



crizotinib 的治療)，有174位患者被隨機分配進入化學治療組(有99位[58%]患者接受pemetrexed的治療，有72位[42%]患者接受docetaxel的治療。隨機分組時並依ECOG活動能力狀態(0-1, 2)、腦轉移(出現、未出現)、以及先前的EGFR酪氨酸激酶抑制劑治療(是、否)進行分層。研究藥物的治療期間的中位數為crizotinib組31週，化學治療組12週。患者在出現RECIST所定義的疾病惡化現象(由IRR負責評估)之後，如果經試驗主持人判斷仍可獲得臨床效益，可繼續接受原分配藥物的治療。有58/84位(69%)接受crizotinib治療的患者及17/19位(14%)接受化學治療法治療的患者在出現客觀疾病惡化現象之後仍繼續治療至少3週。

在這項研究之患者的主要人口統計學特性與疾病特性方面，crizotinib組與化學治療組大致相當，如表4所示。

表4. 隨機分組第3期研究1的人口統計學特性與疾病特性(完整分析族群)

特性	Crizotinib組 N=173	化學治療組 N=174
性別, n (%)		
男性	75 (43)	78 (45)
女性	98 (57)	96 (55)
年齡(歲), n (%)		
中位數(範圍)	51 (22-81)	49 (24-85)
<65歲	146 (84)	151 (87)
≥65歲	27 (16)	23 (13)
種族, n (%)		
白人	90 (52)	91 (52)
黑人	2 (1)	3 (2)
亞洲人	79 (46)	78 (45)
其他	2 (1)	2 (1)
抽菸狀態, n (%)		
從未抽菸	108 (62)	111 (64)
過去曾抽菸	59 (34)	54 (31)
目前仍在抽菸	5 (3)	9 (5)
未通報	1 (<1)	0
疾病分期		
局部晚期	7 (4)	16 (9)
轉移性	165 (95)	158 (91)
未通報	1 (<1)	0
組織學分類		
腺癌	163 (94)	160 (92)
鱗狀細胞癌	0	3 (2)
大細胞癌	1 (<1)	1 (<1)
腺鱗狀癌	4 (2)	1 (2)
其他	4 (2)	7 (4)
未通報	1 (<1)	0
腦轉移, n (%)		
出現	60 (35)	60 (34)
未出現	113 (65)	114 (66)
先前的EGFR TKI治療, n (%)		
是	20 (12)	21 (12)
否	153 (88)	153 (88)
ECOG活動能力狀態, n (%)		
0	72 (42)	65 (37)
1	84 (49)	95 (55)
2	16 (9)	14 (8)
未通報	1 (<1)	0

依據IRR的評估，和化學療法相比較，crizotinib可明顯延長PFS。被隨機分配進入crizotinib組之患者的PFS中位數為7.7個月，被隨機分配進入化學治療組的患者則為3.0個月。風險比率为0.487，p值為<0.0001(單邊檢定，依據分層對數等級檢定法)。使用crizotinib治療之患者的PFS中位數為7.7個月，使用pemetrexed治療的患者則為4.2個月。風險比率为0.589，p值為0.0004(單邊檢定，依據分層對數等級檢定法)。使用crizotinib治療之患者的PFS中位數為7.7個月，使用docetaxel治療的患者則為2.6個月。風險比率为0.298，p值為<0.0001(單邊分層對數等級檢定法)。

和化學療法相比較，crizotinib亦可明顯改善由IRR負責評估的ORR，p值為<0.0001(雙邊分層檢定)。被隨機分配進入crizotinib組之患者的ORR為65%(95% CI: 58%, 72%)，被隨機分配進入化學治療組的患者則為20%(95% CI: 14%, 26%)。使用crizotinib治療之患者的ORR為66%(95% CI: 58%, 73%)，使用pemetrexed治療的患者則為29%(95% CI: 21%, 39%)，p值為<0.0001(雙邊分層檢定)。使用crizotinib治療之患者的ORR為66%(95% CI: 58%, 73%)，使用docetaxel治療的患者則為7%(95% CI: 2%, 16%)，p值為<0.0001(雙邊分層檢定)。Crizotinib組中的DR中位數為36.0週(95% CI: 29.1, 43.6)，化學治療組則為24.4週(95% CI: 15.0, 36.0)。

