

**常見適應症 (藥物於 2013 年 FDA 允許上市)**

- 轉移性大腸直腸癌：口服。在每 28 天為一週期，前 21 天每天一次 160 毫克；一直持續到疾病進展或出現不可接受的毒性 ( 2013 FDA 核准 )。
- 局部晚期、不可切除或轉移性胃腸道間質瘤(GIST)：口服。在每個 28 天週期的前 21 天每天一次 160 毫克；一直持續到疾病進展或出現不可接受的毒性 ( 2013 FDA 核准 )。
- 肝癌：口服。28 天為一週期的前 21 天每天一次 160 毫克；繼續直到疾病進展或出現不可接受的毒性 ( 2017 FDA核准 )。

上市適應症 (2013)	時機	用法	劑量
Metastatic colorectal cancer regorafenib (n=505) or placebo (n=255) PFS (mons): 2.0 vs. 1.7 (p <0.0001) OS (mons): 6.4 vs. 5.0 (p= 0.0102) ORR: 5 (1%) vs. 1 (0.4%) Ref. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.	Previously treated with fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy, an anti-VEGF therapy, and, if KRAS wild type, an anti-EGFR therapy.	單用	160 mg QD for the first 21 days of each 28-day cycle
Locally advanced, unresectable or metastatic gastrointestinal stromal	Previously treated with imatinib mesylate and sunitinib malate	單用	160 mg QD for the first 21 days of

tumor phase 2 regorafenib (n=133) vs placebo (n=60) PFS (mons): 4.8 vs. 0.9 (p <0.0001) OS (mons): NA ORR : NA Ref. The Lancet 381, 295–302 (2013).			each 28-day cycle
--	--	--	----------------------

其它適應症	時機	用法	劑量
Hepatocellular carcinoma (Study name: RESORCE, phase 3) regorafenib (n=379) or placebo (n=194) mOS : 10.6 months (regorafenib) vs 7.8 months (placebo). ADR : Regorafenib (100%) vs placebo (93%). ADR: Grade 3 or 4 hypertension (15%) 、 hand-foot skin reaction (13%), fatigue (9%) Ref. Lancet. 2017;389:56– 66.	Previously treated with sorafenib	單用	160 mg QD for the first 21 days of each 28- day cycle

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，可干擾腫瘤細胞內訊息傳遞，進而抑制腫瘤細胞以及血管增生。作用目標包含 VEGF receptors 1-3, KIT, PDGFR-alpha, PDGFR-beta, RET, FGFR1 and 2, TIE2, DDR2, TrkA, Eph2A, RAF-1, BRAF, BRAF<sup>V600E</sup>, SAPK2, PTK5, and Abl。

## 致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐 (少於30%的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：貧血(79%；3級：5%；4級：1%)、淋巴球減少(30-68%；3級：8-16%；4級：2%)、血小板減少(13-63%；3級：1-5%；4級：<1%)、嗜中性白血球減少(3-16%；3級：1-3%；4級：<1%)。

## 注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：高血壓(30-59%；高血壓危象：<1%)。
2. 皮膚系統：肢端紅腫症(45-67%)，主要好發於手掌與腳掌的掌面皮膚、包括：疼痛、發紅、腫脹、起小水泡、脫皮、甚至合併發麻或刺痛感。皮疹(26-30%)、掉髮(7-24%)。若發生嚴重皮膚黏膜潰瘍併有發燒時，請立刻停藥並通知醫護人員。
3. 代謝及內分泌系統：低血磷(55-70%)、低血鈣(17-59%)、體重減輕(13-32%)、低血鉀(21-31%)、低血鈉(30%)、甲狀腺功能低下(6-18%)。臨床上大多沒有症狀，或抽血檢查數值落在正常值的低標，醫師會依臨床判斷，如果抽血檢查數值過低，會適時補充。
4. 胃腸系統：胃腸疼痛(60%)、腹瀉(41-47%)、食慾減低(31-47%)、脂解酶升高(14-46%)、口腔黏膜破損(13-40%；3/4級：1-4%)、澱粉酶升高(23-26%)、噁心(17-20%)、嘔吐(13-17%)。上述許多胃腸道症狀都有藥物可緩解。
5. 泌尿道系統：泌尿道感染(6%)
6. 血液系統：國際標準凝血時間比(INR)升高(24-44%；3級：≤4%)、出血(11-21%；3/4級：2-5%)
7. 肝臟系統：AST升高(58-93%)、高膽紅素血症(33-78%)、ALT升高(45-

