

(rhino rhea) (3%) 皮膚、皮下組織異常：手足症候群 (hand-foot syndrome)（報告裡稱作掌跖紅斑、掌跖皸裂、palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome）在美國的整體族群（5%）：紅斑（4%）、甲床炎（4%）、皮膚病性（4%）、皸裂性皮膚炎（3%）皮膚炎及皸裂異常、皸裂病癒性（2%）新生成的皸裂面（<1%）精神異常：失眠（9%）神經系統異常：頭昏（7%）、皮膚感覺異常（5%）眼瞼方面異常：眼皮水腫（4%）、結膜炎（2%）血管異常：高血壓（4%）、深部血栓性血管塞（<1%）腎臟及尿道異常：腎衰竭（3%）心臟異常：心跳過速（3%）、充血性心衰竭（1%）肌肉及結締組織異常：下顎疼痛（3%）血液異常：出血（3%）

因治療而出現的主要實驗室檢驗數值異常列於下表。

表 9：AFINITOR 組的發生率高於安慰劑組的實驗室檢驗數值異常發現						
實驗室數值	AFINITOR 10 毫克 / 天 N=274			安慰劑 N=137		
	所有等級	第 3 級	第 4 級	所有等級	第 3 級	第 4 級
%	%	%	%	%	%	%
血液學^a						
血紅素減少	92	12	1	79	5	<1
淋巴球減少	51	16	2	28	5	0
血小板減少	23	1	0	2	0	<1
嗜中性白血球 減少	14	0	<1	4	0	0
臨床化學						
膽固醇增加	77	4	0	35	0	0
三酸甘油酯 增加	73	<1	0	34	0	0
血糖增加	57	15	<1	25	1	0
肌酸酐增加	50	1	0	34	0	0
尿酸酸減少	37	6	0	8	0	0
天門冬氨酸轉 胺酶 (AST) 增加	25	<1	<1	7	0	0
丙氨酸轉胺酶 (ALT) 增加	21	1	0	4	0	0
膽紅素增加	3	<1	<1	2	0	0
CTCAE 版本 3.0						
反映出貧血、白血球減少症、淋巴球減少症、嗜中性白血球減少症及血小板減少症 (collectively as pancytopenia) 等不良反应發生率較低。						

藥物交互作用

Everolimus 是 CYP3A4 的受質之一，也是多量藥物流出幫浦 P-糖蛋白 (P-gp) 的受質與底物抑制劑。體外實驗顯示 everolimus 是 CYP3A4 的競爭型抑制劑，同時也是 CYP2D6 的競爭型抑制劑。

可能增加血中 everolimus 濃度的藥物

CYP3A4 及 P-gp 抑制劑：

健康受試者併用 AFINITOR 與下列藥物併用時，everolimus 的藥學量顯著增加：**ketoconazole**（一種 CYP3A4 與 P-gp 的強效抑制劑）、**C_{max}** 與 **AUC** 分別增加 3.9 和 15 倍。

erythromycin（一種 CYP3A4 與 P-gp 的中效抑制劑）、**C_{max}** 與 **AUC** 分別增加 2.0 和 4.4 倍。

verapamil（一種 CYP3A4 與 P-gp 的中效抑制劑）、**C_{max}** 與 **AUC** 分別增加 2.3 和 3.5 倍。

應避免與 CYP3A4 或 P-gp 的強效抑制劑併用（請參見*無聲語及注意事項*）。

當併用中 CYP3A4 或 P-gp 抑制劑時宜小心。如果無法給予其他替代藥物，應繼續服用 AFINITOR 劑量。（請參見*用法用量*）

可能降低 everolimus 血中濃度的藥物

CYP3A4 誘導劑：與健康受試者併用 AFINITOR 比較，健康受試者併用 AFINITOR 及 rifampicin (CYP3A4 強效誘導劑)、everolimus 之 **AUC** 與 **AUC₀₋₁₂** 分別降低了 63% 及 58%。如果無法給予其他替代藥物，必須與強效 CYP3A4 誘導劑（如 dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、phenobarbital）或 P-gp 誘導劑併用時，宜調升 AFINITOR 劑量。聖約翰草可能會不預期的降低 everolimus 藥學量，應避免使用。（請參見*用法用量*）

