

Janssen 

澤珂[®] 錠 250 毫克

ZYTIGA[®] Tablets 250 mg

衛部藥輸字第 026139 號

須由醫師處方使用

1 適應症與用途

ZYTIGA® 是一種 CYP17 抑制劑，與 prednisone 或 prednisolone 併用，以治療

- (1) 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而尚未需要使用化學治療 (chemotherapy is not yet clinically indicated) 者。
- (2) 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。
- (3) 新診斷具高風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌的成年男性，且與雄性素去除療法併用。【參見臨床藥理學】

2 用法用量

2.1 建議劑量

藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌的 ZYTIGA® 建議劑量為每日一次口服投予 1,000 毫克 (4 顆 250 毫克錠)，合併每日兩次口服投予 prednisone 或 prednisolone 5 毫克。

荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌的 ZYTIGA® 建議劑量為每日一次口服投予 1,000 毫克 (4 顆 250 毫克錠)，合併每日一次口服投予 prednisone 或 prednisolone 5 毫克。

ZYTIGA® 必須空腹服用。服用 ZYTIGA® 前應至少 2 小時不可進食，服用 ZYTIGA® 後亦應至少 1 小時不可進食【參見臨床藥理學 (11.2)】。本錠劑應整顆以水送服。請勿壓碎或嚼碎本錠。

2.2 肝功能不全與肝毒性的劑量修正指引

肝功能不全

對治療前併有中度肝功能不全 (Child-Pugh Class B) 的患者，應將 ZYTIGA® 的建議劑量降低至 250 毫克每日一次。對中度肝功能不全的患者投予每日一次 250 毫克的劑量之後，所達到的濃度曲線下面積 (AUC) 預期會和在肝功能正常並每日投予一次 1,000 毫克之患者中所見的 AUC 相當。不過，目前尚無對中度肝功能不全患者投予每日一次 250 毫克之劑量方面的臨床資料可供參考，因此建議應謹慎從事。對中度肝

功能不全的患者，開始治療前應先監測ALT、AST及膽紅素，並於第一個月治療期間每週監測一次，然後在接下來的兩個月治療期間每兩週監測一次，之後亦應每月監測一次。治療前併有中度肝功能不全的患者如果出現ALT及(或)AST升高超過正常值上限(ULN)之5倍，或總膽紅素升高超過3倍ULN的現象，則應停用ZYTIGA[®]，且不可再度使用ZYTIGA[®]治療【參見特殊族群之使用(8.5)及臨床藥理學(11.2)】。對治療前併有重度肝功能不全(Child-Pugh Class C)的患者，請不要使用ZYTIGA[®]。

肝毒性

對在使用ZYTIGA[®]治療期間發生肝臟毒性反應(ALT及(或)AST超過5倍ULN或總膽紅素超過3倍ULN)的患者，應中斷使用ZYTIGA[®]治療【參見警語和注意事項(5.3)】。在肝功能檢驗的結果回復到患者的基礎值，或AST與ALT低於或等於2.5倍ULN且總膽紅素低於或等於1.5倍ULN之後，或可以較低的劑量(750毫克每日一次)重新開始治療。對重新開始治療的患者，在最初3個月期間應至少每兩週監測一

次血清轉胺酶及膽紅素，之後亦應每月監測一次。

如果在750毫克每日一次的劑量下還是出現肝毒性，在肝功能檢驗的結果回復到該患者的基礎值，或AST與ALT低於或等於2.5倍ULN且總膽紅素低於或等於1.5倍ULN之後，重新開始治療時可能要將劑量降低至500毫克每日一次。

如果在將劑量降低至500毫克每日一次之後還是出現肝毒性，則應停止使用ZYTIGA[®]治療。對AST或ALT升高超過或等於20倍ULN且(或)膽紅素升高超過或等於10倍ULN之患者重新開始使用ZYTIGA[®]治療的安全性目前仍然不明。

若患者同時發生ALT升高超過3倍ULN及總膽紅素(total bilirubin)超過2倍ULN且無膽道阻塞或是其他原因造成數值同時提升，則需永久停止使用ZYTIGA[®]。【參見警語和注意事項(5.3)】

2.3 使用強效 CYP3A4 誘導劑之患者的劑量修正指引

在使用 ZYTIGA® 治療期間應避免同時使用強效的 CYP3A4 誘導劑 (如 phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、rifapentine、phenobarbital)。關於接受強效 CYP3A4 誘導劑治療之患者的劑量調整方式，目前並無任何相關的臨床資料，由於可能會發生交互作用，因此如果必須同時投予強效的 CYP3A4 誘導劑，應將 ZYTIGA® 的投藥頻率提高至一天兩次 (例如從 1,000 毫克一天一次提高至 1,000 毫克一天兩次)，但僅限併用期間。當停止併用強效的 CYP3A4 誘導劑之後，即應將劑量降回到先前的劑量與投藥頻率【參見藥物交互作用 (7.1) 及臨床藥理學 (11.2)】。

3 劑型與劑量規格

ZYTIGA® (abiraterone acetate) 250 毫克錠劑為白色至灰白色的橢圓形錠劑，且一面刻有“AA250”字樣。

4 禁忌

4.1 懷孕

孕婦服用 ZYTIGA® 可能會造成胎兒傷害。ZYTIGA® 核准適應症並不使用於女性。ZYTIGA® 禁用於已懷孕或可能懷孕的婦女。如果患者在懷孕期間使用本藥，或在使用本藥期間懷孕，應告知患者胎兒可能面臨的危險及流產的風險【參見特殊族群之使用(8.1)】。

5 警語和注意事項

5.1 礦物皮質激素過多所引發的高血壓、低血鉀及體液滯留

ZYTIGA® 的 CYP17 抑制作用會促使礦物皮質激素濃度升高，並可能因而導致高血壓、低血鉀和體液滯留【參見臨床藥理學(11.1)】。在兩項隨機分組的臨床試驗中，使用 ZYTIGA® 治療的患者有 2% 發生第 3-4 級的高血壓，有 4% 發生第 3-4 級的低血

鉀，有1%發生3-4級的水腫【參見不良反應(6)】。

和皮質類固醇併用可抑制促腎上腺皮質激素(ACTH)的活性，從而降低這些不良反應的發生率與嚴重度。對既有疾病可能會因血壓升高、低血鉀或體液滯留而惡化的患者，如患有心臟衰竭、最近曾發生心肌梗塞或患有心室心律不整的患者，治療時應謹慎。對有心血管疾病病史的患者，使用ZYTIGA®時應謹慎。對左心室射出分率<50%、或紐約心臟協會(NYHA)第III或第IV級心臟衰竭(研究1)或NYHA第II至第IV級心臟衰竭(研究3011和研究2)之患者使用ZYTIGA®的安全性尚未獲得確立，因為在這些隨機分組的臨床試驗中，這些患者都被排除於研究之外【參見臨床研究(13)】。應至少每月監測一次患者是否出現高血壓、低血鉀及體液滯留的現象。在使用ZYTIGA®治療之前與治療期間應使高血壓獲得控制並矯正低血鉀的問題。

5.2 腎上腺皮質功能不全

在這兩項隨機分組的臨床試驗中，有0.5%使用ZYTIGA®的患者及0.2%使用安慰

劑的患者發生腎上腺功能不全的反應。在接受 ZYTIGA® 合併 prednisone 治療的患者中，曾有在中斷每日使用類固醇且（或）同時發生感染或面臨壓力之後出現腎上腺皮質功能不全之現象的報告。應小心使用並監視患者是否出現腎上腺皮質功能不全的症狀及徵兆，特別是停用 prednisone、降低 prednisone 之劑量或面臨異常壓力的患者。在使用 ZYTIGA® 治療的患者中，腎上腺皮質功能不全的症狀與徵兆可能會被礦物皮質激素過多的相關不良反應所遮蔽。如果臨床顯示有必要，應進行適當的檢驗，以確認腎上腺皮質功能不全的診斷。在出現壓力狀態之前、期間及之後，可視需要提高皮質類固醇的劑量【參見警語和注意事項 (5.1)】。

5.3 肝毒性

在上市後的使用經驗中，已有發生 ZYTIGA® 相關的嚴重肝毒性，包含猛爆性肝炎、急性肝衰竭及死亡案例。【參見不良反應 (6.2)】

在這兩項隨機分組的臨床試驗中，接受 ZYTIGA® 治療的患者有 4% 出現第 3 或第 4 級

ALT或AST升高的現象（至少5倍ULN），且通常都是發生於開始治療後的最初3個月期間。治療前即有ALT或AST升高現象的患者要比開始治療時之檢驗值正常的患者容易出現肝功能檢驗值升高的現象。接受ZYTIGA®的患者有1%因肝臟酵素升高而停止治療。並無任何與ZYTIGA®明確相關的死亡病例是肝毒性事件所致。

在開始使用ZYTIGA®治療前應先檢測血清轉胺酶（ALT與AST）及膽紅素，並於最初三個月治療期間每兩週檢測一次，之後亦應每月檢測一次。對治療前併有中度肝功能損害並接受較低劑量（250毫克）之ZYTIGA®治療的患者，應於開始治療前先檢測ALT、AST及膽紅素，並於第一個月治療期間每週檢測一次，然後在接下來的兩個月治療期間每兩週檢測一次，之後亦應每月檢測一次。如果出現意味發生肝毒性的臨床症狀或徵兆，應立即檢測血中總膽紅素、AST及ALT。如果患者的AST、ALT或膽紅素有較基礎值升高的現象，則應採取更加頻繁的監視措施。在任何時候，只要AST或ALT升高超過5倍ULN，或膽紅素升高超過3倍ULN，即應中斷ZYTIGA®的

治療，並密切監視肝功能。

在肝功能檢驗的結果回復到患者的基礎值，或AST與ALT低於或等於2.5倍ULN且總膽紅素低於或等於1.5倍ULN之後，才可以較低劑量的ZYTIGA®重新開始治療【參見用法用量(2.2)】。

