

截剋瘤[®]膠囊200毫克，250毫克

Xalkori[®] Capsules 200 mg、250 mg

200mg: 衛署藥輸字第 025939 號

250mg: 衛署藥輸字第 025938 號

本藥須由醫師處方使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

有效成分：crizotinib

含量：

200 毫克膠囊

每顆膠囊含有 200 毫克 crizotinib。

250 毫克膠囊

每顆膠囊含有 250 毫克 crizotinib。

1.2 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

明膠

二氧化鈦(E171)

紅色氧化鐵(E172)

打印墨水

蟲膠

丙二醇

氫氧化鉀

黑色氧化鐵(E172)

1.3 劑型

膠囊。

1.4 藥品外觀

200 毫克膠囊

不透明白色與不透明粉紅色的膠囊，膠囊帽上印有「Pfizer」字樣，膠囊體上印有「CRZ 200」字樣。

250毫克膠囊

不透明粉紅色的膠囊，膠囊帽上印有「Pfizer」字樣，膠囊體上印有「CRZ 250」字樣。

2. 適應症

治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌病人。治療前須經衛福部核准之檢驗方式測得 ALK 陽性。

XALKORI 適用於治療 ROS-1 陽性的晚期非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

應由有使用抗癌藥物之經驗的醫師開始施行 XALKORI 的治療並進行監督。

ALK 檢驗和 ROS1 檢驗

必須採用精確且經過驗證的 ALK 或 ROS1 檢驗方法來篩選出適合使用 XALKORI 治療的病人(臨床試驗中所採用之檢驗方法方面的資訊請參見第 12 節)。

開始 crizotinib 治療前，應確認病人為 ALK 陽性或 ROS1 陽性 NSCLC 狀態。

ALK 陽性或 ROS1 陽性 NSCLC 的評估應由可熟練操作特殊檢驗技術的實驗室來進行(參見第 5.1 節)。

劑量

XALKORI 的建議劑量療程為 250 毫克每日兩次(每日 500 毫克)連續服用。治療應持續至病情惡化或出現無法接受的毒性反應為止。

如果漏服一劑，病人應於記起時立即服用該劑藥物，除非與下一劑的服用時間間隔不到 6 小時，在這種情況下，病人不可服用該劑漏服的藥物。病人不可以為了補足漏服的劑量而同時服用 2 劑藥物。

劑量調整

視個人的安全性與耐受性而定，可能會需要中斷給藥及(或)降低劑量。在 1722 位接受 crizotinib 治療的 ALK 陽性或 ROS1 陽性非小細胞肺癌病人的各個臨床試驗中，發生伴隨中斷給藥的最常見不良反應 ($\geq 3\%$) 為嗜中性白血球減少症、轉胺酶升高、嘔吐與噁心。發生伴隨降低劑量的最常見不良反應 ($\geq 3\%$) 為轉胺酶升高和嗜中性白血球減少症。當接受 250 毫克 crizotinib 治療每日口服兩次的病人必須降低劑量時，應將 crizotinib 的劑量降低，如下所示：

- 首次降低劑量：XALKORI 200 毫克每日口服兩次
- 第二次降低劑量：XALKORI 250 毫克每日口服一次
- 如果無法耐受 XALKORI 250 毫克每日口服一次，則永久停藥

因應血液學及非血液學毒性反應的劑量調降指引如表 1 及表 2 所示。對於接受劑量低於 crizotinib 250 毫克每日口服兩次治療的病人，則須根據劑量調降指引如表 1 及表 2 所示處理。

表 1. XALKORI 的劑量調整方式 – 血液學毒性反應^{a,b}

CTCAE ^c 分級	XALKORI 的治療方式
第 3 級	暫停給藥，直到恢復到≤第 2 級，再以相同的劑量與用法重新開始給藥
第 4 級	暫停給藥，直到恢復到≤第 2 級，再以下一個較低劑量重新開始給藥 ^{d,e}

^a 不包括淋巴球減少症(除非和臨床事件相關，如：伺機性感染)。

^b 發生嗜中性白血球減少症和白血球減少症的病人，請參見第 5.1 和 8 節。

^c 美國國家癌症研究院 (NCI) 不良事件常用術語標準。

^d 如果再度發生毒性反應，應暫停給藥，直到恢復到≤第 2 級，再以 250 毫克每日一次的劑量重新開始給藥。如果再度復發第 4 級的毒性反應，則必須永久停藥。

^e 對於接受 250 毫克每日一次治療，或劑量曾調降至 250 毫克每日一次的病人，評估期間停止給藥。

表 2. XALKORI 的劑量調整方式 – 非血液學毒性反應

CTCAE ^a 分級	XALKORI 的治療方式
第 3 或 4 級的丙胺酸轉胺酶(ALT)或天冬胺酸轉胺酶(AST)升高合併≤第 1 級的總膽紅素升高	暫停給藥，直到恢復到≤第 1 級或基礎狀態，再以 250 毫克每日一次的劑量重新開始給藥，若臨床上可耐受則升高至 200 毫克每日兩次 ^{b,c}
第 2、3 或第 4 級的 ALT 或 AST 升高合併第 2、3 或第 4 級的總膽紅素升高(未出現膽汁鬱滯或紅血球溶解的現象)	永久停藥
任何等級的間質性肺病(ILD)/肺部發炎(pneumonitis)	若疑似 ILD/肺部發炎則暫停給藥，若診斷出治療相關 ILD/肺部發炎則永久停藥 ^d
第 3 級 QTc 間期延長	暫停給藥，直到恢復到≤第 1 級之後，檢查並在需要時矯正電解質，再以下一個較低劑量重新開始給藥 ^{b,c}
第 4 級 QTc 間期延長	永久停藥
第 2,3 級心搏徐緩 ^{d,e} 有症狀，可能重度且具臨床意義，顯示需要介入治療	暫停給藥，直到恢復至≤第 1 級，或心跳速率達到 60(含)以上 評估已知會導致心搏徐緩的併用藥品，以及降血壓藥品 若找出導致心搏徐緩的藥品且停藥，或調整其劑量，在恢復至≤第 1 級，或心跳速率達到 60(含)以上時，以之前劑量重新開始給藥 若未找出導致心搏徐緩的併用藥品，或未停用或改變導致心搏徐緩的併用藥品劑量，在恢復至≤第 1 級，或心跳速率達到 60(含)以上時，以降低的劑量 ^c 重新開始給藥
第 4 級心搏徐緩 ^{d,e,f} 可能致命的後果，顯示需要緊急介入治療	若未找出導致心搏徐緩的併用藥品，則永久停藥