可能因 everolimus 造成血漿濃度改變的藥物

針對健康受試者所進行的試驗顯示 AFINITOR 與 HMGC-CoA 還原酶抑制劑 atorvastatin (CYP3A4 的受質) 與 pravastatin (非 CYP3A4 的受質) 間並無顯著臨床藥動交互作用，族群藥學分析也沒有偵測到 simvastatin (CYP3A4 的受質) 對於 AFINITOR 的清除率有任何影響。

對健康受試者所進行的試驗顯示口服併用 midazolam (CYP3A4 的受質) 與 everolimus 會造成 midazolam 的 **C_{max}** 增加 25% 而 **AUC₀₋₁₂** 增加 30%。併用 everolimus 及 exemestane 會使 exemestane 的 **C_{max}** 及 **C₀₋₁₂** 分別增加 45% 及 64%。但是，在這種穩定狀態時（4 週）[estradiol 的體內濃度並無差異。併用 everolimus 及 exemestane 於荷爾蒙受體陽性、HER2 陰性的晚期乳癌患者，exemestane 造成的不良反應並沒有增加。

併用 everolimus 與 octreotide depot 劑型會使 octreotide 血中最低濃度 (**C_{min}**) 約增加 50%。

特殊族群的給藥

懷孕婦女懷孕

風險摘要

依據動物試驗與作用機轉（請參見*臨床藥理學*）AFINITOR 使用於懷孕女性時，會傷害胎兒。

AFINITOR 使用於懷孕女性的個案報告有限。然而，這些報告不足以提供有關先天缺陷或流產的風險資訊。於大鼠器官生成期給予低於每日

臨床建議劑量 10 mg 之人體暴露量的母體暴露量時，everolimus 曾引起胚胎－胎兒毒性（請參見*警告*）。應向懷孕女性告知對於胎兒的風險。

在動物實驗中，oral-plantar erythrodysesthesia syndrome 在美國的整體族群中，重大先天缺陷與流產的估計自然風險分別為臨床認定懷孕之 2.4% 與 15-20%。

懷孕分級：【D】（請參見*無聲語及注意事項*）目前尚未針對懷孕婦女進行足夠且控制良好的 AFINITOR 研究。然而，根據藥物作用機轉，懷孕婦女使用 AFINITOR 可能對胎兒造成傷害。動物實驗中顯示，給予動物母體體量每日 10 毫克之 everolimus 會產生動物胎兒 1-methyl-ethyl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,13,6-dioxo-4-azacyclohept[30,31,0] hexatriacenta-16,24, 26,28-tetraene-2,3,10,14-pentaoene。分子結構為 C₄₂H₅₈N₄O₄，分子量 958.2，結構式為：

動物試驗結果在動物生殖研究中，雌性大鼠於交配前及胚胎器官發生期口服 everolimus 會誘發胚胎毒性，包括胚胎吸收率增加、胚胎著床前及後流產、活胎數目減少、畸形（例如胸裂）及骨骼發育遲滯。這些結果並未伴隨大鼠母體毒性。在接受建議劑量每日 10mg 的 (AUC_{0-24h}) 約 4% 的劑量會產生胚胎毒性。兔子實驗中，胚胎毒性主要為胚胎吸收率增加，發生於接受 1.6 倍人體表面積計算之口服建議劑量時。這些結果伴隨兔母體毒性。

在一項大鼠產前及產後發展研究中，大鼠於胚胎著床開始施藥至泌乳期間。當給予 0.1mg/kg (0.6mg/m²) 劑量時，生產及泌乳皆無不良反應，也未觀察到母體毒性的徵兆。然而，胎兒體重顯著降低（相較於對照組減低 30%），胎仔存活率也顯著下降（約 5% 死亡或消失）。對下一代小鼠的發展指標（如型發展、動作、學習或是生育力評估），則沒有藥物相關的不良反應。尚未知 everolimus 是否會導致男性和女性病患不孕。然而，已觀察到有月經過期不規則、停經（包括繼發性停經）和相關促黃體激素 (LH) 促發成熟激素 (FSH) 失衡的現象。