若患者同時發生ALT升高超過3倍ULN及總膽紅素(total bilirubin)超過2倍ULN且無膽道阻塞或是其他原因造成數值同時提升，則需永久停止使用ZYTIGA®。【參見用法用量(2.2)】

對AST或ALT超過或等於20倍ULN且(或)膽紅素超過或等於10倍ULN之患者重新開始使用ZYTIGA®治療的安全性目前仍然不明。

6 不良反應

下列不良反應在本仿單的其它段落中有較為詳盡的說明：

- 礦物皮質激素過多所引發的高血壓、低血鉀及體液滯留【參見警語和注意事項(5.1)】。

- 腎上腺皮質功能不全【參見警語和注意事項(5.2)】。
- 肝毒性【參見警語和注意事項(5.3)】。

6.1 臨床試驗的經驗

安全性資料摘要

一個綜合第3期 ZYTIGA® 研究的不良反應分析中，在 ≥ 10% 患者中發現的不良反應為周圍水腫、低血鉀、高血壓、尿道感染及丙胺酸轉胺酶增加和/或天門冬胺酸轉胺酶增加。

其他重要的不良反應包括心臟異常、肝毒性、骨折和過敏性肺泡炎。

ZYTIGA® 作用機制的藥效學結果會引發高血壓、低血鉀和體液滯留。在第3期研究中，在 abiraterone acetate 治療的患者中，預期的礦物皮質激素不良反應比安慰劑治療的患者更常見，分別為：低血鉀 18% vs. 8%，高血壓 22% vs. 16% 和體液滯留(周邊水腫) 23% vs. 17%。在 abiraterone acetate 治療的患者中，有 6% 和 2%

的患者分別發現CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (第4版) 第3和4級低血鉀，有8%和5%的患者分別發現CTCAE (第4版) 第3和4級高血壓，並有1%和1%的患者分別發現第3和4級體液滯留(周邊水腫)。礦物皮質激素反應通常能成功地以醫療處置管理。併用皮質類固醇可減少這些不良反應的發生率和嚴重度【參見警語和注意事項】。

不良反應列表

在使用LHRH類似物或曾接受睪丸切除術治療的轉移晚期前列腺癌患者的研究中，每日給予ZYTIGA® 1,000毫克合併低劑量prednisone或prednisolone(每日5或10毫克，取決於適應症)。

在臨床研究和上市後經驗期間發現的不良反應依頻率分類表列如下。頻率分類定義為：很常見(≥1/10)；常見(≥1/100至<1/10)；不常見(≥1/1,000至<1/100)；罕見(≥1/10,000至<1/1,000)；很罕見(<1/10,000)和未知(現有資料無法估計頻率)。

在每一個頻率分類中，不良反應是依嚴重度遞減排列。

表1：在臨床研究和上市後經驗中發現的不良反應

| 系統器官分類 | 不良反應和頻率 |
|---------|------------------------|
| 感染與侵染 | 很常見：尿道感染 常見：敗血症 |
| 內分泌異常 | 不常見：腎上腺功能不全 |
| 代謝和營養異常 | 很常見：低血鉀 常見：高三酸甘油脂血症 |

| | |
|-------------|---|
| 心臟異常 | 常見：心臟衰竭*、心絞痛、心房顫動、心搏過速 不常見：其它心律不整 未知：心肌梗塞、QT 延長【參見警語和注意事項和藥物交互作用】 |
| 血管異常 | 很常見：高血壓 |
| 呼吸道、胸部和縱隔異常 | 罕見：過敏性肺泡炎 ^a |
| 胃腸道異常 | 很常見：腹瀉 常見：消化不良 |

| | |
|-------------|--|
| 肝膽異常 | 很常見：丙胺酸轉胺酶增加和/或天門冬胺酸轉胺酶增加 ^b 罕見：猛暴性肝炎、急性肝衰竭 |
| 皮膚和皮下組織異常 | 常見：皮疹 |
| 肌肉骨骼和結締組織異常 | 不常見：肌肉病變、橫紋肌溶解症 |
| 腎臟和尿液異常 | 常見：血尿 |
| 一般異常和注射部位情況 | 很常見：周邊水腫 |
| 受傷、中毒和手術併發症 | 常見：骨折** |

- * 心臟衰竭也包括充血性心衰竭、左心室功能障礙和射血分率降低。
- ** 骨折包括骨質疏鬆症和除病理性骨折外的所有骨折。
 - a 上市後經驗的主動通報。
 - b 丙胺酸轉胺酶增加和/或天門冬胺酸轉胺酶增加包括 ALT 增加、AST 增加和肝功能異常。

以下 CTCAE (第 4 版) 第 3 級不良反應發生於 abiraterone acetate 治療的患者：低血鉀為 5%；尿道感染為 2%；丙胺酸轉胺酶增加和/或天門冬胺酸轉胺酶增加為 4%；高血壓為 6%；骨折為 2%；周邊水腫、心臟衰竭和心房顫動各為 1%。CTCAE (第 4 版) 第 3 級高三酸甘油脂血症和心絞痛發生於 < 1% 的患者。CTCAE (第 4 版) 第 4 級尿道感染、丙胺酸轉胺酶增加和/或天門冬胺酸轉胺酶增加、低血鉀、心臟衰竭、心房顫動和骨折發生於 < 1% 的患者。

在荷爾蒙敏感性族群發現高血壓和低血鉀有較高的發生率（研究3011）。在荷爾蒙敏感性族群（研究3011）有36.7%的患者通報高血壓，相較於研究1和研究2分別為11.8%和20.2%。在荷爾蒙敏感性族群（研究3011）有20.4%的患者發現低血鉀，相較於研究1和研究2分別為19.2%和14.9%。

基礎 ECOG2 活動能力狀態分級患者和老年患者（ ≥ 75 歲）次族群的不良事件發生率和嚴重度較高。

不良反應說明

心血管反應

三個第3期研究排除無法控制的高血壓、臨床顯著的心臟疾病，如心肌梗塞、或過去6個月有動脈血栓事件、嚴重或不穩定的心絞痛、或NYHA第III或IV級心臟衰竭（研究1）或第II至IV級心臟衰竭（研究3011和研究2）或心臟射血分率測量 $< 50\%$ 。所有參加的患者（含活性和安慰劑治療的患者）同時接受雄性素去除療法，主要使用

LHRH 類似物，其與糖尿病、心肌梗塞、腦血管意外和心源性猝死有關。第3期研究中，心血管不良反應在使用 abiraterone acetate 的患者與使用安慰劑的患者的發生率如下：心房顫動為 2.6% vs. 2.0%，心搏過速為 1.9% vs. 1.0%，心絞痛為 1.7% vs. 0.8%，心臟衰竭為 0.7% vs. 0.2%，和心律不整為 0.7% vs. 0.5%。

肝毒性

在 abiraterone acetate 治療患者中曾通報肝毒性伴隨 ALT、AST 和總膽紅素上升。在第3期臨床研究之間，通常在開始治療後前3個月期間，在大約 6% 接受 abiraterone acetate 治療的患者曾通報第3和4級肝毒性（例如：ALT 或 AST 增加 > 5 倍正常值上限 [ULN] 或膽紅素增加 > 1.5 倍正常值上限 [ULN]）。研究 3011 中，8.4% 接受 ZYTIGA® 治療的患者發現第3或4級肝毒性。十位接受 ZYTIGA® 的患者因肝毒性而中止；兩位為第2級肝毒性，六位為第3級肝毒性，以及兩位為第4級肝毒性。研究 3011 中沒有患者因肝毒性死亡。在第3期臨床研究中，基礎 ALT 或 AST 較高的患者

比一開始數值正常者更容易發生肝功能檢測值升高。當發現ALT或AST升高>5倍正常值上限[ULN]，或膽紅素升高>3倍正常值上限[ULN]，會暫停或中止abiraterone acetate。在兩個案例中發生肝功能檢測值增加【參見警語和注意事項】。此兩位患者有正常的基礎肝功能，發生ALT或AST上升15至40倍正常值上限[ULN]和膽紅素上升2至6倍正常值上限[ULN]。當治療中止時，患者的肝功能檢測皆回到正常，且一位患者再次治療後肝功能檢測結果沒有再升高。研究2中，在接受abiraterone acetate治療的35位(6.5%)患者中發現第3或4級的ALT或AST上升。除了3位患者外(2位發生新的多處肝轉移，以及1位在最後一劑abiraterone acetate後約3週時發生AST上升)，所有患者的轉胺酶升高均獲得解決。第3期臨床研究中，有1.1%的abiraterone acetate治療患者和0.6%的安慰劑治療患者通報因ALT和AST增加或肝功能異常而中止治療；未有因肝毒性事件而死亡的通報案例。臨床試驗中，經由排除基礎具肝炎或顯著肝功能檢測異常的患者以減少肝毒性風

險。試驗3011中，排除基礎ALT和AST > 2.5倍正常值上限[ULN]、膽紅素大於1.5倍正常值上限[ULN]或具有活性或有症狀的病毒性肝炎或慢性肝病的患者；繼發於肝功能異常的腹水或出血異常。研究1中，排除未發生肝轉移且具基礎ALT和AST ≥ 2.5倍正常值上限[ULN]的患者，和發生肝轉移且具基礎ALT和AST > 5倍正常值上限[ULN]的患者。研究2中，具肝轉移的患者並不符合資格，並排除基礎ALT和AST ≥ 2.5倍正常值上限[ULN]的患者。對參加臨床試驗發生肝功能檢測異常的患者進行有效的管理，需中止治療並只有在肝功能檢測回到患者基礎值後才能再次治療【參見用法用量】。具ALT或AST升高 > 20倍正常值上限[ULN]的患者不再接受治療。此種患者再次治療的安全性為未知。尚未了解肝毒性的機制。

