1)	0.69 (0.55, 0.87)	0.00058
事件數	143	178		
疾病無惡化時間				
中位數、月數 (95% CI)	5.5 (4.1, 6.9)	2.8 (2.7, 3.9)	0.58 (0.45, 0.74)	0.000007
事件數	107	156		

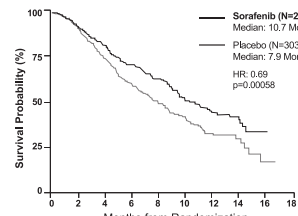
CI = 信賴區間

CI = 信賴區間；安替萘；Cox分層模型

2. Stratified log rank test (針對治療期之間期分析，試驗停止條件為單尾alpha值 = 0.0077)

3. 以獨立放射影像評估進行之疾病無惡化時間(TTP)分析，使用在存活率分析之前取得的數據進行

圖1：HCC試驗1（試驗100554）(意向治療族群)的整體存活期Kaplan-Meier曲線



試驗100554中共納入602位病患，其中有168位病患(28%)從Child Pugh A級惡化至Child Pugh B級或C級，Sorafenib組病患從Child Pugh A級惡化至基線後連續的Child Pugh B級或C級的時間，較安慰劑組短(47天及84天)，最重要的療效指標中位數整體存活 (257天及171天)疾病無惡化時間 (126天及80天)，Sorafenib組仍比安慰劑組長(參見表11)。由Albou-Alfa報告得知，Child-Pugh B之病人使用Sorafenib有較多的hyperbilirubinemia、encephalopathy及ascites。詳情請見references (G. K. Albou-Alfa et al. Is sorafenib safe and effective in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh B (CPB) cirrhosis? Journal of Clinical Oncology. 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), Vol. 26, No 15S (May 20 Supplement) 2008: 4518

表11：基線後受試者Child-Pugh B級或C級情況

基線特性	安慰劑 (n=73)	Sorafenib (n=95)
Child-Pugh狀態(n)		
A	72	85
B	1	10
病因學(n)		
酒精	17	31
慢性肝炎	12	14
僅C型肝炎	19	26
其他	11	8
不明	14	16
達Child Pugh B級之人數(n)	71	88
達Child Pugh C級之人數(n)	2	7
從基線至達到Child Pugh B級或C級的時間中位數	84天	47天
達Child Pugh B級或C級後後的治療時間中位數	22天	48天
此類受試者的整體存活(OS)中位數	171天	257天
疾病無惡化時間(TTP) (根據獨立評估結果)	80天	126天
6個月OS率	46%	62%
第3個月放射影像評估無疾病惡化率	38%	60%
第6個月放射影像評估無疾病惡化率	13%	41%

HCC試驗2（試驗11849）是一項納入226位肝細胞癌病患於中國、台灣和韓國進行的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、第3期臨床試驗。所有接受隨機分配的226位受試者皆為亞洲人。接受隨機分配的226位受試者中，分配至安慰劑組的有76位，至Sorafenib組的有150位。

療效分析結果顯示Sorafenib在延長整體存活方面，顯著優於安慰劑(HR：0.68，p = 0.014)。疾病無惡化時間結果分析也顯示Sorafenib顯著優於安慰劑。安慰劑組之疾病無惡化時間中位數為41.5天，而Sorafenib組為84天(HR：0.57，p < 0.001) (參見表12)。