CTCAE ^a 分級	XALKORI 的治療方式
	若找出且停用導致心搏徐緩的併用藥品，或調整其劑量，在恢復至≤第 1 級，或心跳速率達到 60(含)以上時，以 250 毫克每日一次 ^c 的劑量重新開始給藥，並頻繁監測
第 4 級眼部疾病 (視力喪失)	於評估嚴重視力喪失時停止給藥

^a NCI 美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準

^b 如果再度復發≥第 3 級的毒性反應，則必須永久停藥。參見第 5.1 和 8 節。

^c 對於接受 250 毫克每日一次治療，或劑量曾調降至 250 毫克每日一次的病人，評估期間停止給藥。

^d 參見第 5.1 和 8 節。

^e 心跳速率低於每分鐘 60 下(bpm)。

^f 再度發生時永久停藥。

用法

膠囊應整粒吞服，最好以水送服，並且不可壓碎、溶解或打開。可與食物併服，亦可不與食物併服。應避免食用葡萄柚或葡萄柚汁，因為可能會升高 crizotinib 的血中濃度；應避免使用聖約翰草，因為可能會降低 crizotinib 的血中濃度(參見第 7 節)。

3.3 特殊族群用法用量

肝功能不全

Crizotinib 主要在肝臟內代謝。在肝功能不全病人中，應謹慎使用 crizotinib 治療(參見表 2 和第 5.1、8 和 11 節)。

根據美國國家癌症研究院(NCI)的分類，針對輕度肝功能不全病人($AST > \text{正常值上限 [ULN]}$ 且總膽紅素 $\leq ULN$ ，或 AST 範圍不限且總膽紅素 $> ULN$ 但 $\leq 1.5 \times ULN$)，不建議調整 crizotinib 的起始劑量。針對中度肝功能不全病人(AST 範圍不限且總膽紅素 $> 1.5 \times ULN$ 但 $\leq 3 \times ULN$)，crizotinib 起始劑量建議為每日兩次，每次 200 毫克。針對重度肝功能不全病人(AST 範圍不限且總膽紅素 $> 3 \times ULN$)，crizotinib 起始劑量建議應為每日一次，每次 250 毫克(參見第 11 節)。根據 Child-Pugh 分類調整 crizotinib 劑量的做法，尚未在肝功能不全病人中進行研究。

腎功能不全

對輕度($60 \leq \text{肌酸酐廓清率 [CLcr]} < 90$ 毫升/分鐘)或中度腎功能不全($30 \leq CLcr < 60$ 毫升/分鐘)的病人，並不建議調整起始劑量，因為族群藥物動力學分析顯示，此類病人的穩定狀態 crizotinib 暴露量，並未出現具有臨床意義的變化。重度腎功能不全的病人($CLcr < 30$ 毫升/分鐘)，crizotinib 血漿濃度可能會上升。重度腎功能不全，但無需腹膜透析或血液透析的病人，crizotinib 的起始劑量應調整為每日一次口服 250 毫克。至少治療 4 週後，依個別病人的安全性與耐受性，可將劑量調升為每日二次，每次口服 200 毫克(參見第 5.1 與 11 節)。

老年人

無需調整起始劑量(參見第 11 與 12 節)。

兒童族群

Crizotinib 對兒童病人的安全性與療效目前尚未確立。目前並無任何資料可供參考。

4. 禁忌

對 crizotinib 或對第 1.2 節中所列的任何賦形劑過敏。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

評估 ALK 和 ROS1 狀態

評估病人的 ALK 或 ROS1 狀態時，必須選擇經過完整驗證且穩健的方法，以避免得到偽陰性或偽陽性結果。

肝毒性

在 crizotinib 的各個臨床試驗中已通報有藥物引發肝毒性(包括致死)(參見第 8 節)的案例。在最初 2 個月治療期間應每週監測一次肝功能，包括 ALT、AST 與總膽紅素，之後每月監測一次肝功能，臨床上出現第 2、3 或第 4 級升高的情況時，應更為頻繁地重複檢測。對出現轉胺酶升高現象之病人的處置方式，參見第 3.1 節。

間質性肺病/肺部發炎(pneumonitis)

接受 crizotinib 治療的病人，曾發生有嚴重、具生命威脅性或導致死亡的間質性肺病(ILD)/肺部發炎。應監視病人是否出現 ILD/肺部發炎的相關症狀。如果懷疑發生 ILD/肺部發炎，應暫時停用 crizotinib。對出現類似 ILD 病症的病人進行鑑別診斷時，例如肺部發炎、放射性肺炎、過敏性肺炎、間質性肺炎、肺部纖維化、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、濾泡炎、肺浸潤、肺炎、肺水腫、慢性阻塞性肺病、胸膜積水、吸入性肺炎、支氣管炎、閉塞性細支氣管炎和支氣管擴張症，應考量藥物誘發 ILD/肺部發炎的可能性。應先排除其它引發 ILD/肺部發炎的可能因素，對診斷確定發生治療相關 ILD/肺部發炎的病人，應永久停用 crizotinib (參見第 3.1 和 8 節)。