6.2 上市後的使用經驗

在ZYTIGA®的核准後使用期間，曾發現下列的新增不良反應。由於這些反應乃是由非特定大小的族群主動通報而得，因此並不一定能確切估算其發生頻率或確立其與

使用藥物的因果關係。

呼吸道、胸腔及縱膈疾病：非感染性肺炎。

骨骼肌及結締組織疾病：肌肉病變（包含橫紋肌溶解症）。

肝膽疾病：猛爆性肝炎，包含急性肝衰竭及死亡。

7 藥物交互作用

7.1 會抑制或誘導 CYP3A4 酵素之作用的藥物

根據體外試驗的資料，ZYTIGA® 乃是一種 CYP3A4 的作用受質。

一項特別設計的藥物交互作用試驗顯示，合併投予 rifampin（一種強效的 CYP3A4 誘導劑）會使 abiraterone 的暴露量降低 55%。在使用 ZYTIGA® 治療期間應避免併用強效的 CYP3A4 誘導劑。如果必須合併投予強效的 CYP3A4 誘導劑，應提高 ZYTIGA® 的投藥頻率【參見用法用量 (2.3) 及臨床藥理學 (11.2)】。

一項特別設計的藥物交互作用試驗顯示，合併投予 ketoconazole（一種強效的 CYP3A4 抑制劑）並不會對 abiraterone 的藥物動力學造成任何具臨床意義的影響【參見臨床藥理學 (11.2)】。

7.2 Abiraterone 對藥物代謝酶的影響

ZYTIGA® 是肝臟藥物代謝酶 CYP2D6 及 CYP2C8 的抑制劑。一項 CYP2D6 藥物-藥物交互作用試驗顯示，將 dextromethorphan (CYP2D6 的作用受質) 與每日 1,000 毫克的 abiraterone acetate 及每日兩次 5 毫克的 prednisone 合併投予時，dextromethorphan 的 C_{max} 與 AUC 會分別升高 2.8 倍與 2.9 倍。應避免將 abiraterone acetate 與治療指數狹窄的 CYP2D6 受質 (如 thioridazine) 合併投予。如果無法使用替代藥物，則應謹慎從事，並考慮降低所併用之 CYP2D6 受質藥物的劑量【參見臨床藥理學 (11.2)】。

在一個針對健康受試者所進行的 CYP2C8 藥物-藥物交互作用的試驗中，當

pioglitazone (CYP2C8 受質) 與單一劑量 1,000 mg 的 abiraterone acetate 併用時，pioglitazone 的 AUC 會上升 46%。因此，當 ZYTIGA® 與治療指數狹窄的 CYP2C8 受質併用時，需密切監測其毒性症狀。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

懷孕用藥分級：X 級【參見禁忌 (4.1)】。

根據其作用機制與動物試驗的發現，對孕婦投予 ZYTIGA® 會造成胎兒傷害。雖然目前並無適當且控制良好的對於孕婦使用 ZYTIGA® 的研究，且 ZYTIGA® 也不適用於女性，但還是應謹記，母親使用 CYP17 抑制劑可能會影響胎兒的發育。以懷孕大鼠所進行的試驗顯示，在較患者人體建議劑量低的暴露量下，abiraterone acetate 即會造成發育毒性。ZYTIGA® 禁用於已懷孕或可能在使用本藥期間懷孕的婦女。如果患者

在懷孕期間使用本藥，或在使用本藥期間懷孕，應告知患者胎兒可能面臨的風險，以及可能流產的風險。應囑咐具生育能力的婦女，在使用 ZYTIGA® 治療期間應避免懷孕。

一項以大鼠所進行的胚胎-胎兒發育毒性研究顯示，在器官發生期間（懷孕第 6-17 天）口服投予 10、30 或 100 毫克/公斤/日的劑量之後，abiraterone acetate 會造成發育毒性。相關的發現包括在 ≥ 10 毫克/公斤/日之劑量下所發生的胚胎胎兒死亡（著床後流產、再吸收增加與活胎數減少）、胎兒發育延遲（骨骼影響）與泌尿生殖道影響（雙側輸尿管擴張），在 ≥ 30 毫克/公斤/日之劑量下造成的胎兒肛門生殖器距離減小，以及在 100 毫克/公斤/日之劑量下造成胎兒體重減輕。 ≥ 10 毫克/公斤/日的劑量會造成母體毒性。試驗劑量在大鼠體內所達到的全身暴露量（AUC）分別約相當於病患體內 AUC 的 0.03、0.1 與 0.3 倍。

8.2 授乳母親

ZYTIGA®並不適用於婦女。目前並不確知 abiraterone acetate 是否會分泌進入人類的乳汁。由於許多藥物都會分泌進入人類的乳汁，且餵哺母乳的嬰兒可能會因接觸 ZYTIGA®而發生嚴重的不良反應，因此，應衡量藥物對母親的重要性，然後據以決定是要停止餵哺母乳還是停止用藥。

8.3 兒童之使用

ZYTIGA®用於兒童病患的安全性及有效性尚未確立。

8.4 老年人之使用

在第3期試驗的接受 ZYTIGA®治療的總病人數中，有73%的患者為65歲(含)以上，並有30%為75歲(含)以上。在這些老年病患與較年輕的病患之間，並未發現任何安全性或有效性方面的整體性差異。在其它見於報告的臨床經驗中也未發現老年病患與較年輕之病患的治療反應有任何差異，但不能排除某些老年病患對藥物反應較為敏感。

8.5 肝功能不全的患者

曾針對治療前併有輕度 (N=8) 或中度 (N=8) 肝功能不全 (Child-Pugh 分級分別為 A 級和 B 級) 的受試者與 8 名肝功能正常的健康對照受試者評估 abiraterone 的藥物動力學。對治療前併有輕度和中度肝功能不全的受試者口服投予單劑 1,000 毫克的 ZYTIGA[®] 之後，和肝功能正常的受試者相比較，abiraterone 的全身暴露量 (AUC) 會分別升高約 1.1 倍及 3.6 倍。

在另一項試驗中，曾針對治療前併有重度肝功能不全 (Child-Pugh Class C) 的受試者 (N=8) 與 8 名肝功能正常的健康對照受試者評估 abiraterone 的藥物動力學。治療前併有重度肝功能不全的受試者，和肝功能正常的受試者相比較，abiraterone 的全身暴露量 (AUC) 會升高約 7 倍，游離藥物比例會升高 2 倍。

對治療前併有輕度肝功能不全的患者，並不須調整劑量。對治療前併有中度肝功能不全 (Child-Pugh Class B) 的患者，應將 ZYTIGA[®] 的建議劑量降低至 250 毫克每

日一次。對治療前併有重度肝功能不全 (Child-Pugh Class C) 的患者，請不要使用 ZYTIGA[®]。治療前併有中度肝功能不全的患者如果出現 ALT 或 AST 升高 > 5 倍 ULN，或總膽紅素升高 > 3 倍 ULN 的現象，則應停止使用 ZYTIGA[®] 治療【參見用法用量 (2.1) 及臨床藥理學 (11.2)】。

對在治療期間發生肝臟毒性反應的患者，應中斷治療，並可能須調整劑量【參見用法用量 (2.2)、警語和注意事項 (5.3) 及臨床藥理學 (11.2)】。

8.6 肾功能不全的患者

在一項特別設計的肾功能不全試驗中，肾功能正常的受試者 (N=8) 與接受血液透析治療的末期腎病 (ESRD) 患者 (N=8) 在口服投予單劑 1,000 毫克的 ZYTIGA[®] 之後，所呈現的平均 PK 參數大致相當。對肾功能不全的患者，並不須調整劑量【參見用法用量 (2.1) 及臨床藥理學 (11.2)】。

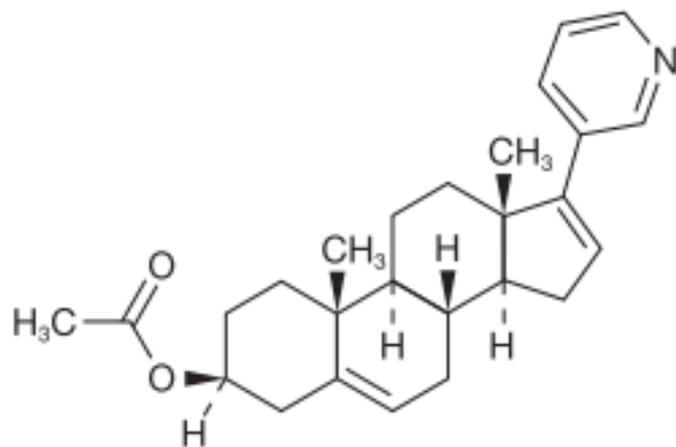
9 過量

人類使用 ZYTIGA® 過量的經驗相當有限。

目前並無任何特定的解毒劑。如果使用過量時，應立即停用 ZYTIGA®，並採取一般性的支持措施，包括監視是否出現心律不整及心臟衰竭的現象，以及評估肝功能。

10 性狀說明

ZYTIGA® 的活性成分 abiraterone acetate 乃是 abiraterone 的乙醯酯 (acetyl ester) 化合物。Abiraterone 是一種 CYP17 (17 α -hydroxylase/C17,20-lyase) 的抑制劑。每顆 ZYTIGA® 錠劑含有 250 毫克的 abiraterone acetate。Abiraterone acetate 的化學名為 (3 β)-17-(3-pyridinyl)androsta-5,16-dien-3-yl acetate，其結構為：



Abiraterone acetate 為白色至灰白色且不具吸濕性的晶狀粉末。其分子式為 $C_{26}H_{33}NO_2$ ，其分子量為 391.55。Abiraterone acetate 是一種親脂性化合物，其油水分配係數為 5.12 (Log P)，且幾不溶於水。其芳香氮 (aromatic nitrogen) 的 pKa 為 5.19。

錠劑中的非活性成分包括膠態二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、單水乳糖、硬脂酸鎂、微晶纖維素、povidone、以及十二烷基硫酸鈉。