- 70%)。停藥後可恢復。
8. 免疫系統：感染(31-32%)。
  9. 神經系統：發聲困難(18-39%)。
  10. 肌肉骨骼系統：無力( $\leq 64\%$ )、僵硬(10-14%)。
  11. 腎臟系統：蛋白尿(51-84%)。需驗尿追蹤。
  12. 其它方面：疲倦( $\leq 64\%$ )、疼痛(55-59%)、發燒(20-28%)、頭痛(10-16%)，可使用普拿疼等止痛藥來緩解不適症狀。

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

- 腎功能不全者：
  - CrCl  $\geq 15$  mL/minute：不需要調整劑量
  - 嚴重腎功能不全者、血液透析者：仿單無建議劑量 (未被研究過)
- 肝功能不全者：
  - 輕度(bilirubin  $\leq$  ULN及AST  $>$  ULN；bilirubin 介於ULN至1.5 times ULN之間)：不需要調整劑量，但需特別監測副作用
  - 重度(bilirubin  $>$  3 times ULN)：不建議使用 (未被研究過)
- 依副作用之劑量調整 (每次降低40 mg，每日最低劑量為80 mg)
  - 3/4級 (不包含肝毒性、感染)，則暫停治療，待副作用恢復後，降低劑量至120 mg (不包含感染)。在120 mg的劑量下，仍發生3/4級 (不包含肝毒性、感染)，則暫停治療，待副作用恢復後，降低劑量至80 mg。
  - 4級：僅在治療利益大於風險時重啟治療。
  - 若仍無法耐受 80 mg，則停止治療。

## 警告/注意事項與不良反應有關的處理

毒性	症狀	處理
心臟 血管	心肌缺血或梗塞：在臨床試驗中發生率較安慰劑高	暫停治療，僅在利大於弊時恢復用藥。
	高血壓(曾有高血壓危象的報告)：經常在第一個治療週期時產生。年紀大於65歲產生3級或以上的發生率較年輕人高	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 治療前，須控制好病人血壓；治療後須持續監測(前六週每週監測，之後為每月或依臨床需求監測)及治療高血壓。</li> <li>■ 2級：暫停治療</li> <li>■ 嚴重或無法控制：永久性停藥</li> </ul>
皮膚	曾有多形性紅斑(erythema multiforme)、史蒂芬強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)、中毒性表皮壞死症候群(Toxic epidermal necrolysis)、過敏反應報告	
	嚴重疹子	
	手足皮膚反應：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。亞洲人發生率較高加索人(Caucasians)高	劑量調整 <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 2級：               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 首次發生時，降低劑量為每日120 mg，若2級副作用再次發生，再降低至每日80 mg</li> <li>✓ 若每日120 mg長達7天副作用仍未改善或每日80 mg又再次發生2級副作用，則暫停治療</li> </ul> </li> <li>■ 3級：               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 暫停治療至少7天，待副作用緩解後，降低劑量為每日120 mg，若2/3級副作用再次發</li> </ul> </li> </ul>

		<p>生，待副作用緩解後，再降低至每日80 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 若每日120 mg長達7天副作用仍未改善或每日80 mg又再次發生2/3級副作用，則暫停治療</li> <li>■ 每日劑量為80 mg副作用仍復發或是持續性：永久性停藥</li> <li>■ 生活作息與習慣建議 (McLellan 2015)</li> <li>■ 治療前：修飾手腳過度角化或是長繭區域、減重或使用輔具減輕肢端壓力</li> <li>■ 治療中： <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 使用不含酒精的保濕劑 (例如乳液)</li> <li>✓ 避免接觸熱水</li> <li>✓ 避免穿較緊的鞋子</li> <li>✓ 避免搓揉皮膚</li> <li>✓ 避免大量做會增加手腳壓力的動作</li> <li>✓ 穿戴厚棉布材質的手套、襪子並使用鞋墊</li> </ul> </li> <li>➤ 支持性藥物治療(McLellan 2015)</li> <li>■ 1級：去角質乳膏 [例如urea (10% to 40%) or salicylic acid (6%)]、外用止痛藥(例如lidocaine gel)</li> <li>■ 2/3級：「再加上」外用類固醇 (例如clobetasol軟膏或泡沫劑</li> </ul>
--	--	--