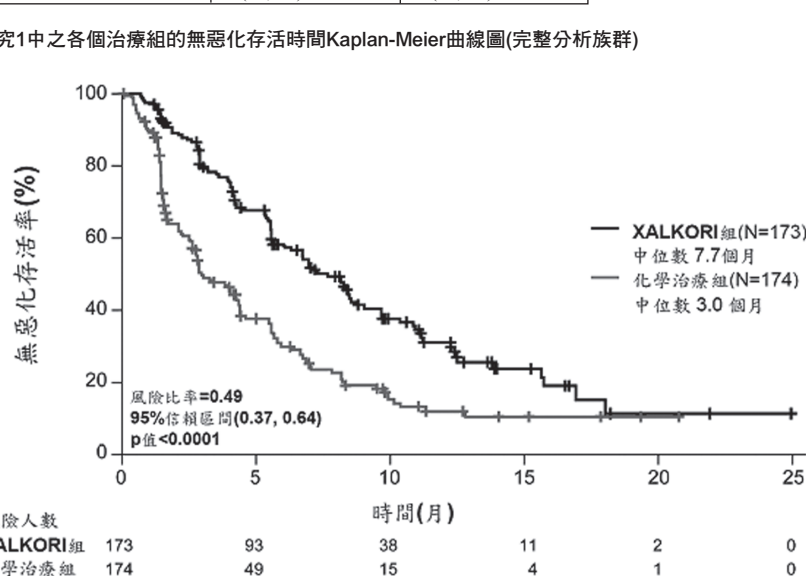
在進行分析之時，整體存活率方面的資料尚未完備。

隨機分組第3期研究1的療效相關數據如表5所示，PFS的Kaplan-Meier曲線圖如圖1所示。

表5. 隨機分組第3期研究1的ALK陽性晚期NSCLC療效相關結果(完整分析族群)

療效參數	Crizotinib組 (N=173)	化學治療組 (N=174)
PFS [中位數(95% CI)] 月	7.7 (6.0, 8.8)	3.0 (2.6, 4.3)
ORR [% (95% CI)]	65 (58, 72)	20 (14, 26)

圖1. 隨機分組第3期研究1中之各個治療組的無惡化存活時間Kaplan-Meier曲線圖(完整分析族群)



### ALK陽性晚期NSCLC單組研究

曾在2項多中心單組研究(研究A [A8081001]和B[A8081005])中探討過使用單一藥物XALKORI治療ALK陽性晚期NSCLC的效果。在這些研究所收集的患者先前都曾採用全身性療法治療其局部晚期或轉移性疾病。這兩項研究的主要療效指標皆為以實體腫瘤反應評估標準(RECIST)為依據的客觀反應率(ORR)。次要療效指標包括腫瘤縮減時間(TTR)、療效反應持續時間(DR)、疾病控制率(DCR)、無惡化存活時間(PFS)、以及整體存活率(OS)。