QT 間期延長

曾在臨床研究中觀察到接受 crizotinib 病人之 QTc 間期延長的現象(參見第 8 和 11 節)，這可能會導致心室性心搏過速(如 Torsade de Pointes)或猝死的風險升高。原先患有心搏徐緩、有 QTc 延長體質或病史、使用抗心律不整藥物或其他已知會延長 QT 間期藥物的病人，以及原先即患有心臟病且/或電解質失調的病人，開始 crizotinib 治療前，應考量效益和可能風險。對這些病人，應謹慎投予 crizotinib，且必須定期監測心電圖(ECG)、電解質和腎功能。使用 crizotinib 時，應在使用第一劑前(時間愈接近愈好)，取得 ECG 和電解質(如：鈣、鎂、鉀)檢查結果，並建議定期進行 ECG 與電解質監測，尤其在開始治療時發生嘔吐、腹瀉、脫水或腎功能不全的情況下，視需要矯正電解質。如果 QTc 較基線增加達 60msec 或以上，但 QTc<500msec，應暫時停用 crizotinib，並諮詢心臟科醫師。若 QTc 增加達 500msec(含)以上，必須立即由心臟科醫師診療。病人出現 QTc 間期延長現象的處置方式，請參見第 3.1、8 和 11 節。

心搏徐緩

臨床研究中接受 crizotinib 治療的病人，有 13 %被通報發生所有可能成因的心搏徐緩。接受 crizotinib 的病人，可能發生有症狀心搏徐緩(如：暈厥、暈眩、低血壓)。Crizotinib 減慢心跳速率的完整作用，可能在開始治療後數週才出現。儘可能避免併用 crizotinib 和其他心搏徐緩藥物(如： β 阻斷劑、非 dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑如 verapamil 和 diltiazem、clonidine、digoxin)，以免增加有症狀心搏徐緩的風險。定期監測心搏速率和血壓。發生無症狀心搏徐緩時，不需要改變劑量。關於發生有症狀心搏徐緩病人的診療，請參見「劑量調整」與「副作用/不良反應」章節(參見第 3.1 和 8 節)。

心衰竭

在 crizotinib 臨床研究與上市後監視調查期間，曾通報有嚴重、危及生命或致命的心衰竭不良反應(參見第 8 節)。

無論之前是否患有心臟疾病，接受 crizotinib 治療之病人應監測心衰竭的徵兆和症狀(呼吸困難、水腫、體液滯留造成之體重快速增加)。如發現有這些症狀應酌情考慮中斷投藥、減少劑量或停藥。

嗜中性白血球減少症和白血球減少症

在接受 crizotinib 治療的 ALK 陽性或 ROS1 陽性非小細胞肺癌病人的臨床試驗中，第 3 或 4 級嗜中性白血球減少症很常見(12%)。第 3 或 4 級白血球減少症常見(3%) (參見第 8 節)。少於 0.5%的病人在 crizotinib 試驗中發生過發熱性嗜中性白血球減少症。因此應在臨床上顯示，有必要監測全血球計數，包括白血球分類計數，若觀察到第 3 或 4 級異常，或出現發熱或感染時，應更為頻繁地重複檢測(參見第 3.1 節)。

視覺影響

接受 crizotinib 治療的 ALK 陽性或 ROS1 陽性非小細胞肺癌病人的臨床試驗中(N=1722)，已通報有 4 位(0.2%)第 4 級視野缺損伴隨視力喪失的病人。視神經萎縮與視神經疾病已被通報為視力喪失的潛在原因。

新發作之嚴重視力喪失的病人(一眼或雙眼的最佳矯正視力小於 6/60)，應停止給予 crizotinib (參見第 3.1 節)。應施行眼科評估，包括最佳矯正視力、視網膜照片、視野、光學相干斷層掃描(OCT)等其他適合新發性嚴重視力喪失之評估。沒有足夠的資訊描述在嚴重視力喪失的病人重新使用 crizotinib 的風險特徵。決定重新使用 crizotinib 應考量對病人的潛在利益。

若視覺疾患持續不退或惡化，建議眼科評估(參見第 8 節)。

胃腸道穿孔

在 crizotinib 的臨床試驗中，曾通報有胃腸道穿孔事件。在 crizotinib 上市後的使用經驗中，曾通報有胃腸道穿孔致死的病例(參見第 8 節)。

有胃腸道穿孔風險的病人(例如有憩室炎病史、腫瘤轉移至胃腸道、併用已知具有胃腸道穿孔風險的藥品)，應謹慎使用 crizotinib。

若病人出現胃腸道穿孔，應停止使用 crizotinib。應告知病人胃腸道穿孔的初期徵兆，並建議病人出現徵兆時立刻就醫。

腎功能影響

在 crizotinib 臨床試驗中，發現病人血清肌酸酐升高與肌酸酐廓清率降低。在 crizotinib 臨床試驗與上市後期間，曾通報有病人腎衰竭與急性腎衰竭。也有觀察到致死的案例，以及有需要血液透析案例與第 4 級高血鉀症案例。建議監測病人在基線與接受 crizotinib 治療期間的腎功能，特別注意有危險因子或之前有腎功能不全病史的病人(參見第 8 節)。

腎功能不全

重度腎功能不全，但無需腹膜透析或血液透析的病人，應調整 crizotinib 的劑量(參見第 3.2 與 11 節)。

藥物-藥物交互作用

應避免將 crizotinib 和強效的 CYP3A4 抑制劑或與強效和中效型 CYP3A4 誘導劑併用(參見第 7 節)。

應避免將 crizotinib 和治療指數狹窄的 CYP3A4 受質併用(參見第 7 節)。避免併用 crizotinib 和其他心搏徐緩藥物、已知會延長 QT 間期之藥物及/或心律不整藥物(參見第 5.1 節 QT 間期延長、心搏徐緩及第 7 節)。

藥物-食物交互作用

接受 crizotinib 治療期間應避免食用葡萄柚或葡萄柚汁(參見第 3.1 節及第 7 節)