根據非臨床發現，接受 AFINITOR 治療可能會影響男性和女性的生育力。尚無足夠有關懷孕婦女使用 AFINITOR 的資料。動物研究顯示有生殖毒性作用（包括胚胎毒性和胎兒毒性（請參見非臨床安全性資料部份）。尚未知對人類的生殖風險。除非對懷孕婦女的潛在益處大於對胎兒的潛在風險時，才能給予懷孕婦女 AFINITOR 治療。不應在併用 AFINITOR 的男性病患試圖生育。

哺乳

目前尚不清楚 everolimus 是否會分泌至人類乳汁中，everolimus 對母乳哺育嬰兒兒乳乳汁分泌的影響。在哺乳乳母身上，everolimus 和/或其代謝物通過乳汁的濃度約為母體血中濃度的 3.5 倍。因為嬰兒還攝取到含有 everolimus 的乳汁可能會有可能是嚴重不良反應，因此建議哺乳婦女在用藥期間及最後一次用藥後兩週內停止哺乳。

具生育能力的女性與男性

AFINITOR 使用於懷孕女性時，會傷害胎兒【請參見*特定族群的給藥*】。應向具生育能力的女性告知，在開始接受 AFINITOR 治療前，應進行有關生育力及家庭計畫選擇之諮詢。

避孕

應向具生育能力的女性患者告知，在使用 AFINITOR 期間與 AFINITOR 治療結束後兩週內，應使用有效的避孕方式【請參見*特定族群的給藥*】。

不孕

女性接受 AFINITOR 的女性患者曾發生月經不規則、繼發性月經閉，以及黃體素 (LH) 與促濾泡成熟激素 (FSH) 升高。依據這些臨床發現與動物試驗之發現，AFINITOR 治療可能會影響女性生育力【請參見*不良反應與副作用試驗*】。**男性**性腺功能試驗的資料，AFINITOR 治療可能會影響男性患者的生育力【請參見*非惡惡性試驗*】。

健康受試者併用 AFINITOR 與下列藥物併用時，everolimus 的藥學量顯著增加：**ketoconazole**（一種 CYP3A4 與 P-gp 的強效抑制劑）、**C_{max}** 與 **AUC** 分別增加 3.9 和 15 倍。

erythromycin（一種 CYP3A4 與 P-gp 的中效抑制劑）、**C_{max}** 與 **AUC** 分別增加 2.0 和 4.4 倍。

verapamil（一種 CYP3A4 與 P-gp 的中效抑制劑）、**C_{max}** 與 **AUC** 分別增加 2.3 和 3.5 倍。

應避免與 CYP3A4 或 P-gp 的強效抑制劑併用（請參見*無聲語及注意事項*）。當併用中 CYP3A4 或 P-gp 抑制劑時宜小心。如果無法給予其他替代藥物，應繼續服用 AFINITOR 劑量。（請參見*用法用量*）

可能降低 everolimus 血中濃度的藥物

CYP3A4 誘導劑：與健康受試者併用 AFINITOR 比較，健康受試者併用 AFINITOR 及 rifampicin (CYP3A4 強效誘導劑)、everolimus 之 **AUC** 與 **AUC₀₋₁₂** 分別降低了 63% 及 58%。如果無法給予其他替代藥物，必須與強效 CYP3A4 誘導劑（如 dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、phenobarbital）或 P-gp 誘導劑併用時，宜調升 AFINITOR 劑量。聖約翰草可能會不預期的降低 everolimus 藥學量，應避免使用。（請參見*用法用量*）

可能因 everolimus 造成血漿濃度改變的藥物

針對健康受試者所進行的試驗顯示 AFINITOR 與 HMGC-CoA 還原酶抑制劑 atorvastatin (CYP3A4 的受質) 與 pravastatin (非 CYP3A4 的受質) 間並無顯著臨床藥動交互作用，族群藥學分析也沒有偵測到 simvastatin (CYP3A4 的受質) 對於 AFINITOR 的清除率有任何影響。