11 臨床藥理學

11.1 作用機制

Abiraterone acetate (ZYTIGA®) 在體內會轉化成 abiraterone，這是一種雄性素合成的抑制劑，它會抑制 17 α 羥化酶/C17,20 裂解酶 (17 α -hydroxylase/C17,20-lyase : CYP17) 的作用。此酵素表現於睪丸、腎上腺及前列腺腫瘤組織，並且是雄性素合成作用不可或缺的酵素。

CYP17 會催化兩個連續反應：1) pregnenolone 與 progesterone 會透過 17 α 羥化酶的作用轉化成其 17 α 羥基衍生物，2) 然後透過 C17,20 裂解酶的作用分別形成 dehydroepiandrosterone (DHEA) 與 androstenedione。DHEA 與 androstenedione 皆為雄性素，並且是睪固酮的前驅物。CYP17 被 abiraterone 抑制後也會導致腎上腺的礦物皮質激素生成量增加【參見警語和注意事項 (5.1)】。

雄性素敏感性前列腺癌對可降低雄性素含量的療法具有治療反應。雄性素去除療法

(如使用 GnRH 促進劑治療或切除睪丸)可降低睪丸的雄性素生成量，但無法影響腎上腺或腫瘤中的雄性素生成量。

在參與以安慰劑為對照組之第 3 期臨床試驗的患者中，ZYTIGA® 可降低睪固酮及其它雄性素的血中濃度。並不須監測 ZYTIGA® 對血中睪固酮濃度的影響。

或可觀察血中前列腺特異性抗原 (PSA) 濃度的變化，但其與個別病患之臨床效益的關聯性目前尚未證實。

11.2 藥物動力學

曾針對健康受試者與轉移性去勢抗性前列腺癌 (CRPC) 患者研究過投予 abiraterone acetate 之後的 abiraterone 與 abiraterone acetate 的藥物動力學。Abiraterone acetate 在體內會轉化成 abiraterone。在臨床研究中，有 > 99% 之分析樣本中的 abiraterone acetate 血中濃度都低於可檢測的濃度 (< 0.2 ng/mL)。

吸收

對轉移性 CRPC 患者口服投予 abiraterone acetate 之後，達到 abiraterone 之最高血中濃度的中位時間為 2 小時。在穩定狀態下可觀察到 abiraterone 蓄積的現象，暴露量（穩定狀態 AUC）要比投予單劑 1,000 毫克的 abiraterone acetate 時高出 2 倍。

對轉移性 CRPC 患者投予每日 1,000 毫克的劑量之後，達穩定狀態時的 C_{max} 值（平均值 \pm SD）為 226 ± 178 ng/mL，AUC 值為 993 ± 639 ng \cdot hr/mL。在 250 毫克至 1,000 毫克的劑量範圍內，並未發現任何明顯偏離劑量比例關係的現象。不過，當劑量自 1,000 毫克加倍至 2,000 毫克時，暴露量並未明顯升高（平均 AUC 升高 8%）。

將 abiraterone acetate 與食物併服時，abiraterone 的全身暴露量會升高。在健康受試者中，將單一劑量 abiraterone acetate 與低脂食物（7% 脂肪，300 卡）併服時，abiraterone 的 C_{max} 與 $AUC_{0-\infty}$ 會分別升高約 7 倍及 5 倍，將單一劑量 abiraterone acetate 與高脂食物（57% 脂肪，825 卡）併服與禁食一夜狀態進行比較，則會分別升

高約 17 倍與 10 倍。單一劑量 abiraterone acetate 在中脂食物 (25% 脂肪, 491 卡) 飯後 2 小時或飯前 1 小時服用與禁食一夜狀態進行比較, abiraterone $AUC_{0-\infty}$ 大約分別升高 7 倍或 1.6 倍。

對轉移性 CRPC 患者給予重複劑量 abiraterone acetate, 與併服低脂食物 7 天的 abiraterone 全身暴露量是相似的。若併服高脂食物 7 天與餐後至少 2 小時或餐前至少 1 小時才服用達 7 天進行比較, abiraterone 全身暴露量大約增加 2 倍。

在食物的內容及組成都在正常變動範圍內的情況下, 將 ZYTIGA® 隨餐服用可能會導致暴露量升高並出現大幅度的波動。因此, 在服用 ZYTIGA® 前應至少 2 小時不可進食, 服用 ZYTIGA® 後亦應至少 1 小時不可進食。本錠劑應整顆以水送服【參見用法用量 (2.1)】。

分佈及蛋白質結合作用

Abiraterone 會與人類的血漿蛋白質 (白蛋白與 α_1 酸性糖蛋白) 高度結合 (> 99%)。

其擬似穩定狀態分佈體積(平均值 ± SD) 為 19,669 ± 13,358 升。體內研究顯示，在臨床相關濃度下，abiraterone acetate 與 abiraterone 都不是 P-醣蛋白 (P-gp) 受質，且 abiraterone acetate 乃是一種 P-gp 抑制劑。

代謝

口服投予膠囊劑型的 ¹⁴C-abiraterone acetate 之後，abiraterone acetate 會水解成 abiraterone (活性代謝物)。這種轉化可能是透過解酯酶的作用 (尚未確認是哪些解酯酶)，而非由 CYP 所媒介。Abiraterone 在人類血漿中的兩個主要循環代謝物為 abiraterone sulphate (非活性) 與 N-oxide abiraterone sulphate (非活性)，各佔暴露量的 43% 左右。和形成 N-oxide abiraterone sulphate 有關的酵素為 CYP3A4 與 SULT2A1，而 SULT2A1 也涉及 abiraterone sulphate 的形成。

排除

在轉移性 CRPC 患者中，血漿中之 abiraterone 的平均最終半衰期 (平均值 ± SD)

為 12 ± 5 小時。口服投予 ^{14}C -abiraterone acetate 之後，約有 88% 的放射活性劑量在糞便中檢出，約有 5% 在尿液中檢出。在糞便中檢出的主要組成為未改變形態的 abiraterone acetate 與 abiraterone (分別約為投予劑量的 55% 與 22%)。

肝功能不全的患者

曾針對治療前併有輕度 (N=8) 或中度 (N=8) 肝功能不全 (Child-Pugh 分級分別為 A 級和 B 級) 的受試者與 8 名肝功能正常的健康對照受試者評估 abiraterone 的藥物動力學。對治療前併有輕度和中度肝功能不全的受試者於空腹狀態下口服投予單劑 1,000 毫克的劑量之後，abiraterone 的全身暴露量會分別升高約 1.1 倍及 3.6 倍。在輕度肝功能不全的受試者中，abiraterone 的平均半衰期會延長至 18 小時左右，在中度肝功能不全的受試者中則會延長至 19 小時左右。

在另一項試驗中，曾針對治療前併有重度肝功能不全 (Child-Pugh Class C) 的受試者 (N=8) 與 8 名肝功能正常的健康對照受試者評估 abiraterone 的藥物動力學。治療

前併有重度肝功能不全的受試者，和肝功能正常的受試者相比較，abiraterone 的全身暴露量 (AUC) 會升高約 7 倍。另外也發現，和肝功能正常組相比較，重度肝功能不全組中的平均蛋白結合率有較低的現象，重度肝功能不全患者中的游離藥物比例也因而升高了 2 倍【參見用法用量 (2.2) 及特殊族群之使用 (8.5)】。

腎功能不全的患者

曾針對定期接受血液透析治療的末期腎病 (ESRD) 患者 (N=8) 與條件相當但腎功能正常的對照受試者 (N=8) 評估 abiraterone 的藥物動力學。這項試驗的 ESRD 病患組係於洗腎結束 1 小時後空腹投予單劑 1,000 毫克的 ZYTIGA®，並於投藥後 96 小時期間採集血液樣本，用以進行藥物動力學分析。在接受洗腎治療的末期腎病患者中，口服單劑 1,000 毫克的劑量之後，和腎功能正常的受試者相比較，abiraterone 的全身暴露量並未出現升高的現象【參見特殊族群之使用 (8.6)】。

藥物交互作用

以人類肝臟微粒體所進行的體外研究顯示，abiraterone 有可能抑制 CYP1A2、CYP2D6 與 CYP2C8，而在某種程度上也會抑制 CYP2C9、CYP2C19 及 CYP3A4/5。一項體內藥物-藥物交互作用試驗顯示，將 dextromethorphan (CYP2D6 的作用受質) 30 毫克和每日 1,000 毫克的 abiraterone acetate (加每日兩次 prednisone 5 毫克) 合併投予時，dextromethorphan 的 C_{max} 與 AUC 會分別升高 2.8 倍及 2.9 倍。Dextrorphan (dextromethorphan 的活性代謝物) 的 AUC 也會升高約 1.3 倍【參見藥物交互作用 (7.2)】。

在一項評估 abiraterone acetate 每日 1,000 毫克 (加每日兩次 prednisone 5 毫克) 對單劑 100 毫克 theophylline (CYP1A2 的作用受質) 之影響的研究中，並未發現 theophylline 的全身暴露量有任何升高的現象。

體外研究顯示，abiraterone 是一種 CYP3A4 的作用受質。在一項臨床藥物動力學交互作用研究中，對健康受試者先投予強效的 CYP3A4 誘導劑 (rifampin，連續 6 天每

天投予 600 毫克) 再投予單劑 1,000 毫克的 abiraterone acetate 之後，abiraterone 的平均血中 AUC_∞ 降低了 55%【參見藥物交互作用 (7.1)】。

在另一項針對健康受試者所進行的臨床藥物動力學交互作用研究中，合併投予 ketoconazole (一種強效的 CYP3A4 抑制劑) 並未對 abiraterone 的藥物動力學造成任何具臨床意義的影響【參見藥物交互作用 (7.1)】。

在一個針對健康受試者所進行的 CYP2C8 藥物 - 藥物交互作用的試驗中，當 pioglitazone (CYP2C8 受質) 與單一劑量 1,000 mg 的 abiraterone acetate 併用，pioglitazone 的 AUC 會上升 46%【參見藥物交互作用 (7.2)】。

在體外試驗中顯示，abiraterone 及其主要代謝物會抑制 OATP1B1 (hepatic uptake transporter)。沒有相關的臨床資料來證實此種運輸蛋白為基礎的交互作用。