患者都接受每日口服兩次250毫克crizotinib的治療。研究A和B的人口統計學特性與疾病特性如表6所示。

表6. 研究A和B的人口統計學特性與疾病特性

特性	研究A N=125	研究B N=261
性別, n (%)		
男性	63 (50)	119 (46)
女性	62 (50)	142 (54)
年齡(歲), n (%)		
中位數(範圍)	51 (21-79)	52 (24-82)
<65歲	107 (86)	231 (89)
≥65歲	18 (14)	30 (11)
種族, n (%)		
白人	76 (61)	152 (58)
黑人	5 (4)	8 (3)
亞洲人	37 (30)	96 (37)
其他	7 (6)	5 (2)
抽菸狀態, n (%)		
從未抽菸	90 (72)	176 (67)
過去曾抽菸	34 (27)	73 (28)
目前仍在抽菸	1 (1)	12 (5)
疾病分期		
局部晚期	7 (6)	21 (8)
轉移性	118 (94)	240 (92)
組織學分類		
腺癌	122 (98)	242 (93)
大細胞癌	1 (1)	4 (2)
鱗狀細胞癌	1 (1)	3 (1)
腺鱗狀癌	0 (0)	3 (1)
其他	1 (1)	9 (3)
基礎期的ECOG PS, n (%)		
0	40 (32)	67 (26)
1	69 (55)	147 (56)
2-3 <sup>a</sup>	16 (13)	47 (18)
先前曾接受放射治療		
否	51 (41)	107 (41)
是	74 (59)	153 (59)
未通報	0 (0)	1 (1)
先前曾接受用以治療晚期疾病的全身性療法		
晚期/轉移性治療的種類數		
0	0 (0)	0 (0)
1	47 (38)	27 (10)
2	31 (25)	90 (35)
≥3	47 (38)	144 (55)

<sup>a</sup> 包括1位篩檢時之ECOG PS為1但在基礎期時為3的患者。

在研究A中，晚期NSCLC患者必須先確認為ALK陽性腫瘤才能進入這項臨床試驗。此研究係利用一些當地的臨床試驗分析來鑑別ALK陽性NSCLC。

資料收集截止時，有125位先前曾接受治療的ALK陽性晚期NSCLC患者被收錄在研究A。治療期間的中位數為42週。

在研究B中，晚期NSCLC患者必須先確認為ALK陽性腫瘤才能進入這項臨床試驗。此研究係利用Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit分析法來鑑別ALK陽性NSCLC。

資料收集截止時，研究B有261位先前曾接受治療的ALK陽性晚期NSCLC患者接受分析。中位治療期間中位數為25週。

研究A和B的主要療效相關數據如表7所示。

表7. 研究A和B的ALK陽性晚期NSCLC療效相關結果

療效參數	研究A N=125	研究B N=261
客觀反應率 <sup>a</sup> [% (95% CI)]	60% (51%, 69%)	53% (47%, 60%)
腫瘤療效反應時間 <sup>b</sup> [中位數(範圍)]	7.9週(2.1週, 39.6週)	6.1週(4.9週, 30.4週)
療效反應持續時間 <sup>b</sup> [中位數(95% CI)]	48.1週(35.7週, 64.1週)	42.9週(36.1週, 49.7週)
疾病控制率 <sup>c</sup>		
8週時(研究A) [% (95% CI)]	84% (77%, 90%)	
6週時(研究B) [% (95% CI)]		85% (80%, 89%)
無惡化存活時間 <sup>d</sup> [中位數(95% CI)]	9.2個月(7.3個月, 12.7個月)	8.5個月(6.5個月, 9.9個月)
整體存活期中位數	未達到	未達到
12個月後的可能整體存活率 <sup>b</sup> [% (95% CI)]	72% (63%, 80%)	61% (49%, 71%)

<sup>a</sup> 研究A中有4位患者無法評估療效反應，研究B中有6位患者無法評估療效反應

<sup>b</sup> 利用Kaplan-Meier法分析而得的估計值

<sup>c</sup> 在8週時(研究A)或6週時(研究B)達到RECIST所定義之完全療效反應、部份療效反應、或病情維持穩定之效果的病患比例

### 組織學檢查結果非腺癌

在研究A和B中，只有29位療效反應可評估之非腺癌NSCLC患者的資料可供參考。在這些患者中，有10位出現部份療效反應，ORR為31%，低於研究A(60%)與研究B(53%)所報告的ORRs。目前尚無與此類NSCLC患者使用標準化學療法治療後之ORR進行比較的資料(參見第4.4節)。

### 老年人

XALKORI之臨床研究中所收錄的65歲(含)以上之患者的人數尚不足以判定其反應是否不同於較年輕的患者。在研究A的125位患者中，有18位(14%)為65歲(含)以上。在研究B的261位患者中，有30位(11%)為65歲(含)以上。研究A或B皆無任何患者的年齡為85歲(含)以上。