組織學檢查結果非腺癌

組織學檢查結果非腺癌組織特徵(包括鱗狀細胞癌(SCC))之 ALK 陽性和 ROS1 陽性 NSCLC 病人方面的資料相當有限(參見第 12 節)。

XALKORI 含鈉

本藥品每顆 200 毫克或 250 毫克膠囊含不到 1 毫莫耳鈉(23 毫克)，因此基本上含鈉量近乎其微。

5.3 操作機械能力

XALKORI 對駕駛及操作機械之能力產生輕度影響。由於病人在使用 XALKORI 期間可能會發生有症狀心搏徐緩(如：暈厥、暈眩、低血壓)、視覺疾患或疲倦等反應，因此在開車或操作機械時應謹慎(參見第 3.1、5.1 和 8 節)。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

對孕婦投予 XALKORI 可能會造成胎兒傷害。在動物研究中曾出現生殖毒性(參見第 10.3 節)。

目前並無任何對孕婦使用 crizotinib 的資料。懷孕期間不可使用本藥，除非母親的臨床狀況顯示必須接受治療。對孕婦、或在接受 crizotinib 治療期間懷孕的病人、或已接受治療且伴侶為孕婦的男性病人，應告知他們胎兒可能面臨的風險。

6.2 哺乳

目前並不確知 crizotinib 及其代謝物是否會分泌進入人類的乳汁。由於可能會對嬰兒造成傷害，因此應告誡母親、在接受 XALKORI 治療期間應避免餵哺母乳(參見第 10.3 節)。

6.3 有生育能力的女性與男性

根據非臨床安全性研究的發現，男性和女性的生育力可能會因使用 XALKORI 治療而減弱(參見第 10.3 節)。男性和女性在治療之前都應諮詢保存生育能力方面的建議。

應告知具生育能力的婦女，在接受 XALKORI 治療期間應避免懷孕。

男性及女性的避孕方式

在治療期間應採取適當的避孕措施，在治療完成後亦應持續避孕至少 90 天(參見第 7 節)。

7. 交互作用

藥物動力學交互作用

可能會升高 crizotinib 之血漿濃度的藥物

將 crizotinib 和強效的 CYP3A 抑制劑合併投予預期會升高 crizotinib 的血漿濃度。在使用 ketoconazole (200 毫克每日兩次) (一種強效的 CYP3A 抑制劑) 的情況下合併口服投予單劑 150 毫克的 crizotinib，會導致 crizotinib 的全身曝藥量升高，crizotinib 的從零時至無窮大的血漿濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf}) 值與觀察到的最大血漿濃度 (C_{max}) 值分別約為單獨投予 crizotinib 時的 3.2 倍與 1.4 倍。

將重複劑量的 crizotinib (250 毫克每日一次) 和重複劑量的 itraconazole (200 毫克每日一次) (一種強效的 CYP3A 抑制劑) 合併給予，會使 crizotinib 穩定狀態的 AUC_{tau} 與 C_{max} 較單獨給予 crizotinib 時分別升高約 1.6 倍與 1.3 倍。

因此，應避免和強效的 CYP3A 抑制劑(包括但不限於 atazanavir、ritonavir、cobicistat、itraconazole、ketoconazole、posaconazole、voriconazole、clarithromycin、telithromycin 與 erythromycin) 併用。除非對病人的潛在效益高於風險，在此情況下應密切監測病人使用 crizotinib 的不良事件(參見第 5.1 節)。

以生理學為基礎的藥物動力學 (PBPK) 進行模擬預測，接受中效 CYP3A 抑制劑、diltiazem 或 verapamil 治療之後，crizotinib 穩定狀態 AUC 增加 17%。因此建議在中效 CYP3A 抑制劑與 crizotinib 併用時應審慎注意。

葡萄柚或葡萄柚汁也可能會升高 crizotinib 的血中濃度，因此應避免食用(參見第 3.1 節及第 5.1 節)。

可能會降低crizotinib之血漿濃度的藥物

將重複劑量的crizotinib (250毫克每日兩次) 和重複劑量的rifampicin (600毫克每日一次) (一種強效的CYP3A4誘導劑)合併投予，會使crizotinib 穩定狀態的AUC_{tau}與C_{max}較單獨投予crizotinib時分別降低 84%與 79 %。應避免和強效的CYP3A誘導劑併用，包括但不局限於carbamazepine、phenobarbital、phenytoin、rifampicin、以及聖約翰草(參見第5.1節)。

中效型誘導劑包括但不局限於 efavirenz 或 rifabutin 的影響未清楚確立，因此應避免與crizotinib併用(參見第5.1節)。

會提高胃部pH值的藥物

Crizotinib的水溶性與pH值有關，pH值低(酸性)的環境下，crizotinib的溶解度較高。投予esomeprazole 40毫克一天一次治療5天後，投予單一劑量的crizotinib 250毫克，會使crizotinib之總暴露量(AUC_{inf})下降10%左右，而最大暴露量(C_{max})並無變化；總暴露量的變化無臨床意義。因此，crizotinib與會提高胃部pH值的藥物併用時(例如質子泵抑制劑、H₂拮抗劑或制酸劑)，無需調整起始劑量。

血漿濃度可能會因crizotinib而改變的藥物

對癌症病人連續28天每日投予兩次250毫克的crizotinib之後，口服midazolam的AUC_{inf}為單獨投予midazolam時的3.7倍，這表示crizotinib是一種中效的CYP3A抑制劑。因此，應避免將crizotinib和治療指數狹窄的 CYP3A受質合併投予，包括但不局限於 alfentanil、cisapride、cyclosporine、麥角衍生物、fentanyl、pimozide、quinidine、sirolimus、以及tacrolimus (參見第5.1節)。如果必須併用，應進行嚴密的臨床監視。

體外試驗顯示，crizotinib 為 CYP2B6 的抑制劑。因此，crizotinib 可能會影響經CYP2B6代謝的併用藥物，使其血漿濃度增加(如 bupropion、efavirenz)。

以人類肝細胞所進行的體外研究顯示，crizotinib 可能會誘導受 pregnane X 接受體(PXR)，以及結構性 androstane 受體(CAR)調節之酵素(如 CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、UGT1A1)的作用。然而，以 crizotinib 併用 CYP3A 的探針性受質midazolam 時，並未發現體內誘導的情形。將 crizotinib 與主要透過這些酵素代謝的藥物合併投予時應謹慎。值得注意的是，口服避孕藥的有效性在合併投予時可能會降低。