11.3 QT 間期延長

在一項多中心、開放性、單一研究組試驗中，共有 33 位轉移性 CRPC 患者接受每日

一次口服 ZYTIGA® 1,000 毫克 (於進食前至少 1 小時或進食後至少 2 小時服藥) 合併每日兩次口服 prednisone 5 毫克的治療。最長持續至第 2 治療週期第 2 天的評估結果顯示，和基礎值相比較，QTc 間期並未出現任何大幅度的變化 (亦即 > 20 毫秒)。不過，由於研究設計的限制，並無法排除 QTc 間期因使用 abiraterone acetate 而出現小幅增加 (亦即 < 10 毫秒)。

12 非臨床毒理學

12.1 致癌性、致突變性及生育力損害

在一項在大鼠進行的兩年致癌性試驗中，對雄性大鼠口服投予 5、15 及 50 毫克/公斤/日的 abiraterone acetate，另對雌性大鼠口服投予 15、50 及 150 毫克/公斤/日的 abiraterone acetate。在所有的試驗劑量下，abiraterone acetate 都會升高睪丸間質細胞腺瘤與間質細胞癌 (interstitial cell adenoma and carcinoma) 的綜合發生率，這項發現和 abiraterone 的藥理作用有關。一般認為大鼠要比人類容易發生睪丸間

質細胞腫瘤。以AUC為比較基礎，在不超過人類臨床暴露量AUC之0.8倍的暴露量下，abiraterone acetate對雌性大鼠並不具致癌性。在一項以基因轉殖(Tg.rasH2)小鼠所進行的6個月研究中，abiraterone acetate並未出現致癌性。

Abiraterone acetate與abiraterone在細菌突變(Ames)分析中皆未引發突變反應，在以初代人類淋巴細胞所進行的體外細胞遺傳分析及活體大鼠微核分析中也未造成染色體變異。

根據動物研究的發現，ZYTIGA®可能會損害人類的生殖功能與生育力。在雄性大鼠(13週與26週研究)及猴子(39週研究)所進行的重複劑量毒性試驗顯示，大鼠在 ≥ 50 毫克/公斤/日的劑量下，猴子在 ≥ 250 毫克/公斤/日的劑量下，生殖系統器官會出現萎縮、無精蟲/精蟲量過低以及細胞增生的現象，這些現象都和abiraterone的抗雄性素藥理作用相符合【參見非臨床毒理學(12.2)】。在大鼠中所觀察到的這些影響係出現於與人類相當的全身暴露量下，在猴子中所觀察到的影響係出現於約為人

類AUC之0.6倍的暴露量下。

在以大鼠進行的生育力試驗中，在連續4週投予 ≥ 30 毫克/公斤/日之劑量的公鼠中觀察到生殖系統器官重量減輕、精蟲數減少、精蟲活動力降低、精蟲形態改變、以及生育力降低的現象。未投藥的母鼠與投予30毫克/公斤/日之abiraterone acetate的公鼠交配會導致黃體數量、著床數與活胎數減少，以及著床前流產的發生率升高。對公大鼠的影響在最後一次投予abiraterone acetate的16週後可恢復正常。對於雌鼠，在連續2週（到懷孕第7天）投予 ≥ 30 毫克/公斤/日之劑量，發情週期不規則或延長及著床前流產（300毫克/公斤/日）的發生率有升高的現象。投予abiraterone acetate的雌性大鼠在交配能力、生育力及仔鼠相關參數方面皆無任何差異。對雌性大鼠的影響在最後一次投予abiraterone acetate的4週後可恢復正常。以體表面積為比較基礎，對大鼠投予30毫克/公斤/日的劑量約相當於人類建議劑量（1,000毫克/日）的0.3倍。

12.2 動物毒理學及(或)藥理學

在為期 13 週與 26 週的大鼠研究及為期 13 週與 39 週的猴子研究中發現，在暴露量約相當於人類臨床暴露量之一半的劑量下(以 AUC 為比較基礎)，動物體內循環的睪固酮濃度會降低。因此，雄性與雌性動物的生殖系統、腎上腺、肝臟、腦下垂體(僅見於大鼠)、以及雄性動物的乳腺可觀察到器官重量減輕及出現毒性反應的現象。這些生殖器官方面的變化都和 abiraterone acetate 的抗雄性素藥理作用相符合。在 26 週的大鼠研究中，從 ≥ 50 毫克/公斤/日的劑量(以 AUC 為比較基礎，和人類的臨床暴露量相當)開始，白內障的發生率即有與劑量成正比的升高現象。在 39 週的猴子研究中，在較高的劑量下(以 AUC 為比較基礎，相當於臨床暴露量的 2 倍)並未發現任何白內障病例。所有其它與 abiraterone acetate 有關的毒性反應在停藥後 4 週都具可恢復或部分可恢復性。

13 臨床研究

對荷爾蒙敏感性轉移前列腺癌 (mHSPC) 和以雄性素去除療法治療後出現惡化現象之去勢抗性轉移性前列腺癌 (mCRPC) 患者使用 ZYTIGA® 治療的療效與安全性已在三項隨機、安慰劑對照性、多中心第 3 期臨床試驗中獲得證實。研究 3011 納入新診斷 (隨機分配後 3 個月內) 的荷爾蒙敏感性轉移前列腺癌 (mHSPC) 且具高風險預後因子的患者。高風險預後定義為在以下 3 個風險因子中至少具有 2 個：(1) 格里森分數 (Gleason score) ≥ 8 ；(2) 骨骼掃描出現 3 個或更多個病灶；(3) 出現可測量的內臟轉移 (排除淋巴結疾病)。在活性組中為標準照護治療，雄性素去除療法 (ADT) (LHRH 類似物或睪丸切除術) 之外，給予每日一次 ZYTIGA® 1,000 毫克，合併每日一次低劑量 prednisone 5 毫克。控制組的患者接受雄性素去除療法 (ADT) 和 ZYTIGA® 及 prednisone 的安慰劑。先前曾使用 ketoconazole 治療前列腺癌及有腎上腺或腦下垂體疾病之病史的患者都被排除於研究 1 及研究 2 試驗之外。在臨床試驗期間，不可與 spironolactone 併用。

研究 3011：

新診斷具高風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌 (mHSPC)

在研究 3011 中，參加患者的中位數年齡為 67 歲 (n=1199)。以 ZYTIGA® 治療的患者人數 (依種族分群) 為白種人 832 (69.4%)、亞洲人 246 (20.5%)、黑人或非裔美國人 25 (2.1%)、其它 80 (6.7%)、未知/未報告 13 (1.1%) 和美洲印第安人或阿拉斯加原住民 3 (0.3%)。97% 患者的 ECOG 活動能力狀態評分為 0 或 1。排除具已知的腦轉移、無法控制的高血壓、顯著心臟疾病、或 NYHA 第 II-IV 級心臟衰竭的患者。排除曾先以藥物治療、放射療法或手術治療轉移前列腺癌的患者，除了以最多 3 個月的雄性素去除療法 (ADT) 或 1 個姑息性放射療程或以手術療程治療由轉移性疾病引起的症狀。共同主要的療效終點指標為整體存活率 (OS) 和 X 光影像無惡化存活時間 (rPFS)。在治療和安慰劑組以簡式疼痛量表短版 (BPI-SF) 測量的基礎疼痛分數中位數皆為 2.0。除了評估共同主要的終點指標，也利用骨骼相關事件 (SRE) 的時間、前

列腺癌後續治療的時間、開始化學治療的時間、疼痛惡化的時間、和 PSA 惡化的時間評估效益。

持續治療直到疾病惡化、同意中止、出現無法接受的毒性反應、或死亡。

X 光影像無惡化存活時間定義為自隨機分配至發生 X 光影像惡化或任何原因死亡的時間。X 光影像惡化包括骨骼掃描發現惡化（根據修正後 PCWG2），或電腦斷層（CT）或核磁共振（MRI）發現的軟組織病灶惡化（根據 RECIST 1.1）。

治療組間發現 X 光影像無惡化存活時間（rPFS）有顯著性的不同（表 2 和圖 1）。

表 2：X 光影像無惡化存活時間 – 分層分析：意圖治療族群（研究 PCR3011）

| | AA-P | 安慰劑 |
|---------------|------------------|---------------------|
| 隨機分配的受試者 | 597 | 602 |
| 事件 | 239(40.0%) | 354(58.8%) |
| 設限 (Censored) | 358(60.0%) | 248(41.2%) |
| 時間變數 (月) | | |
| 中位數 (95% CI) | 33.02(29.57, NE) | 14.78(14.69, 18.27) |
| 範圍 | (0.0+, 41.0+) | (0.0+, 40.6+) |