### 腦轉移患者

有20位研究B的患者在進入研究時併有未施行放射治療的無症狀性腦轉移，其中有17位患者的腦轉移與全身性腫瘤療效反應皆可被評估。在這17位患者中，有8位(47%)患者的腦部療效反應和全身性腫瘤療效反應相當或更高，其中有2位(25%)患者的腦轉移達到完全療效反應。在這17位患者中，有9位(53%)患者的全身性腫瘤療效反應高於腦轉移療效反應，其中有8位(89%)患者在至少3次的腫瘤再評估中呈現腦部疾病維持穩定的結果。

### 兒童族群

歐洲藥品管理局已免除檢定對各類發生NSCLC之兒童族群使用XALKORI治療之研究結果的義務。肺癌也被列入不須進行兒童研究的疾病清單之中，因此此疾病通常並不會發生於兒童族群(兒童之使用方面的資訊請參見第4.2節)。

### 5.2 藥物動力學特性

#### 吸收

在空腹狀態口服投予單一劑量之後，crizotinib會被吸收進入體內，其達到尖峰濃度的中位數時間為4至6小時。在每日投藥兩次的情況下，可在15天內達到穩定狀態。在口服投予單一劑量250毫克的劑量之後，crizotinib的絕對生物利用度為43%。對健康志願者投予單一劑量250毫克的劑量時，高脂飲食會使crizotinib的AUC<sub>inf</sub>與C<sub>max</sub>降低約14%。Crizotinib可與食物併服，亦可不與食物併服(參見第2.1節)。

#### 分布

在靜脈注射劑量50毫克的劑量之後，crizotinib的幾何平均分佈體積(V<sub>ss</sub>)為1,772升，這表示它會從血漿廣泛地分布進入組織。體外研究顯示，crizotinib和人類血漿蛋白的結合率為91%，並且不受藥物濃度的影響。體外研究顯示，crizotinib為P-糖蛋白(P-gp)的作用受質。

#### 生物轉化

體外研究顯示，CYP3A4/5乃是涉及crizotinib之代謝廓清作用的主要酵素。在人體內的主要代謝途徑為piperidine環經氧化作用形成crizotinib內醱酸(crizotinib lactam)，以及氧氣端去氫化作用，且氧氣端去氫化代謝物會再經過第2階段的接合代謝。以人類肝臟微粒體所進行的體外研究顯示，crizotinib是一種具時間依賴性的CYP2B6與CYP3A4抑制劑(參見第4.5節)。體外研究顯示，不太可能會因crizotinib對屬於CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19或CYP2D6之受質的藥物的代謝產生抑制作用而發生臨床藥物-藥物交互作用。

體外研究顯示，crizotinib是弱效的UGT1A1與UGT2B7抑制劑(參見第4.5節)。但體外研究顯示，不太可能會因crizotinib對屬於UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9之受質的藥物的代謝產生抑制作用而發生臨床藥物-藥物交互作用。以人類肝細胞所進行的體外研究顯示，不太可能會因crizotinib對屬於CYP1A2之受質的藥物的代謝產生誘導作用而發生臨床藥物-藥物交互作用。

#### 排除

對患者投予單一劑量的crizotinib之後，crizotinib的表面血漿終端半衰期為42小時。對健康受試者投予單一劑量250毫克的劑量之後，分別有63%及22%的投予劑量在糞便及尿液中檢出。在糞便與尿液中分別有53%及2.3%左右的投予劑量為未改變形態的crizotinib。

#### 與屬於轉運體受質的藥物合併投予

體外研究顯示，crizotinib是一種P-糖蛋白(P-gp)抑制劑。因此，crizotinib可能會升高屬於P-gp受質之併用藥物的血漿濃度(參見第4.5節)。體外研究顯示，crizotinib是OCT1與OCT2抑制劑。因此，crizotinib併用屬於OCT1或OCT2受質的藥物，可能造成該藥物的血漿濃度提高(參見第4.5節)。