對健康受試者所進行的試驗顯示口服併用 midazolam (CYP3A4 的受質) 與 everolimus 會造成 midazolam 的 **C_{max}** 增加 25% 而 **AUC₀₋₁₂** 增加 30%。併用 everolimus 及 exemestane 會使 exemestane 的 **C_{max}** 及 **C₀₋₁₂** 分別增加 45% 及 64%。但是，在這種穩定狀態時（4 週）[estradiol 的體內濃度並無差異。併用 everolimus 及 exemestane 於荷爾蒙受體陽性、HER2 陰性的晚期乳癌患者，exemestane 造成的不良反應並沒有增加。

併用 everolimus 與 octreotide depot 劑型會使 octreotide 血中最低濃度 (**C_{min}**) 約增加 50%。

特殊族群的給藥

懷孕婦女懷孕

風險摘要

依據動物試驗與作用機轉（請參見*臨床藥理學*）AFINITOR 使用於懷孕女性時，會傷害胎兒。

AFINITOR 使用於懷孕女性的個案報告有限。然而，這些報告不足以提供有關先天缺陷或流產的風險資訊。於大鼠器官生成期給予低於每日

人類暴露量的通號案例有限。曾經給予單劑 70 毫克的劑量，急性毒性現象與 10 毫克的急性毒性現象一致。

藥品敘述

AFINITOR (everolimus)，為選擇性 mTOR 抑制劑，係為－抗腫瘤劑。everolimus 之化學名為 [(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-dihydroxy-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxy cyclohexyl]-1-methyl-ethyl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,13,6-dioxo-4-azacyclohept[30,31,0] hexatriacenta-16,24, 26,28-tetraene-2,3,10,14-pentaoene。分子結構為 C₄₂H₅₈N₄O₄，分子量 958.2，結構式為：

在一系列的體外實驗中，everolimus 並未具基因毒性（沙門氏菌突變實驗、L5178Y 小鼠淋巴瘤細胞變異實驗以及 V79 中國鼠纖維細胞染色體變異實驗）。Everolimus 在一項體積小鼠骨髓細胞核微實驗中，以 24 小時為間隔施用兩劑高劑量 500 毫克 / 公斤 / 日 (1500 毫克 / 米² / 日，根據人體表面積約為人體建議劑量的 255 倍) 之劑量，並未顯示基因毒性。根據一項非臨床發現，男性生育力可能因為 AFINITOR 治療而有所影響。在為期 13 週之雄性大鼠生育力研究中，劑量 0.5 毫克 / 公斤以上會影響睾丸型態，給予 5 毫克 / 公斤 / 日（有效劑量範圍內）人體暴露量濃度為 52mg/kg 劑量（約 50mg/m²）時，精子活動力、精子數目以及對精液之血濃度反應降低，進而導致不孕。AUC₀₋₂₄ 值低於治療藥量（約為人體建議劑量每日 10 毫克 AUC₀₋₂₄ 之 10%-81%）則對雄性大鼠生育力造成影響。停止用藥後 10-13 週，生育力指標從 0（無生育力）提升至 60% (12/20 之女性體細胞能受孕)。雌性大鼠口服併用 everolimus ≥ 0.1 毫克 / 公斤（約為人體建議劑量每日 10 毫克 AUC₀₋₂₄ 之 4%）後，導致胚胎著床前流產的機率增加，顯示可能降低雄性生育力。Everolimus 能夠通過胎盤且對胎盤具體毒性（請參見*特殊族群的給藥方式*）。

AFINITOR 含 5 毫克或 10 毫克 everolimus，及 butylated hydroxytoluene、magnesium stearate、lactose monohydrate、hypromellose、croscopolamide 及 lactose anhydrous、ethanol anhydrous、dehydrated alcohol、acetone (removed during processing) 等非有效成分。

臨床藥理學

Everolimus 為 mTOR（哺乳鼠標 Rapamycin 標靶）抑制劑，mTOR 是絲胺酸-酪胺酸激酶，在 PI3K/Akt 路徑下游。mTOR 路徑在大部分人類癌症中無法正常運作。Everolimus 透過與細胞表面蛋白質，FKBP12 的高親和性交互作用，發揮其活性。Everolimus 降低 S6 核糖體蛋白 (S6K1) 與真核細胞起始因子 4E 結合能力 (4E-BP) 的活性，mTOR 下游之 HER2 受體活化反應。再者，everolimus 會抑制細胞訊號導因子（如 HIF-1 轉錄因子）的表現，及降低血管內皮生長因子 VEGF 表現，Everolimus 為 mTOR 抑制劑，在體外和/或體內的研守可降低腫瘤細胞增生、血管新生及腫塊吸收作用。