p 值^a < 0.0001

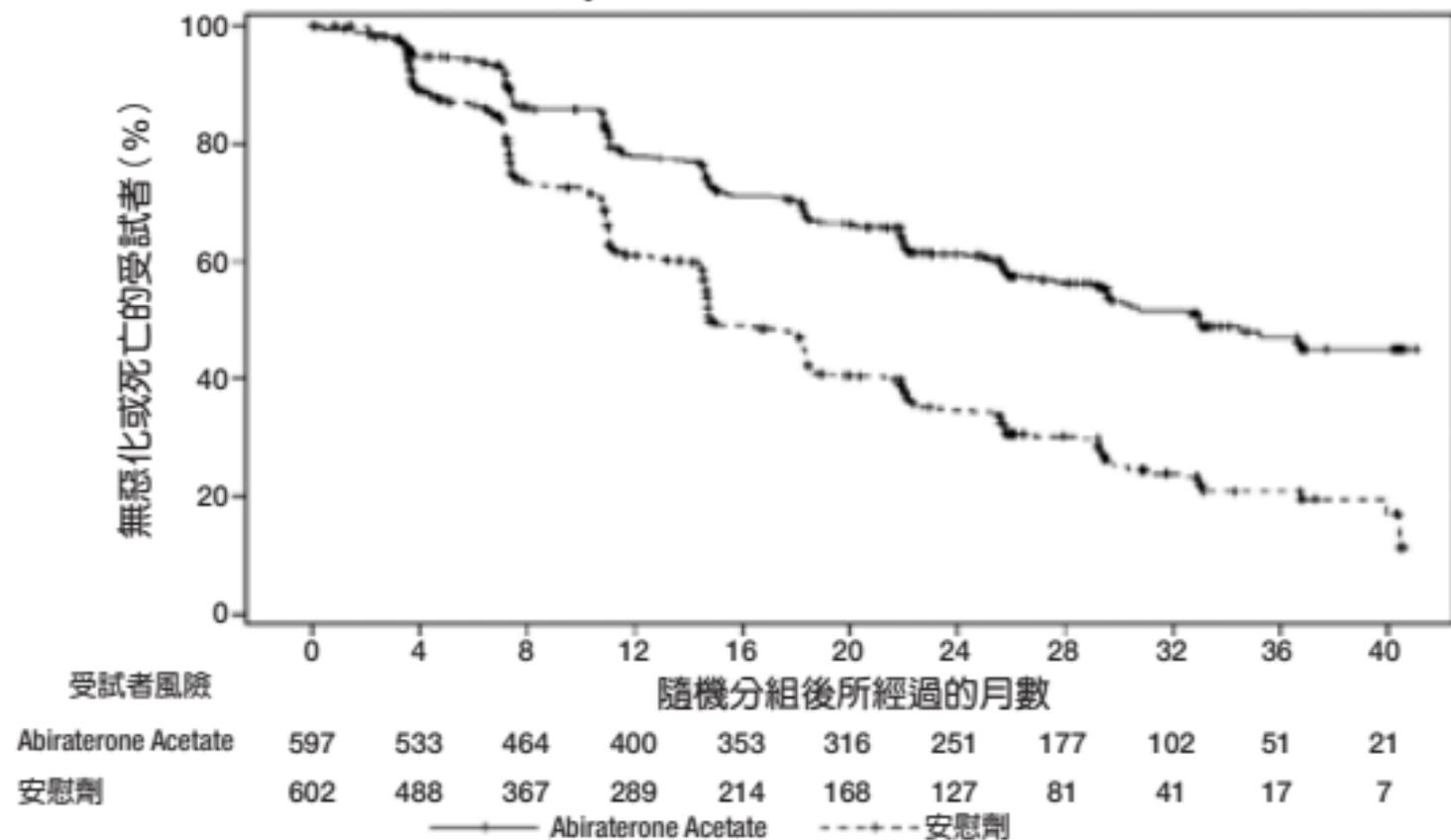
風險比率 (95% CI)^b 0.466 (0.394, 0.550)

註：+ = 設限發現，NE= 無法估計。X 光影像惡化和死亡視為 X 光影像無惡化存活時間 (rPFS) 事件的定義。AA-P= 接受 abiraterone acetate 和 prednisone 的受試者。

^a p 值的評估依據為對數等級檢定法，此檢定法為根據 ECOG 活動能力狀態評分 (0/1 或 2) 和內臟病灶 (無或有) 分層。

^b 風險比率的評估依據為分層的比例風險模型。風險比率 < 1 表示較有利於 AA-P。

圖 1：X 光影像無惡化存活時間的 Kaplan-Meier 曲線：意圖治療族群（研究 PCR3011）



與安慰劑加雄性素去除療法 (ADT) 比較，統計上顯著改善整體存活率 (OS) 有利於 AA-P 加雄性素去除療法 (ADT)，並觀察到死亡風險降低 38% (HR=0.621 ; 95% CI : 0.509, 0.756 ; $p < 0.0001$)，跨過期中分析 1 時整體存活率 [OS] 的預先指定邊界 0.010) (表 3 和圖 2)。

表 3：整體存活率，分層分析；意圖治療族群（研究 PCR3011）

| | AA-P | 安慰劑 |
|---------------|--------------|------------------|
| 隨機分配的受試者 | 597 | 602 |
| 事件 | 169(28.3%) | 237(39.4%) |
| 設限 (Censored) | 428(71.7%) | 365(60.6%) |
| 整體存活率 (月) | | |
| 中位數 (95% CI) | NE (NE, NE) | 34.73(33.05, NE) |
| 範圍 | (0.1, 43.5+) | (1.4+, 43.5+) |

p 值^a < 0.0001

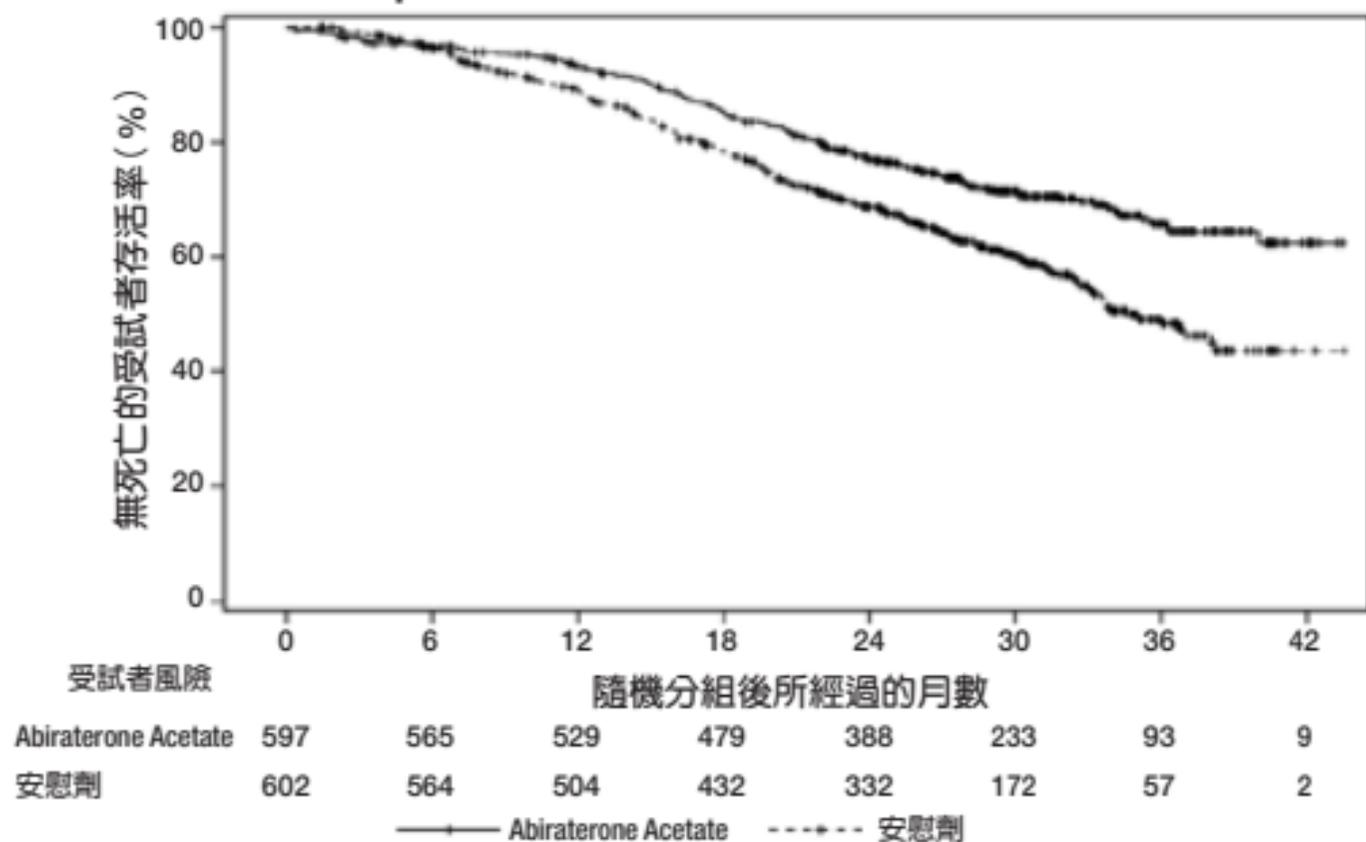
風險比率 (95% CI)^b 0.621 (0.509, 0.756)

註：+ = 設限發現，NE= 無法估計。AA-P= 接受 abiraterone acetate 和 prednisone 的受試者。

^a p 值的評估依據為對數等級檢定法，此檢定法為根據 ECOG 活動能力狀態評分 (0/1 或 2) 和內臟病灶 (無或有) 分層。

^b 風險比率的評估依據為分層的比例風險模型。風險比率 < 1 表示較有利於 AA-P。

圖 2：整體存活率的Kaplan-Meier曲線；意圖治療族群（研究PCR3011）



次族群分析一致性有利於 ZYTIGA® 治療。AA-P 的治療效果在 X 光影像無惡化存活時間 (rPFS) 和整體存活率皆有利於預先指定的次族群，且和整體研究族群一致，除了 ECOG 評分 2 的次族群未發現有利的趨勢，然而小樣本數 (n=40) 對提出任何有意義的結論有所限制。

除了發現改善整體存活率和 X 光影像無惡化存活時間 (rPFS)，在以下所有的前瞻性定義的次要終點指標評估中，證實 ZYTIGA® vs. 安慰劑治療的效益：

骨骼相關事件的時間 (SRE)：降低 30% 骨骼相關事件風險 (HR=0.703；95% CI：[0.539, 0.916]，p=0.0086)。ZYTIGA® 或安慰劑研究組未達到骨骼相關事件的時間中位數。

根據 PCWG2 標準，PSA 惡化的時間：PSA 惡化的時間中位數於接受 ZYTIGA® 的患者為 33.2 個月，於接受安慰劑的患者為 7.4 個月 (HR=0.299；95% CI：[0.255, 0.352]，p < 0.0001)。