		型)、可能需要全身性止痛藥
胃腸	胃腸道穿孔、瘻管(可能致命)	監測發燒、腹痛伴隨便秘、及/或噁心、嘔吐。若產生則永久性停藥
肝臟	肝毒性 (US Boxed Warning) (可能致命) ; 最常發生在開始治療的2個月內。亞洲人(特別是日本人)發生率較高加索人(Caucasians)高 (Li 2015).	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 治療前及治療期間監測肝功能，並遵循建議進行劑量調整、暫停治療或永久性停藥。</li> <li>■ 僅有ALT升高至正常範圍上限的3-8倍：持續治療，每週監測肝功能至恢復到1級或基礎值。</li> <li>■ 3級AST及/或ALT上升： <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 暫停治療至恢復</li> <li>✓ 若繼續治療的效益大於毒性風險，則調整劑量繼續治療(每日劑量為120 mg)</li> <li>✓ AST 或 ALT &gt;20 times ULN：永久性停藥</li> <li>✓ AST 或 ALT &gt;3 times ULN 且bilirubin &gt;2 times ULN：永久性停藥</li> <li>✓ 每日劑量為120mg時，仍產生AST 或 ALT &gt;5 times ULN：永久性停藥</li> </ul> </li> </ul>
血液	出血(可能致命)：臨床試驗曾出現呼吸道、腸胃道、泌尿道出血。	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 嚴重或生命危險：停止治療。</li> <li>■ 若病人同時有使用warfarin，應密集監測INR</li> </ul>
	傷口癒合併發症	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 預定手術前，停用治療2週以上；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。</li> <li>■ 傷口癒合併發症緩解後，再次使</li> </ul>

		用regorafenib的安全性尚未被建立。
免疫	感染(可能致命)。常見泌尿道感染、鼻咽炎、黏膜性或全身性黴菌感染、肺炎。致死個案中最常見呼吸道感染。	3/4級或感染惡化：暫停治療。待感染復原後，以相同劑量恢復治療。
神經	可逆性後部腦白質變性(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)，相當罕見。症狀包括癲癇、嚴重頭痛、視覺障礙、混亂、意識改變等。以MRI診斷。	確診後即停止治療
特殊族群	亞洲人(Li 2015)：較非亞洲人，有較高的肝毒性、手足皮膚反應發生率，尤其是日本人	
	轉移性大腸直腸癌 (Bekaii-Saab 2019)：研究指出以80 mg為起始劑量，在三週內逐漸提升至160 mg，較標準劑量(即一開始就使用160 mg)更能進入至第三個治療週期。較低的起始劑量能夠降低副作用發生率，且在median overall survival上並無顯著差異。	

### 藥物交互作用

Substrate of CYP3A4 (major), UGT1A9; Inhibits BCRP/ABCG2, 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。