PI3K/Akt/mTOR 路徑的本質性活化會導致乳癌對荷爾蒙治療產生阻抗作用。體外研究顯示，雌素素依存在 HER2 受體陽性的乳癌細胞會對 everolimus 的抑制作用有反應，併用 everolimus 與 Akt：HER2 或芳香胺類治療藉由協同作用可加強 everolimus 的臨床活性。PI3K/Akt/mTOR 路徑的活化會導致乳癌對荷爾蒙治療產生阻抗作用。體外研究顯示，雌素素依存在 HER2 受體陽性的乳癌細胞會對 everolimus 的抑制作用有反應，併用 everolimus 與 Akt：HER2 或芳香胺類治療藉由協同作用可加強 everolimus 的臨床活性。

藥效學

QT/QTc 間期延之可能性

在一項健康受試者期間的交叉試驗中，給予 59 位健康受試者一劑口服 AFINITOR C20 毫克或 50 毫克，及安慰劑。結果並無證據顯示在單一劑量 50 毫克時有 QT/QTc 間期延長的反應。

不良反應－反應關係

在質合成或標記顯示每日一劑 10 毫克可能能抑制 mTOR。

藥物學

患者末期實體腫瘤的受試者於口服 5 至 70 毫克的 AFINITOR 錠劑後，1 至 2 小時後 everolimus 的濃度達到峰值。給予單一劑量後，**C_{max}** 在每日劑量 5 至 10 毫克之間呈線性分布，單一劑量超過 20 毫克，**C_{max}** 則與劑量呈上升，然而，**AUC** 在 5 至 70 毫克之間呈非线性分布。每天給藥一次，體內濃度在兩週內達到穩定狀態。

食物效應：高脂肪膳食會使健康受試者服用 AFINITOR10 毫克後，**AUC** 降低 22%，**C_{max}** 降低 54%；輕脂膳食會使 **AUC** 降低 32%，**C_{max}** 降低 42%。然而，在投藥後 24 小時內，食物對於吸收後濃度－時間曲線無明顯影響。

分佈

Everolimus 的血漿、血漿比於 5 至 5,000 微克克 / 毫升給藥後自 17% 至 73%，與濃度相關。每天接受 10 毫克 AFINITOR 的癌症患者，其留滯於血液的 everolimus 大約為 20%。健康受試者與患有中度肝功能不全的受試者，與血漿蛋白質的結合率均為約 74%。

生物轉化 / 代謝

Everolimus 是 CYP3A4 與 P-gp 的受質。口服給藥後，everolimus 是血液循環的主要成分，在人體血液中的經總循環的 6 種 everolimus 主要代謝物，包括 3 種葡萄糖化代謝物、2 種水解開環代謝物以及 1 種 everolimus 的脂質脂醣體共軛化合物。這些代謝物在毒性試驗所使用的動物血液中也偵測到，活性較 everolimus 低約 100 倍。

體外實驗中 everolimus 會競爭抑制 CYP3A4 酵素的代謝，同時也是 CYP2D6 受質 dextromethorphan 的混合型抑制劑。每日口服一劑 10 毫克後的平均穩定 **C_{max}** 低於體外實驗 Ki 值的 10 倍，因此 everolimus 似乎不會對 CYP3A4 和 CYP2D6 受質之代謝造成影響。

排泄

針對末期癌症受試者進行特定排泄試驗。給予 3 毫克單劑放射性標記 everolimus 併用 cyclosporine 治療，80% 放射性物質進入糞便，5% 排泄至尿液中。不管在糞便或尿液中都沒有偵測到原藥，everolimus 的平均排除半衰期約為 30 小時。

腎功能不全的患者

目前尚未針對腎功能不全之患者進行 AFINITOR 臨床試驗。預期腎功能不全不會對藥物藥學量造成影響，也不需要調整其 everolimus 的使用劑量【請參見*臨床藥理學* (12.3)】。