後續治療的時間：在期中分析時，接受 ZYTIGA® 的患者尚未達到後續治療的中位數時間，接受安慰劑的患者則為 21.6 個月 (HR=0.415；95% CI：[0.346, 0.497]， $p < 0.0001$)。

開始化學治療的時間：接受 ZYTIGA® 的患者尚未達到開始化學治療的中位數時間，接受安慰劑的患者則為 38.9 個月 (HR=0.443；95% CI：[0.349, 0.561]， $p < 0.0001$)。

疼痛惡化的時間：接受 ZYTIGA® 的患者尚未達到疼痛惡化的中位數時間，接受安慰劑的患者則為 16.6 個月 (HR=0.695；95% CI：[0.583, 0.829]， $p < 0.0001$)。

大部分探測性終點指標有利於 abiraterone acetate 和 prednisone (AA-P) 治療勝過安慰劑。

研究 1：

先前曾接受 docetaxel 化學治療的轉移性 CRPC 患者

共有 1,195 位患者在以 2:1 的比例隨機分組之後，分別接受每日一次口服 ZYTIGA® 1,000 毫克合併每日兩次口服 prednisone 5 毫克的治療 (N=797)，或是接受每日一次安慰劑加每日兩次口服 prednisone 5 毫克的治療 (N=398)。患者在隨機分配進入各研究組後即持續接受治療，直到病情惡化 (定義為 PSA 較患者的基礎值 / 最低值升高 25%，且同時出現計劃書設定的 X 光影像惡化現象及症狀或臨床表現惡化的現象)、開始新的治療、出現無法接受的毒性反應、或是退出研究為止。

在以下的病患人口統計學特性和基礎疾病特性方面，兩個治療組的狀況大致相當。中位年齡為 69 歲 (39-95 歲)，種族分佈情形為 93.3% 白人、3.6% 黑人、1.7% 亞洲人、1.6% 其他種族。在所收錄的患者中，有 89% 的 ECOG 活動能力狀態評分為 0-1，有 45% 的簡式疼痛量表評分為 ≥ 4 (患者所通報的過去 24 小時期間最嚴重的疼痛程度)。有 90% 的患者有骨轉移的現象，有 30% 有侵犯內臟的現象。有 70% 的患者有 X 光影像的證據顯示病情惡化，有 30% 只有 PSA 檢測結果呈現惡化的現象。

有70%的患者先前曾接受一種細胞毒性化學療法的治療，有30%曾接受兩種療法的治療。

在出現552個死亡病例後即進行計劃書預設的期中分析，分析的結果顯示，和安慰劑組的患者相比較，使用ZYTIGA[®]治療之患者中的整體存活率有統計學上明顯的改善（表4與圖3）。在出現775個死亡病例（預計進行最終分析之死亡病例數的97%）時進行更新存活分析。此分析的結果也和期中分析的結果相符（表4）。

表4：研究1中接受ZYTIGA[®]或安慰劑合併Prednisone治療之患者的整體存活率（意圖治療分析）

| | ZYTIGA [®] (N=797) | 安慰劑 (N=398) |
|--------|-----------------------------|-------------|
| 初步存活分析 | | |
| 死亡 (%) | 333(42%) | 219(55%) |

| | | |
|---------------------------|---------------------|------------------|
| 中位存活時間(月)(95% CI) | 14.8(14.1, 15.4) | 10.9(10.2, 12.0) |
| p值 ¹ | < 0.0001 | |
| 風險比率(95% CI) ² | 0.646(0.543, 0.768) | |

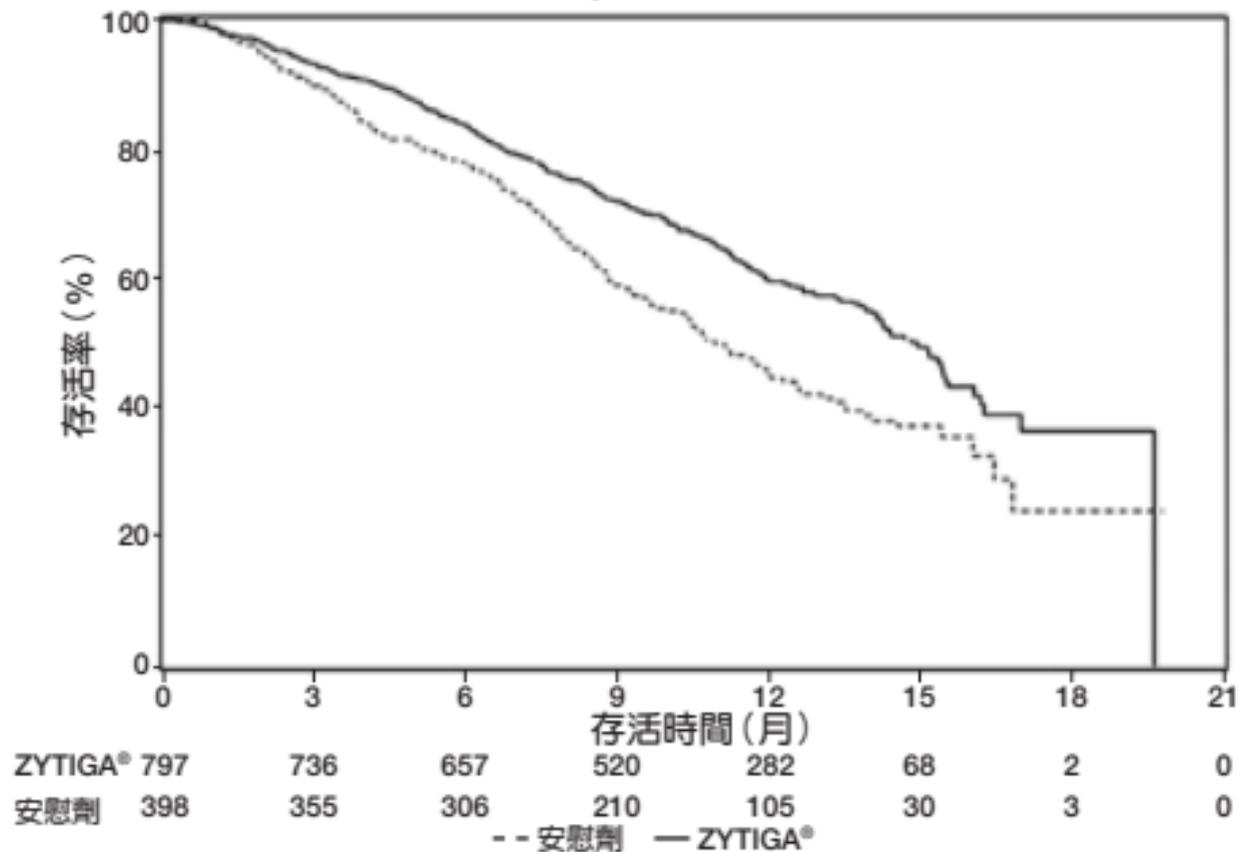
更新存活分析

| | | |
|---------------------------|---------------------|------------------|
| 死亡(%) | 501(63%) | 274(69%) |
| 中位存活時間(月)(95% CI) | 15.8(14.8, 17.0) | 11.2(10.4, 13.1) |
| 風險比率(95% CI) ² | 0.740(0.638, 0.859) | |

¹ P值的評估依據為對數等級檢定法，此檢定法並依 ECOG 活動能力狀態評分(0-1 vs. 2)、疼痛評分(無 vs. 有)、先前曾接受之化學療法的種類數(1 vs. 2)及病情惡化的類型(僅 PSA 檢測結果惡化 vs. X 光影像惡化)進行分層。

² 風險比率的評估依據為分層的比例風險模型。風險比率 < 1 表示較有利於 ZYTIGA®。

圖 3：研究 1 的整體存活率 Kaplan-Meier 曲線（意圖治療分析）



研究 2：

先前未曾接受細胞毒性化學療法治療的轉移性 CRPC 患者

在研究 2 中，1088 位患者以 1:1 的比例隨機分組之後，分別接受每日一次 1,000 毫克之 ZYTIGA® (N=546) 或每日一次安慰劑 (N=542) 的治療。兩組皆合併投予 prednisone 5 毫克每日兩次。患者都持續接受治療至出現 X 光影像或臨床上 (須以細胞毒性化學療法、放射療法或外科手術治療癌症、須長期使用鴉片類藥物控制疼痛症狀、或 ECOG 活動能力狀態衰退至 3 或更嚴重) 的病情惡化現象、出現無法接受的毒性反應、或是退出研究為止。疼痛程度達中度或重度、使用鴉片類藥物控制癌症疼痛症狀、或出現內臟器官轉移現象的患者都被排除於研究之外。

兩個治療組的病人口統計學特性大致相當。中位年齡為 70 歲。使用 ZYTIGA® 治療之患者的種族分佈情形為 95.4% 白人、2.8% 黑人、0.7% 亞洲人、1.1% 其他種族。有 76% 之患者的 ECOG 活動能力狀態評分為 0，有 24% 為 1。主要的療效終點指標

為整體存活時間與X光影像無惡化存活時間 (rPFS)。依據簡式疼痛量表的定義 (過去24小時期間最嚴重的疼痛程度)，有66%之患者的基礎疼痛評分為0-1 (無症狀)，有26%之患者的評分為2-3 (有輕度症狀)。

X光影像無惡化存活的評估係採用連續造影分析法，界定的標準為骨骼掃描發現2處或更多處新的骨骼病灶並經過確認 (前列腺癌工作小組2標準)，及/或發現符合修訂實體腫瘤反應評估標準 (RECIST) 的軟組織病灶惡化現象。利用集中審查的X光影像惡化評估結果來進行rPFS分析。

在出現741個死亡案例 (中位追蹤時間為49個月) 後的計劃最終整體存活率分析顯示ZYTIGA®組患者整體存活率比安慰劑組患者有統計學上顯著改善 (表5與圖4)。65%的ZYTIGA®組患者與78%的安慰劑組患者在試驗終止後繼續接受後續治療以延長轉移性CRPC的整體存活率。有13% ZYTIGA®組患者與44% 安慰劑組患者繼續使用ZYTIGA®作為後續治療。