體外研究顯示，在具臨床意義的濃度下，crizotinib並不會抑制人類肝臟吸收轉運蛋白OATP1B1或OATP1B3，或者腎臟吸收轉運蛋白OAT1或OAT3的作用。因此，不太可能會因crizotinib對屬於這些轉運體之受質的藥物的肝臟或腎臟吸收產生抑制作用而發生臨床藥物-藥物交互作用。

對其他轉運蛋白的影響

體外研究顯示，具臨床意義濃度下的crizotinib，並非BSEP的抑制劑。

#### 肝臟族群的藥物動力學

##### 肝功能不全

由於crizotinib在肝臟會受到廣泛的代謝，肝功能不全可能造成crizotinib的血漿濃度提高。但目前尚未針對肝功能不全的患者進行過crizotinib的研究。不過，曾進行過的臨床研究都排除了AST或ALT>2.5倍ULN或>5倍ULN(潛在急性肝臟病所致者)或總膽紅素>1.5倍ULN的患者(參見第4.2節)。使用這些研究的數據，排除了族群藥物動力學分析顯示，總膽紅素或AST濃度的基準點，對於crizotinib的藥物動力學，不會造成具有臨床意義的影響。

##### 腎功能不全

輕度(60≤Cl<sub>cr</sub><90毫升/分鐘)及中度(30≤Cl<sub>cr</sub><60毫升/分鐘)腎功能不全的患者，納入單組臨床試驗研究A與B中。評估以基準點Cl<sub>cr</sub>測量的腎功能，對觀察到的crizotinib穩定狀態低濃度(C<sub>trough,ss</sub>)影響。研究A顯示，輕度(N=35)與中度(N=8)腎功能不全的患者，經調整的血漿C<sub>trough,ss</sub>幾何平均，比腎功能正常的患者，分別增加5.1%與11%。研究1005顯示，輕度(N=191)與中度(N=65)腎功能不全的患者，經調整的血漿C<sub>trough,ss</sub>幾何平均，比腎功能正常的患者，分別增加9.1%與15%。此外，使用研究A與B的數據，進行族群藥物動力學分析顯示，Cl<sub>cr</sub>對於crizotinib的藥物動力學，並無具有臨床意義的影響。由於crizotinib的暴露量與增加(5-15%)，輕度或中度腎功能不全的患者，並不建議調整起始劑量。重度腎功能不全(Cl<sub>cr</sub><30毫升/分鐘)，但無需腹膜透析或血液透析的患者，投予單一劑量250毫克後，crizotinib的AUC與C<sub>max</sub>比腎功能正常的患者，分別增加79%與34%。建議重度腎功能不全且無需腹膜透析或血液透析的患者，調整crizotinib的劑量(參見第4.2及4.4節)。

##### 年齡

依據研究A和B之族群藥物動力學分析顯示，年齡對crizotinib的藥物動力學沒有影響。

##### 體重及性別

依據研究A和B之族群藥物動力學分析顯示，體重或性別對crizotinib的藥物動力學，沒有明顯的影響。

##### 種族

每日投予兩次250毫克的劑量之後，亞洲人病患的穩定狀態crizotinib C<sub>max</sub>與AUC<sub>τ</sub>分別為非亞洲人病患的1.57倍(90% CI: 1.16-2.13)與1.50倍(90% CI: 1.10-2.04)。

##### 老年人

此類病患的資料相當有限(參見第4.2、4.4、5.1節)。依據研究A和B之族群藥物動力學分析顯示，年齡對crizotinib的藥物動力學沒有影響。

#### 心臟電氣生理學

心針對所有接受XALKORI 250毫克每日兩次治療的患者評估crizotinib使QT間期延長的的可能性。於投予單一劑藥物後及達到穩定狀態時各收集三次系列ECG檢查的結果，藉以評估crizotinib對QT間期的影響。自動化機器判讀的ECG評估結果發現，有4/382位(1.0%)患者的QTcF(以Fricke公式修正後的QT)≥500毫秒，並有15/364位(4.1%)患者的QTcF較基準值增加≥60毫秒。針對QTcF數據所進行的集中趨勢分析顯示，在研究計劃書預設的時間點，QTcF的雙邊檢定90%CI最高上限值為<15毫秒。藥物動力學/藥效學分析的結果顯示，crizotinib的血中濃度與QTc之間存有間接性(參見第4.4節)。