肝功能不全的患者

針對 34 位受試者給予口服單劑量 everolimus 評估 AFINITOR 在肝功能不全與正常肝功能患者中的安全性、耐受性及藥物動力學。在一研究中，患有中度肝功能不全 (Child-Pugh A 類) 的 8 名受試者，其 everolimus 平均體內藥物藥學量是肝功能正常的 8 名受試者的兩倍。在 34 位有不同肝功能不全受試者的第二項研究中，相較於正常受試者 (N=13) ；輕度 (Child-Pugh A 類，N=6) ；中度 (Child-Pugh B 類，N=9) ；及重度肝功能不全 (Child-Pugh C 類，N=6) 患者之體內藥物藥學量增加倍數分別為 1.6、3.3、及 3.6。（請參見*臨床藥理學*）

對於重度肝功能不全之荷爾蒙接受器陽性晚期乳癌、胰臟癌與內分泌腫瘤及晚期實體腫瘤的患者，若期望的益處超過風險時，可降低 AFINITOR 的劑量使用。在兩劑試驗的聯合分析結果發現，對於輕至中度肝功能不全患者，建議調降劑量（請參見*用法用量*及*臨床藥理學*）。

過量

動物試驗顯示，everolimus 導致急性毒性可能致命。不管是小鼠或大鼠，給予 2000 毫克 / 公升（極端劑量時），均未觀察到急性或嚴重毒性現象。

極端

根據一項交叉試驗比較，日本病患 (n=6) 在接受相同劑量後的暴露量平均高於非日本病患。

根據族群藥學分析，單入受試者的口服服藥率 (CL/F) 較白種人平均高出 20%。

可能發生之 QT/QTc 延長在一項隨機分配、安慰劑對照、交叉試驗中，59 位健康受試者曾口服單一劑量之 AFINITOR (20 mg 毫克) 及安慰劑。使用至最高為 AFINITOR 50 mg 的單一劑量時，未表現出 QT/QTc 的延長作用。

非臨床毒性

致毒性、突變性、生殖異常

持續 2 年施用最高達 0.9 毫克 / 公斤的 everolimus 至小鼠及大鼠，並未顯示有致毒之可能性。此劑量高於小鼠及大鼠分別相當於人體建議劑量每日 10 毫克的估計人體藥學量 (AUC₀₋₂₄) 的 4.3 及 0.2 倍。

在一系列的體外實驗中，everolimus 並未具基因毒性（沙門氏菌突變實驗、L5178Y 小鼠淋巴瘤細胞變異實驗以及 V79 中國鼠纖維細胞染色體變異實驗）。Everolimus 在一項體積小鼠骨髓細胞核微實驗中，以 24 小時為間隔施用兩劑高劑量 500 毫克 / 公斤 / 日 (1500 毫克 / 米² / 日，根據人體表面積約為人體建議劑量的 255 倍) 之劑量，並未顯示基因毒性。根據一項非臨床發現，男性生育力可能因為 AFINITOR 治療而有所影響。在為期 13 週之雄性大鼠生育力研究中，劑量 0.5 毫克 / 公斤以上會影響睾丸型態，給予 5 毫克 / 公斤 / 日（有效劑量範圍內）人體暴露量濃度為 52mg/kg 劑量（約 50mg/m²）時，精子活動力、精子數目以及對精液之血濃度反應降低，進而導致不孕。AUC₀₋₂₄ 值低於治療藥量（約為人體建議劑量每日 10 毫克 AUC₀₋₂₄ 之 10%-81%）則對雄性大鼠生育力造成影響。停止用藥後 10-13 週，生育力指標從 0（無生育力）提升至 60% (12/20 之女性體細胞能受孕)。雌性大鼠口服併用 everolimus ≥ 0.1 毫克 / 公斤（約為人體建議劑量每日 10 毫克 AUC₀₋₂₄ 之 4%）後，導致胚胎著床前流產的機率增加，顯示可能降低雄性生育力。Everolimus 能夠通過胎盤且對胎盤具體毒性（請參見*特殊族群的給藥方式*）。