表5：研究2中接受 ZYTIGA® 或安慰劑合併 Prednisone 治療之患者的整體存活率
(意圖治療分析)

| 整體存活率 | ZYTIGA® (N=546) | 安慰劑 (N=542) |
|----------------------------|----------------------|----------------------|
| 死亡 | 354 (65%) | 387 (71%) |
| 中位存活時間 (月) (95% CI) | 34.7 (32.7, 36.8) | 30.3 (28.7, 33.3) |
| p 值 ¹ | 0.0033 | |
| 風險比率 ² (95% CI) | 0.81 (0.70, 0.93) | |

¹ P 值的評估依據為對數等級檢定法，此檢定法並依 ECOG 活動能力狀態評分 (0 vs. 1)。

² 風險比率的評估依據為分層的比例風險模型。風險比率 < 1 表示較有利於 ZYTIGA®。

在進行預設的 rPFS 分析時，有 150 位 (28%) 使用 ZYTIGA® 治療的患者及 251 位 (46%) 使用安慰劑治療的患者有 X 光影像惡化的現象。兩個治療組的 rPFS 有明顯的差異 (表 6 與圖 5)。

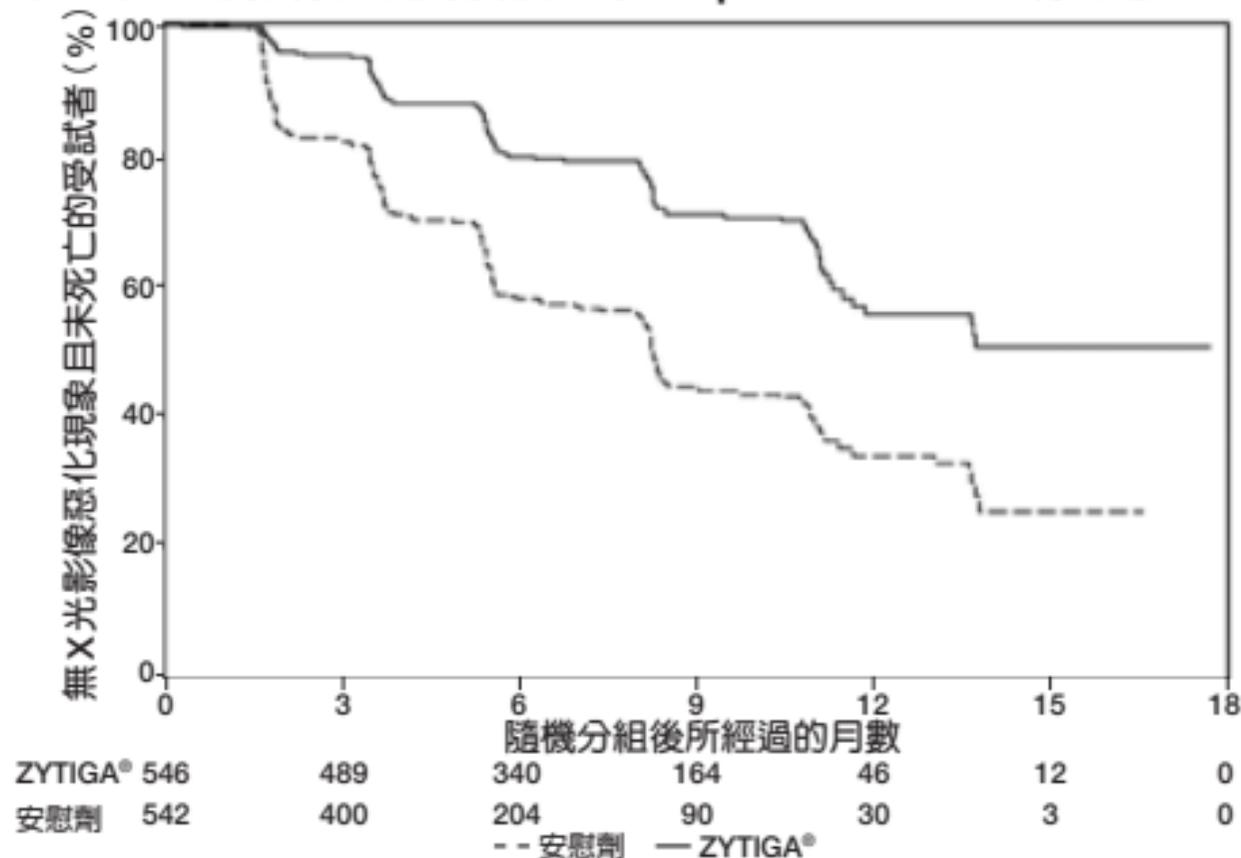
表 6：研究 2 中接受 ZYTIGA® 或安慰劑合併 Prednisone 治療之患者的 X 光影像無惡化存活率 (意圖治療分析)

| X 光影像無惡化存活率 | ZYTIGA® (N=546) | 安慰劑 (N=542) |
|----------------------------|----------------------|-------------------|
| 惡化或死亡 | 150 (28%) | 251 (46%) |
| 中位 rPFS (月) (95% CI) | NR (11.66, NR) | 8.28 (8.12, 8.54) |
| p 值 ¹ | < 0.0001 | |
| 風險比率 ² (95% CI) | 0.425 (0.347, 0.522) | |

NR= 未達到。

- ¹ P 值的評估依據為對數等級檢定法，此檢定法並依 ECOG 活動能力狀態評分 (0 vs. 1)。
- ² 風險比率的評估依據為分層的比例風險模型。風險比率 < 1 表示較有利於 ZYTIGA[®]。

圖 5：研究 2 的 X 光影像無惡化存活率 Kaplan-Meier 曲線（意圖治療分析）



主要的療效分析可由以下的預設終點指標獲得印證。接受 ZYTIGA® 治療之患者開始進行細胞毒性化學治療的中位時間為 25.2 個月，而接受安慰劑治療的患者則為 16.8 個月 (HR=0.580 ; 95% CI : [0.487, 0.691] , p<0.0001)。

接受 ZYTIGA® 治療的患者並未達到使用鴉片類藥物控制前列腺癌疼痛症狀的中位時間，而接受安慰劑治療的患者則為 23.7 個月 (HR=0.686 ; 95% CI : [0.566, 0.833] , p=0.0001)。使用鴉片類藥物之時間方面的結果可由病患通報疼痛症狀惡化的時間延後獲得印證，且較有利於 ZYTIGA® 組。

根據最終整體存活資料顯示 (日期為 2014 年 3 月 31 日)，兩個治療組的患者，風險率為 0.806 (95%CI 為 0.697, 0.931)，接受 ZYTIGA® 治療的患者整體存活期中位數為 34.66 個月，接受安慰劑治療的患者整體存活期中位數為 30.29 個月。

14 包裝規格/貯存與操作

• ZYTIGA® 錠250毫克

白色至灰白色的橢圓形錠劑，且一面刻有“AA250”字樣。

NDC 57894-150-12

120顆錠劑裝於高密度聚乙烯瓶中。

貯存與操作

請貯存於30°C以下。

請置於遠離兒童視線與兒童不及之處。

ZYTIGA® 錠250毫克

根據其作用機制，ZYTIGA®可能會對發育中的胎兒造成傷害。已懷孕或可能懷孕的婦女不可在沒有防護措施（如手套）的情況下碰觸ZYTIGA®錠250毫克【參見特殊族群之使用(8.1)】。

15 病患諮詢須知

- 應告知患者，ZYTIGA® 與 prednisone 或 prednisolone 必須合併使用，且不可在未諮詢醫師的情況下中斷或停止使用任一種藥物。
- 應告知正在使用 GnRH 促進劑治療的患者，在使用 ZYTIGA® 與 prednisone 或 prednisolone 治療的過程中必須繼續維持原來的治療。
- 應告知患者 ZYTIGA® 不應與食物併服，且在服用 ZYTIGA® 前應至少 2 小時不可進食，服用 ZYTIGA® 後也應至少 1 小時不可進食。應囑咐他們此錠劑必須整顆以水送服，請勿壓碎或嚼碎本錠。應告知患者，將 ZYTIGA® 與食物併服會升高其暴露量，並可能因而引發不良反應。
- 應提醒患者，依據醫師的指示，ZYTIGA® 應每天服用一次，prednisone 或 prednisolone 應每天服用兩次。
- 應囑咐患者，如果漏服一次 ZYTIGA® 或 prednisone 或 prednisolone 的每日劑量，

第二天仍應服用正常的劑量。如果漏服每日劑量超過一次，則應請患者向他們的醫師通報。

- 應告知患者常見的 ZYTIGA® 相關副作用，包括周邊水腫、低血鉀、高血壓、肝功能檢驗值升高及尿道感染。
- 應告知患者後續會以抽血檢查的方式監測他們的肝功能。
- 應告知患者 ZYTIGA® 可能會對發育中的胎兒造成傷害；因此，已懷孕或可能懷孕的婦女不可在沒有防護措施（如手套）的情況下碰觸 ZYTIGA® 錠 250 毫克。
- 也應告知患者，目前並不確知 abiraterone 或其代謝物是否會出現於精液中，因此，如果他們要和孕婦進行性行為，一定要使用保險套。如果患者要和具生育能力的婦女進行性行為，一定要使用保險套及另一種有效的避孕方法。在使用 ZYTIGA® 治療期間必須持續採取這些避孕措施，在停止治療後亦應持續避孕一週。

製造廠：Patheon, Inc.

廠址：2100 Syntex Court Mississauga Ontario, L5N 7K9 Canada

包裝廠：Janssen-Cilag S.P.A.

廠址：Via C. Janssen 04100 Borgo S. Michele-Latina, Italy

藥商：嬌生股份有限公司

地址：台北市敦化南路二段319號8樓

電話：0800-211-688

版本：USPI_May2017+EUPI_Nov2017(mHSPC)_v1801

© Johnson & Johnson Taiwan Ltd. 2018

1801

