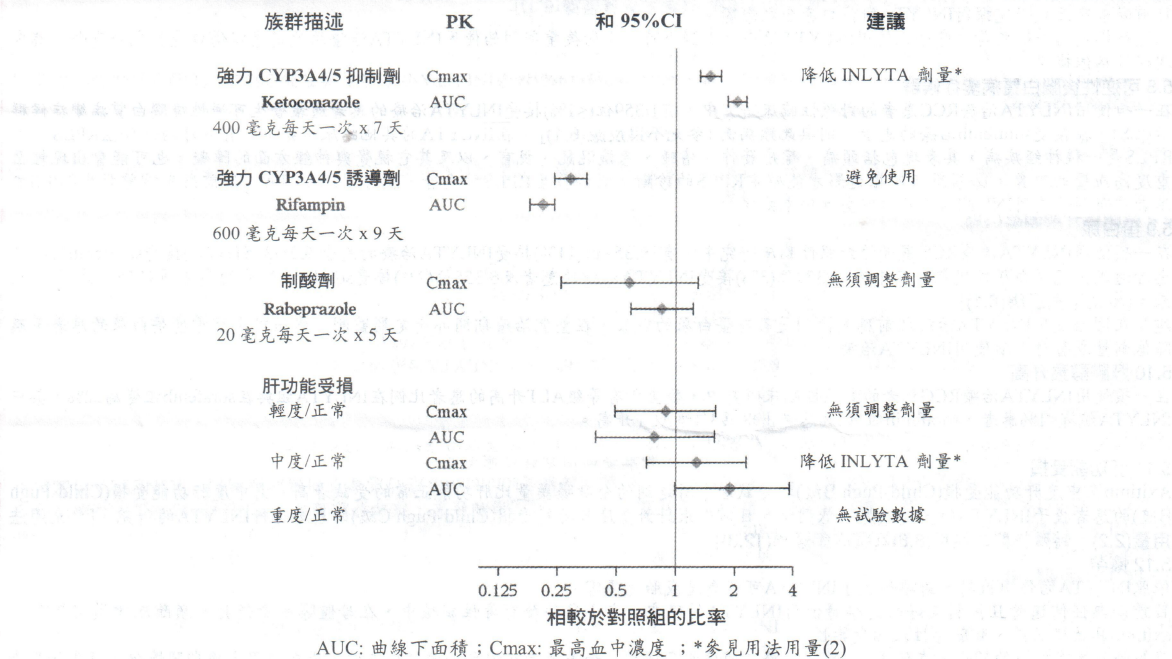


圖1. 合併藥物和肝功能受損對Axitinib藥物動力學的影響



INLYTA對其他藥物的影響：體外研究顯示axitinib可能會抑制CYP1A2和CYP2C8，但併用axitinib和paclitaxel (CYP2C8受質)不會增加paclitaxel在病患的血漿濃度。

體外研究顯示axitinib在治療血漿濃度範圍內不會抑制CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5或UGT1A1。人類肝細胞體外研究顯示axitinib不會誘導CYP1A1、CYP1A2或CYP3A4/5。

體外研究顯示axitinib是排出運輸蛋白P-gp的抑制劑，但INLYTA在治療血漿濃度範圍內不會抑制P-gp。

特殊族群的藥物動力學

兒童之使用：目前尚未針對<18歲的患者進行過INLYTA的研究。

肝功能受損：肝功能受損對INLYTA的藥物動力學的影響請參閱圖1[參見用法用量(2.2)、警語及注意事項(5.11)及特殊族群之使用(8.6)]

腎功能受損：曾針對590位健康志願者和患者進行族群藥物動力學分析，其中有5位是嚴重腎功能受損(15毫升/分鐘≤CLcr<29毫升/分鐘)，64位中度腎功能(30毫升/分鐘≤CLcr<59毫升/分鐘)及139位輕度腎功能受損(60毫升/分鐘≤CLcr<89毫升/分鐘)。輕度到中度腎功能受損並不會明顯影響axitinib的藥物動力學。目前只有一位末期腎病患者的數據[參見特殊族群之使用(8.7)]。

其他內因性因素：族群藥物動力學分析顯示，年齡、性別、種族、體重、體表面積、UGT1A1基因型或CYP2C19基因型都不會對axitinib的清除率產生臨床相關的影響。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未針對axitinib進行致癌性研究。

體外細菌逆突變(Ames)分析顯示axitinib不具致突變性，人類淋巴球染色體變異分析結果顯示axitinib不具基因斷裂性(clastogenic)。Axitinib在活體小鼠骨髓微核分析中顯示具基因毒性。