動物毒性和 / 或藥理學

Everolimus 為 mTOR（哺乳鼠標 Rapamycin 標靶）抑制劑，mTOR 是絲胺酸-酪胺酸激酶，在 PI3K/Akt 路徑下游。mTOR 路徑在大部分人類癌症中無法正常運作。Everolimus 透過與細胞表面蛋白質，FKBP12 的高親和性交互作用，發揮其活性。Everolimus 降低 S6 核糖體蛋白 (S6K1) 與真核細胞起始因子 4E 結合能力 (4E-BP) 的活性，mTOR 下游之 HER2 受體活化反應。再者，everolimus 會抑制細胞訊號導因子（如 HIF-1 轉錄因子）的表現，及降低血管內皮生長因子 VEGF 表現，Everolimus 為 mTOR 抑制劑，在體外和/或體內的研守可降低腫瘤細胞增生、血管新生及腫塊吸收作用。

PI3K/Akt/mTOR 路徑的本質性活化會導致乳癌對荷爾蒙治療產生阻抗作用。體外研究顯示，雌素素依存在 HER2 受體陽性的乳癌細胞會對 everolimus 的抑制作用有反應，併用 everolimus 與 Akt：HER2 或芳香胺類治療藉由協同作用可加強 everolimus 的臨床活性。PI3K/Akt/mTOR 路徑的活化會導致乳癌對荷爾蒙治療產生阻抗作用。體外研究顯示，雌素素依存在 HER2 受體陽性的乳癌細胞會對 everolimus 的抑制作用有反應，併用 everolimus 與 Akt：HER2 或芳香胺類治療藉由協同作用可加強 everolimus 的臨床活性。

臨床試驗

Everolimus 為 mTOR（哺乳鼠標 Rapamycin 標靶）抑制劑，mTOR 是絲胺酸-酪胺酸激酶，在 PI3K/Akt 路徑下游。mTOR 路徑在大部分人類癌症中無法正常運作。Everolimus 透過與細胞表面蛋白質，FKBP12 的高親和性交互作用，發揮其活性。Everolimus 降低 S6 核糖體蛋白 (S6K1) 與真核細胞起始因子 4E 結合能力 (4E-BP) 的活性，mTOR 下游之 HER2 受體活化反應。再者，everolimus 會抑制細胞訊號導因子（如 HIF-1 轉錄因子）的表現，及降低血管內皮生長因子 VEGF 表現，Everolimus 為 mTOR 抑制劑，在體外和/或體內的研守可降低腫瘤細胞增生、血管新生及腫塊吸收作用。

荷爾蒙接受器陽性、HER2 呈陰性反應之晚期乳癌

BOLERO-2（試驗編號 CRAD00122401）一項多劑、多中心、隨機分配雙盲試驗，針對 AFINITOR 併用 exemestane 比較安慰劑併用 exemestane 於動情素接受體陽性、人類上皮細胞癌生長因子抑制劑 (HER 2-NEU 陰性) 且先前已使用 letrozole 或 anastrozole 治療後復發或已晚期乳癌的停經後婦女，共計 724 位。隨機分配針對先前荷爾蒙治療之敏感度 (是或否) 及目前內臟轉移 (是或否)。對先前荷爾蒙治療之敏感度的定義為：(1) 在惡化前至少一次荷爾蒙治療呈現臨床改善 (完全反應 [CR]、部分反應 [PR]、疾病穩定超過 ≥ 24 週)；(2) 復發前至少接受 24 個月荷爾蒙輔助療法。先前接受過 1-4 線化療或接受過化療者均符合資格。

主要療效指標為以 RECIST（實體腫瘤的療效評估標準）審核評估的無惡化存活率 (yvesno) 及 WHO 日常機能狀態 (0 比 1 和 2) 依據二層分期接受隨機分配比較為分群依據。允許以 somatostatin 衍生生物治療為最佳支持照護的一部分。試驗主要療效指標為使用 RECIST（實體腫瘤的療效評估標準）審核評估的無惡化存活率 (PFS)，疾病穩定或經放射線治療後。試驗主持人即可讓受試者繼續，隨機分配到安慰劑的受試者則可任無意性接受 AFINITOR。其他指標包括：安全性評估、客觀反應率 (ORR)、客觀緩解率 (CR) 或部分反應 (PR)、反應時間及整體存活率。所有 410 位患者以 1:1 隨機分配至 AFINITOR