#### 5.3 臨床前的安全性資料

在以大鼠和狗所進行的最長達3個月的混合離子通道阻斷、心跳速率和血壓降低、LVEDP升高、QRS與PR間期延長、以及心肌收縮力減弱、(或生理系統)等九種線期精神細胞退化、卵巢濾泡單一細胞壞死)。就這些發現而言，無明顯不良影響的劑量(NOEL)為亞治療劑量(sub-therapeutic)，或最高不超過人類臨床曝露量的2.6倍(以AUC為比較基礎)。其他的發現包括對肝臟(肝臟轉胺酶升高)和視網膜功能的影響，以及可能會在多重器官發生磷脂質沉積，但無相關的毒性反應。Crizotinib在顯示劑量回復突變(Ames)分析中並未呈現致突變性。以中國倉鼠卵巢細胞所進行的體外體外核分裂及體外人類結核染色體變異分析都顯示crizotinib具有染色體誘變性。在人類淋巴球的分析中，曾於細胞毒性濃度下發現小幅度增加結構性染色體變異。染色體誘變性方面的NOEL劑量約為人類臨床曝露量的1.8倍(以AUC為比較基礎)。

目前尚未crizotinib進行致癌性研究。

目前尚未進行crizotinib對生育力之影響的動物研究；不過，根據以大鼠所進行之重複投藥毒性研究的結果，crizotinib可能會影響人類的生殖功能與生育力。對大鼠連續28天投予一次150毫克/公斤/日(AUC約為人類臨床曝露量的1.1倍)的劑量之後，曾觀察到雄性生殖道方面的影響，包括罕見粗線期精母細胞退化，且在一隻連續3天投予500毫克/公斤/日之劑量的大鼠中，也曾觀察到雌性生殖道方面的影響，包括卵巢濾泡單一細胞壞死。

以懷孕大鼠和兔子所進行的研究顯示crizotinib不具致畸性。而在≥50毫克/公斤/日的劑量下(以AUC為比較基礎，約為人類建議劑量的0.4倍)，大鼠產後後重產率升高，此外，大鼠和兔子分別在200和60毫克/公斤/日之劑量下(以AUC為比較基礎，約為人類臨床曝露量的1.2倍)出現的胎兒體重減輕現象也被認定是不良影響。

對尚未發育完成的大鼠連續28天每天投予一次150毫克/公斤/日的劑量(以AUC為比較基礎，約為人類臨床曝露量的3.3倍)之後，生長中長骨的生長作用減弱。目前尚未以幼年動物評估過其他可能與兒童病患有關的毒性。

體外光毒性作用顯示crizotinib可能具有光毒性。

#### 6. 藥劑學特性

##### 6.1 賦形劑

##### 膠囊內容物

無水膠態二氧化矽  
微晶纖維素  
無水磷酸氫鈣  
羧甲基澱粉鈉  
硬脂酸鎂

##### 膠囊殼

##### 膠囊

二氧化矽(E171)  
氧化鐵(E172)  
羧甲基澱粉鈉  
丙二醇  
氫氧化鉀  
無水磷酸氫鈣  
氧化鐵(E172)

##### 6.2 不相容性

不適用。

##### 6.3 貯架期

請參考外盒標示。

##### 6.4 特殊貯存注意事項

本品不需任何特殊的貯存條件。

##### 6.5 容器的材質與內容物

4-1000粒鋁箔盒裝、塑膠瓶裝

##### 6.6 特殊處置注意事項

任何未使用的產品或廢棄物都應遵照當地的規定處理。

版本：SPC 201405-2

製造廠：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

廠址：Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany

藥商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地址：新北市淡水區中正東路二段177號