體外研究顯示，crizotinib 是弱效的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶 (UGT)1A1 與UGT2B7 抑制劑。因此，crizotinib 併用主要經由 UGT1A1(例如 raltegravir、irinotecan)或UGT2B7(例如 morphine、naloxone)代謝的藥物，可能造成該藥物的血漿濃度提高。

根據體外研究的結果，crizotinib 預期應該會抑制腸內 P-gp 的作用。因此，將 crizotinib 與屬於 P-gp 受質的藥物(如 digoxin、dabigatran、colchicine、pravastatin)合併投予可能會增強其治療效果與不良反應。將 crizotinib 與這類藥物合併投予時，建議進行嚴密的臨床監視。

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(例如 metformin、procainamide)，可能造成該藥物的血漿濃度提高。

藥效學交互作用

在臨床研究中，曾在使用期間觀察到 QT 間期延長的現象。因此，要將 crizotinib 與已知會延長 QT 間期的藥物或會誘發 Torsade de pointes 的藥物(如第 IA 類[quinidine、disopyramide]或第 III 類[如 amiodarone、sotalol、dofetilide、ibutilide]、methadone、cisapride、moxifloxacin、抗精神病藥物等)併用時應審慎考慮。如果要和這類藥物併用，應監視 QT 間期(參見第 3.1 和 5.1 節)。

在臨床研究期間曾有發生心搏徐緩的報告；因此，將 crizotinib 與其他會減慢心跳的藥物(如非 dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑[如 verapamil 與 diltiazem]、β阻斷劑、clonidine、guanfacine、digoxin、mefloquine、anticholinesterases、pilocarpine)合併使用時應謹慎，因為會有心跳過慢的風險(參見第 3.1 和 5.1 節)。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性概況摘要

下述資料所反映的是 1669 位 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人在 2 項隨機分組第 3 期研究(研究 1007 與 1014)中，和 2 項單組臨床試驗(研究 1001 和 1005)中，以及 53 位 ROS1 陽性晚期 NSCLC 病人在單組臨床試驗 1001 中，總計 1722 例病人(參見第 12 節)使用 XALKORI 治療的結果。安全性摘要總匯未包含研究 OO12-01 的安全性資料，但該資料與 crizotinib 既有之安全性概況相符。這些病人都是連續接受每日口服兩次 250 毫克之起始劑量的治療。在研究 1014 中，接受 crizotinib 試驗治療期間的中位數為 47 週(N=171)，而從化療轉而接受 crizotinib 治療的中位數為 23 週(N=109)。在研究 1007 中，接受 crizotinib 試驗治療期間的中位數為 48 週(N=172)。在研究 1001 和 1005 的 ALK 陽性 NSCLC 病人中，試驗治療期間的中位數分別為 57 週 (N=154) 和 45 週 (N=1063)。在研究 1001 的 ROS1 陽性 NSCLC 病人中，試驗治療期間的中位數為 101 週 (N=53)。

在 1722 位 ALK 陽性或 ROS1 陽性晚期 NSCLC 病人最嚴重的不良反應為肝毒性、ILD/肺部發炎、嗜中性白血球減少症、和 QT 間期延長(參見第 5.1 節)。ALK 陽性或 ROS1 陽性晚期 NSCLC 病人的最常見不良反應 (≥25%)為視覺疾患、噁心、腹瀉、嘔吐、水腫、便秘、轉胺酶升高、疲倦、食慾降低、暈眩與神經病變。

由於停藥引起的最常見不良反應(≥3% 所有成因發生頻率)為嗜中性白血球減少症(11%)、轉胺酶升高(7%)、嘔吐(5%)和噁心(4%)。由於劑量減少引起的最常見不良反應(≥3%所有成因發生頻率)為轉胺酶升高(4%)、和嗜中性白血球減少症(3%)。有 302 位(18%)病人發生由於永久停藥引起的所有成因不良反應，其中最常見(≥1%)的為間質性肺病(1%)和轉胺酶升高(1%)。

8.2 臨床試驗經驗

不良反應列表

表 3 呈現在兩項隨機分組第 3 期研究(研究 1007 與 1014)及兩項單組臨床試驗(研究 1001 與 1005)，1722 位接受 crizotinib 之 ALK 陽性或 ROS1 陽性晚期 NSCLC 病人通報發生的不良反應(參見第 12 節)。

表 3 所列的不良反應，依據系統器官類別和頻率類別呈現，定義係採用下列慣例：極常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、少見($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$)、罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1000$)、非常罕見($< 1/10,000$)或未知(無法從目前的資料評估)。在各個發生頻率分群中，不良反應都是依嚴重程度由高至低列出。

表 3. 臨床試驗中所通報的 crizotinib 不良反應(N=1722) *

系統器官類別	極常見	常見	少見
血液與淋巴系統疾患	嗜中性白血球減少症 ^a (22%) 貧血 ^b (15%) 白血球減少症 ^c (15%)		
代謝與營養疾患	食慾降低(30%)	低磷酸鹽血症(6%)	
神經系統疾患	神經病變 ^d (25%) 味覺障礙(21%)		
眼睛疾患	視覺疾患 ^e (63%)		
心臟疾患	暈眩 ^f (26%) 心搏徐緩 ^g (13%)	心衰竭 ^h (1%) 心電圖 QT 間期延長(4%) 暈厥 (3%)	
呼吸道、胸腔及縱膈疾患		間質性肺病 ⁱ (3%)	
胃腸道疾患	嘔吐 (51%) 腹瀉 (54%) 噁心 (57%) 便秘 (43%) 腹痛 ^j (21%)	食道炎 ^k (2%) 消化不良 (8%)	胃腸道穿孔 ^l ($< 1\%$)
肝膽疾患	轉胺酶升高 ^m (32%)	血中鹼性磷酸酶升高 (7%)	肝衰竭 ($< 1\%$)
皮膚與皮下組織疾患	皮疹 (13%)		
腎臟與泌尿系統疾患		腎臟囊腫 ⁿ (3%) 血清肌酸酐升高 ^o (8%)	急性腎衰竭 ($< 1\%$) 腎衰竭($< 1\%$)
全身性疾患與投藥部位症狀	水腫 ^p (47%) 疲倦 (30%)		
試驗研究		血中睪固酮降低 ^q (2%)	