INLYTA可能會影響人類的生殖功能與生育力。在重複劑量毒性試驗中，對小鼠口服投予≥15毫克/公斤/劑量每天兩次(約相當於對病患投予建議起始劑量後所達到之全身曝藥量(AUC)的7倍)的劑量之後，以及對狗口服投予≥1.5毫克/公斤/劑量每天兩次(約相當於對病患建議投予起始劑量後所達到之AUC的0.1倍)的劑量之後，曾在睪丸/附睪觀察到一些雄性生殖道方面的影響(器官重量減輕、萎縮或退化、生殖細胞數量減少、精蟲量過低或精蟲形態異常、精蟲濃度和數量降低)。對小鼠和狗投予≥5毫克/公斤/劑量(分別約相當於對病患投予建議起始劑量後所達到之AUC的1.5或0.3倍)的劑量之後，觀察到的雌性生殖道影響包括性成熟延遲的徵兆、黃體減少或缺乏、子宮重量減輕及子宮萎縮。

在一項小鼠生育力研究中，在口服最高達50毫克/公斤/劑量的所有試驗劑量，連續投予至少70天的情況下(約相當於對病患建議投予起始劑量後所達到之AUC的57倍)，axitinib都不會影響小鼠的交配能力或生育率。對母小鼠連續投予axitinib至少15天之後，在所有的試驗劑量下(口服投予≥15毫克/公斤/劑量每天兩次，AUC約相當於對病患投予建議起始劑量後所達到之AUC的10倍)觀察到生育力及胚胎存活能力降低的現象。

14 臨床研究

曾在隨機分組的開放性多中心第三期研究中評估過INLYTA的安全性與療效。先前曾使用一種全身性療法(包括含有sunitinib、bevacizumab、temsirolimus或細胞激素(cytokine)的療法)治療時或治療後出現病情惡化現象的晚期RCC患者(N=723)經隨機分組後(1:1)分別接受INLYTA (N=361)或sorafenib (N=362)的治療。無惡化存活時間(PFS)，乃是由一個盲性的獨立中央審核委員會進行評估。其他的終點指標包括客觀反應率(ORR)及整體存活時間(OS)。

在這項研究所收錄的患者中，有389位患者(54%)先前曾接受一種以sunitinib為主之療法，有251位患者(35%)先前曾接受一種以細胞激素(白血球間素-2或干擾素α)為主之療法，有59位患者(8%)先前曾接受一種以bevacizumab為主之療法，並有24位患者(3%)先前曾接受一種以temsirolimus為主之療法。INLYTA組與sorafenib組在年齡(中位數61歲)、性別(72%男性)、種族(75%白種人、21%亞洲人)、美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態(55%為0、45%為1)及組織學(99% clear cell)等方面的基礎人口學概況與疾病特徵都大致相當。在主要終點指標PFS方面，INLYTA的表現在統計學上明顯優於sorafenib (參見表3與圖2)。而兩組間的整體存活時間則無統計顯著差異。

表3. 療效結果

終點指標/研究族群	INLYTA	Sorafenib	HR (95% CI)	P值
整體ITT族群	N=361	N=362		
PFS中位數 ^{a,b} , 月(95% CI)	6.7 (6.3, 8.6)	4.7 (4.6, 5.6)	0.67 (0.54, 0.81)	<0.0001 ^c
OS中位數, 月(95% CI)	20.1 (16.7, 23.4)	19.2 (17.5, 22.3)	0.97 (0.80, 1.17)	NS
ORR% (95% CI)	19.4 (15.4, 23.9)	9.4 (6.6, 12.9)	2.06 ^d (1.41, 3.00)	- ^e
PFS (依先前之治療)				
Sunitinib治療無效子群	N=194	N=195		
中位數, 月(95% CI)	4.8 (4.5, 6.4)	3.4 (2.8, 4.7)	0.74 (0.57, 0.96)	- ^e
Cytokine治療無效子群	N=126	N=125		
中位數, 月(95% CI)	12.1 (10.1, 13.9)	6.5 (6.3, 8.3)	0.46 (0.32, 0.68)	- ^e

CI: 信賴區間; HR: 危險比(INLYTA/sorafenib); ITT: 意圖治療; ORR: 客觀反應率; NS: 不顯著;

OS: 整體存活時間; PFS: 無惡化存活時間

^a 從隨機分組到出現惡化現象或因任何原因而死亡(以先發生者為準)所經過的時間。

^b 由獨立放射審核機構依據RECIST進行評估。

^c 將治療組依ECOG體能狀態及先前之治療分層後再進行對數等級檢定所獲得的單邊p值(如果單邊p值<0.023, 即認定比較的結果具有統計意義)。

^d 利用風險比率(risk ratio)來進行ORR的比較。風險比率>1表示axitinib組出現治療反應的可能性較高; 風險比率<1則表示sorafenib組出現治療反應的可能性較高。

^e 由於多重檢定未經調整, 故P值未列入。