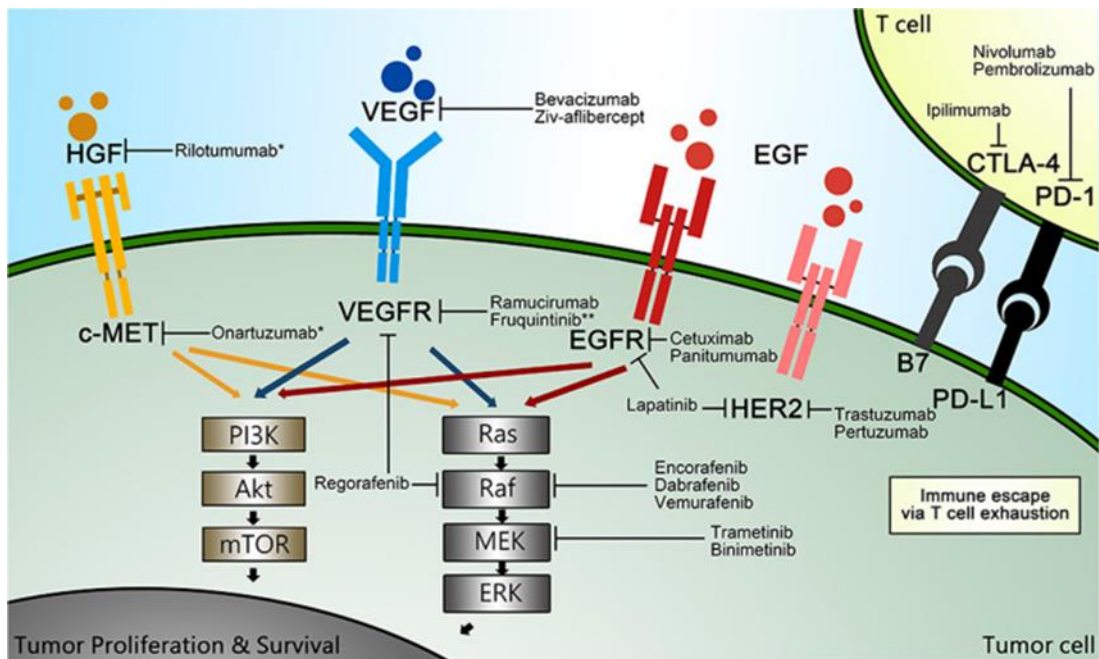


## 臨床監測項目

- 肝功能 (基礎值、開始治療的兩個月內，每兩週一次，接著每月一次或依照臨床狀況定期檢測，若肝功能異常發生，則改為每週監測直到恢復)
- CBC with differential及血小板、電解質基礎值及定期監測、若有使用 warfarin，則密切監測INR、血壓 (開始治療的六週內，每週一次，接著每個治療週期一次或依照臨床狀況定期檢測)
- 手足皮膚反應/肢端紅腫症 [開始治療的數週內、接著兩次治療週期中每一至兩週一次、接著每四至六週一次]
- 監測下列疾病症狀：心肌缺氧/梗塞、出血、胃腸道穿孔、瘻管、感染、、可逆性後部腦白質變性(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)(嚴重頭痛、癲癇、意識混亂、視覺改變)]
- 傷口癒合併發症
- 服藥遵從性。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 ( HBsAg )、乙型肝炎核心抗體 ( anti-HBc )、乙型肝炎表面抗體 ( anti-HBs )。有慢性或過去有HBV感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防

## 機轉

Regorafenib is a multikinase inhibitor; it targets kinases involved with tumor angiogenesis, oncogenesis, and maintenance of the tumor microenvironment which results in inhibition of tumor growth. Specifically, it inhibits VEGF receptors 1-3, KIT, PDGFR-alpha, PDGFR-beta, RET, FGFR1 and 2, TIE2, DDR2, TrkA, Eph2A, RAF-1, BRAF, BRAF<sup>V600E</sup>, SAPK2, PTK5, and Abl.



### 藥師小叮嚀

1. 為確保藥品吸收，請於低脂餐(< 600大卡且 < 30%油脂) 後服用。
2. 請將藥物儲存於原本的瓶子中，勿移除乾燥劑。首次開封後請鎖緊瓶蓋。開瓶 7 週後若未使用完畢，請將藥物交給藥局協助丟棄。
3. 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。
4. 若有出血、黑便、胃絞痛等情形請馬上連絡醫護人員。
5. 可能影響傷口癒合，要進行手術計畫、拔牙在兩週前需先停藥，重大手術後，至少要兩週且傷口適當癒合後，方能恢復用藥。
6. 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2個月，應採有效避孕措施並避免哺乳。
7. 用藥期間，請勿飲用葡萄柚(汁)。可能會改變藥物血中濃度。
8. 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。

## 藥師小叮嚀

9. 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。

10. 飲食建議：

- 低脂早餐選擇 (總熱量低於 600卡，且脂肪含量低於 30%)：
- 中西式早餐組合(A+B+C)：  
吐司 2 片 或 饅頭 1 個 或 稀飯 2 碗
  - a. 水煮蛋/蒸蛋1顆 + 水煮鮭魚 2 湯匙 或
  - b. 烤豬里肌瘦肉/去皮雞胸肉/去皮魚肉 (避免魚腹肉) 2 份 (約一般掌心大小)
  - c. 低脂牛奶 1 杯 (240cc) 或 中杯豆漿 1 杯 (約 330cc)
- 市售營養品：立攝適清流質配方 1 瓶 + 一般均衡配方1瓶
- (住院期間) 醫院餐：無油飲食
- 與禁食狀態相比，高脂肪餐 ( 945 卡路里和約 55 克脂肪 ) 會使藥物的平均 AUC 增加了 48%，並降低了活性代謝物 M-2 ( N-氧化物 ) 和 M-5 的平均 AUC ( N-氧化物和 N-去甲基 ) 各20% 和 51% ( 與禁食狀態相比 )。低脂餐 ( 319 卡路里和約 8 克脂肪 ) 使regorafenib、M-2 和 M-5 的平均 AUC 分別增加了 36%、40% 和 23% ( 與禁食狀態相比 )。處理：在低脂餐後 ( 含 <600 卡路里和 <30% 脂肪 ) 給藥。

11.當與葡萄柚或葡萄柚汁一起服用時，regorafenib血清濃度可能會改變。避免同時使用。