在表 3 中被歸類並通報為單一的藥物不良反應。在試驗中實際通報至資料截止日期並促成相關的藥物不良反應的術語在括弧內說明，如下所列：

^a. 嗜中性白血球減少症 (發熱性嗜中性白血球減少症、嗜中性白血球減少症、嗜中性白血球數量降低)

- b. 貧血(貧血、血紅素減少、低色素性貧血)
- c. 白血球減少症(白血球減少症、白血球數降低)
- d. 神經病變(燒灼感、感覺遲鈍、蟻行走感、步態障礙、感覺過敏、感覺減退、低張症、運動失調、肌肉萎縮、肌肉無力、神經痛、神經炎、周邊神經病變、神經毒性、感覺異常、周邊運動神經病變、周邊感覺運動神經病變、周邊感覺神經病變、腓骨神經麻痺、多發性神經病變、感覺失調、皮膚燒灼感)
- e. 視覺疾患(複視、光暈、畏光、閃光幻視、視覺模糊、視力減退、視覺亮度、視覺障礙、視覺持續、玻璃體漂浮物[飛蚊症])
- f. 暈眩(平衡疾患、暈眩、姿勢性暈眩、暈厥先兆)
- g. 心搏徐緩(心搏徐緩、心跳速率下降、竇性心搏徐緩)
- h. 心衰竭(心衰竭、充血性心衰竭、射出分率降低、左心室衰竭、肺水腫)。在各個臨床研究(n=1722)中，接受 crizotinib 治療的病人有 19 位(1.1%)出現各種程度的心衰竭；有 8 位(0.5%)的病人有第 3 級或第 4 級的心衰竭，以及 3 位(0.2%)病人出現致命的結果。
- i. 間質性肺病(急性呼吸窘迫症候群、肺炎、間質性肺病、肺部發炎)
- j. 腹痛(腹部不適、腹痛、下腹痛、上腹痛、腹部壓痛)
- k. 食道炎(食道炎、食道潰瘍)
- l. 胃腸道穿孔(胃腸道穿孔、腸道穿孔、大腸穿孔)
- m. 轉胺酶升高(丙胺酸轉胺酶增加、天門冬胺酸轉胺酶增加、 γ 麩胺醯轉化酶增加、肝酵素增加、肝功能異常、肝功能測試異常、轉胺酶增加)
- n. 腎臟囊腫(腎膿瘍、腎臟囊腫、腎臟囊腫出血、腎臟囊腫感染)
- o. 血清肌酸酐升高(血清肌酸酐升高、腎肌酸酐廓清率降低)
- p. 水腫(臉部水腫、泛發性水腫、局部腫脹、局部水腫、水腫、周邊水腫、眼眶周圍水腫)
- q. 血中睪固酮降低(血中睪固酮降低、性腺功能低下、續發性性腺功能低下)

特定不良反應說明

肝毒性

在 1722 位使用 crizotinib 治療的病人的各個臨床試驗中，有 0.1% 的病人在期間曾發生藥物引發肝毒性而致死的案例。以 crizotinib 治療，曾有低於 1% 的病人同時出現 ALT 與/或 AST 升高超過 3 倍 ULN 及總膽紅素升高超過 2 倍 ULN，但鹼性磷酸酶未升高($\leq 2 \times$ ULN)的現象。

有 187 位(11%)與 95 位(6%)的病人分別出現第 3 或 4 級 ALT 或 AST 升高的現象。17 位(1%)病人由於轉胺酶升高需要永久停藥，表示這些事件一般可以藉由如表 2 定義之劑量調整(參見第 3.1 節)。在隨機分組第 3 期研究 1014 中，有 15% 與 8% 的病人接受 crizotinib，及 2% 與 1% 接受化療的病人分別出現第 3 或 4 級 ALT 或 AST 升高的現象。在隨機分組第 3 期研究 1007 中，有 18% 與 9% 接受 crizotinib 的病人，及 5% 與 <1% 接受化療的病人，出現第 3 或 4 級 ALT 或 AST 升高的現象。

轉胺酶升高的現象通常發生於開始治療的最初 2 個月內。在接受 crizotinib 治療的 ALK 陽性或 ROS1 陽性 NSCLC 病人的臨床試驗中，發生第 1 或 2 級轉胺酶增加的中位時間為 23 天。發生第 3 或 4 級轉胺酶增加的中位時間為 43 天。

第 3 和第 4 級轉胺酶升高的現象通常在中斷給藥後便為可逆的。接受 crizotinib 治療的 ALK 陽性或 ROS1 陽性 NSCLC 病人的臨床試驗中(N=1722)，有 76 位(4%)病人因轉胺酶升高而減少劑量。有 17 位(1%)病人必須永久停止治療。

應依據第 3.2 節和第 5.1 節建議，監測並控制病人的肝毒性。

視覺影響

在接受 crizotinib 治療 ALK 陽性或 ROS1 陽性晚期 NSCLC 病人的臨床試驗中 (N=1722)，有 4 位(0.2%)病人出現第 4 級視野缺損與視覺喪失。視神經萎縮與視神經疾病已被通報為視力喪失的潛在原因(參見第 5.1 節)。

1722 位接受 crizotinib 治療病人有 1084 位(63%)出現所有成因所有等級視覺疾患，其中最常見為視覺障礙、閃光幻視、視覺模糊、玻璃體漂浮物（飛蚊症）。在 1084 位出現視覺疾患的病人中，95%通報嚴重程度屬輕度。7 位(0.4%)病人因視覺疾患需暫時停止給藥，2 位(0.1%)病人需降低劑量。在 1722 位接受 crizotinib 治療的病人中，無任何病人因為視覺疾患而永久停用 crizotinib。

依據視覺症狀評估問卷(VSAQ-ALK)，在研究 1007 與 1014 中接受 crizotinib 的病人，視覺障礙發生率高於接受化療的病人。視覺疾患發病時間通常在給予藥物的第一週內開始。在隨機分組第 3 期研究 1007 與 1014 中，crizotinib 組的絕大多數病人(>50%)曾通報視覺障礙；依據視覺症狀評估問卷(VSAQ-ALK)，發生頻率為每週有 4 至 7 天發生，持續長達 1 分鐘，且為輕度或對日常活動沒有影響（最高分 10 分中得到 0 至 3 分）。

一項於指定時間點進行特定眼科評估的眼科子研究，曾針對 54 位接受 crizotinib 250 毫克每日兩次治療的 NSCLC 病人進行研究。結果 54 位病人中有 38 人(70.4%)發生屬於「眼部疾患」此一系統器官類別的治療期間發生之所有原因不良事件，其中有 30 位病人接受眼科檢查。在這 30 位病人中，曾有 14 位(36.8%)病人曾通報任何類型的眼部異常，而有 16 位(42.1%)病人未觀察到任何眼部異常。最常見的異常發現於裂隙燈生物顯微鏡檢查(21.1%)、眼底鏡檢查(15.8%)和視力檢查(13.2%)。在許多病人身上都有可能造成眼睛異常發現的既有眼部異常及共存病症，因此無法對其與 crizotinib 之間的因果關係下定論。在房水細胞數及前房房水閃塵(aqueous flare)評估方面，並未獲得相關異常發現。Crizotinib 的相關視覺障礙，似乎都與最佳矯正視力、玻璃體、視網膜或視神經的變化無關。

病人若有新發性第 4 級視覺喪失，需停止給予 crizotinib 並進行眼科評估。如果視覺疾患持續或惡化，應考慮進行眼科檢查(參見第 3.1 與 5.1 節)。

胃腸道影響

噁心(57%)、腹瀉(54%)、嘔吐(51%)及便秘(43%)是最常通報所有成因的胃腸道事件。大部份事件的嚴重度為輕至中度。噁心和嘔吐的中位發病時間為 3 天，且 3 週治療後此類事件的頻率降低。支持性照護應包括使用止吐劑。腹瀉和便秘的中位發病時間分別為 13 和 17 天。腹瀉和便秘的支持性照護，應分別包括使用標準止瀉劑和緩瀉藥物。

在 crizotinib 的臨床試驗中，曾通報有胃腸道穿孔事件。在 crizotinib 上市後的使用經驗中，曾通報有胃腸道穿孔致死的病例(參見第 5.1 節)。

QT 間期延長

在接受 crizotinib 治療的 ALK 陽性或 ROS1 陽性晚期 NSCLC 病人的臨床試驗中，1619 位至少經歷 1 次基線後 ECG 評估的病人內有 34 位(2.1%)記錄到 QTcF(以 Fridericia 公式修正後的 QT) ≥ 500 msec；而在 1585 位經歷基線評估和至少 1 次基線後 ECG 評估的病人中有 79 位(5.0%)病人的 QTcF 相較於基線最大增幅 ≥ 60 msec。在 1722 位病人中，

有 27 位 (1.6%)病人發生所有成因第 3 或 4 級心電圖 QT 間期延長 (參見第 3.1、5.1、7 和 11 節)。

在一項盲性人工 ECG 測量值的單組 ECG 子研究中(參見第 11 節)，有 11 位(21%)病人的 QTcF 值較基礎值增加的幅度 ≥ 30 至 <60 msec，而有 1 位(2%)病人的 QTcF 值較基礎值增加的幅度 ≥ 60 msec。沒有病人有最大 QTcF ≥ 480 msec。集中趨勢分析顯示，QTcF 較基礎值的最大平均變化量為 12.3 msec (95% CI：5.1-19.5 msec，由變異數分析 [ANOVA]算出的最小平方[LS]均值)，且出現於第 2 療程第 1 天的用藥後 6 小時。在第 2 療程第 1 天的所有時間點上，QTcF 較基礎值的 LS 均值變化量的所有 90% CI 上限值皆 <20 msec。

QT 間期延長會導致心律不整，是猝死的風險因子之一。QT 間期延長的臨床表現可能包含心搏徐緩、暈眩和暈厥。電解質異常、脫水和心搏徐緩會進一步增加 QTc 間期延長的風險，因此建議發生胃腸道毒性病人，定期監測 ECG 和電解質 (參見第 5.1 節)。

心搏徐緩

在 1722 位接受 crizotinib 治療的 ALK 陽性或 ROS1 陽性晚期 NSCLC 病人的臨床試驗中，有 219 位(13%)病人發生治療後出現的所有成因心搏徐緩。多數事件嚴重程度屬輕度。在總計 1666 位接受至少 1 次基線後生命徵象評估的病人內有 259 位 (16%)病人心跳速率 <50 bpm。

使用伴隨心搏徐緩風險之併用藥品時應謹慎評估。發生有症狀心搏徐緩的病人，應依據「劑量調整」和「警語/注意事項」章節說明控制之(參見第 3.1、5.1 和 7 節)。

間質性肺病/肺部發炎

接受 crizotinib 治療的病人會發生重度、可能致命或死亡的間質性肺病 (ILD)/肺部發炎。在 ALK 陽性或 ROS1 陽性 NSCLC 病人的試驗中(N=1722)，50 位(3%)接受 crizotinib 治療病人發生任何級數所有成因之 ILD，其中包括 18 位 (1%)病人發生第 3 或 4 級，而有 8 位 ($<1\%$)病人死亡。根據獨立審議委員會(IRC)評估，在 ALK 陽性 NSCLC 病人(N=1669)內有 20 位(1.2%)病人有 ILD/肺部發炎，包括 10 位 ($<1\%$)病人死亡。這些案例通常在開始治療後 3 個月內發生。出現 ILD/肺部發炎之肺部症狀的病人應接受監測。並應排除其他可能造成 ILD/肺部發炎的原因 (參見第 3.1 和 5.1 節)。

神經系統影響

在 1722 位接受 crizotinib 治療病人中，有 435 位(25%)曾發生如表 3 所述的所有成因神經病變。在這些研究中，味覺障礙也極常見於報告，且嚴重程度主要屬於第 1 級。

腎臟囊腫

在 1722 位接受 crizotinib 治療病人中，有 52 位(3%)病人曾發生所有成因複雜腎臟囊腫。部份病人發生超出腎臟範圍的局部囊腫侵入。發生腎臟囊腫的病人，應考慮定期以造影和尿液分析進行監測。

嗜中性白血球減少症和白血球減少症

在 ALK 陽性或 ROS1 陽性晚期 NSCLC 病人的各個臨床試驗中 (N=1722)，有 212 位 (12%)接受 crizotinib 治療病人發生第 3 或 4 級嗜中性白血球減少症。任何級數嗜中性白

血球減少症的中位發病時間為 89 天。分別有 3% 的病人因為嗜中性白血球減少症而減少劑量，而<1%病人永久停藥。Crizotinib 的臨床研究中，少於 0.5%病人出現嗜中性白血球減少合併發熱。

在 ALK 陽性或 ROS1 陽性晚期 NSCLC 病人的各個臨床試驗中 (N=1722)，有 48 位(3%) 接受 crizotinib 治療的病人發生第 3 或 4 級白血球減少症。任何級數白血球減少症的中位發病時間為 85 天。

有<0.5%的病人因為白血球減少症而減少劑量，並無任何病人因白血球減少症而永久停止治療。

在 ALK 陽性或 ROS1 陽性晚期 NSCLC 病人的臨床試驗中，轉為第 3 或 4 級白血球和嗜中性白血球減少的頻率分別為 4%和 13%。

應視臨床需要監測全血球計數，包括分類白血球計數，如果出現第 3 或 4 級的異常現象，或出現發燒或感染的現象，應更為頻繁地重複檢測。對出現血液學實驗室檢驗異常現象之病人的處置方式，請參見第 3.1 節。

肺栓塞

在 1722 位接受 crizotinib 治療的 ALK 陽性或 ROS1 陽性晚期 NSCLC 病人的臨床試驗中，有 111 位（6.4%）病人發生所有成因之肺栓塞（肺栓塞、肺動脈血栓形成或肺血栓形成）。

8.3 上市後經驗

疑似不良反應的通報

疑似不良反應的通報在藥品核准上市後是重要的。可持續監測藥品的效益/風險比例。健康照護人員應該透過全國藥物不良反應通報系統針對任何疑似不良反應進行通報。

9. 過量

本品使用過量時應採取一般的支持性處置措施。XALKORI 並無任何解毒劑。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

Crizotinib 是一種針對 ALK 接受體酪胺酸激酶(RTK)及其致癌性變種(如 ALK 融合事件與特定的 ALK 突變種)的選擇性小分子抑制劑。Crizotinib 也是一種肝細胞生長因子接受體(HGFR, c-Met) RTK、ROS1(c-ros)，以及 Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK 的抑制劑。生化分析顯示 crizotinib 會對 ALK、ROS1、與 c-Met 的激酶活性產生具濃度依賴性的抑制作用，細胞分析也顯示 crizotinib 會抑制磷酸化作用及調節具激酶依賴性的表現型。Crizotinib 會產生強效且具選擇性的生長抑制作用，並誘使表現 ALK 融合事件(包括棘皮動物微管相關樣蛋白 4[EML4]-ALK 與核磷蛋白[NPM]-ALK)、ROS1 融合事件或 ALK 或 MET 基因位置放大的腫瘤細胞株發生細胞凋亡。Crizotinib 對帶有表現出 ALK 融合蛋白之異種移植腫瘤組織的小鼠可產生抗腫瘤療效，包括顯著的細胞減量性抗腫瘤活性。活體研究顯示 crizotinib 的抗腫瘤療效具有劑量依賴性，並且和其

對腫瘤中之 ALK 融合蛋白(包括 EML4-ALK 與 NPM-ALK)的磷酸化作用所產生的藥效學抑制作用有關。

Crizotinib 也曾在小鼠異種移植研究中表現出明顯的抗腫瘤活性(該研究使用基因工程技術,使一組 NIH-3T3 細胞株表現可見於人類腫瘤的關鍵 ROS1 融合,再藉此產生腫瘤)。結果顯示 crizotinib 的抗腫瘤療效具有劑量依賴性,並且與活體內抑制 ROS1 磷酸化的現象有相關性。

10.2 藥效藥理特性

藥物治療分類:抗腫瘤劑,蛋白激酶抑制劑;ATC 編碼:L01XE16。

10.3 臨床前安全性資料

在以大鼠和狗所進行的最長達 3 個月的重複投藥毒性研究中,主要的目標器官影響都是發生於胃腸道(嘔吐、糞便變化、充血)、造血系統(骨髓細胞減少)、心血管系統(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)、或生殖系統(睪丸粗絲期精母細胞退化、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藥量的 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 在體外細菌回復突變(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微核分析及體外人類淋巴球染色體變異分析都顯示 crizotinib 具有染色體誘裂性(aneugenicity)。在人類淋巴球的分析中,曾於細胞毒性濃度下發現小幅增加結構性染色體變異。染色體誘裂性方面的 NOEL 劑量約為人類臨床曝藥量的 1.8 倍(以 AUC 為比較基礎)。

目前尚未以 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 ≥ 50 毫克/公斤/日(AUC 約為人類臨床曝藥量的 1.1 倍)的劑量之後,曾觀察到雄性生殖道方面的影響,包括睪丸粗絲期精母細胞退化,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),大鼠著床後流產率升高,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,約為人類臨床曝藥量的 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 天每日投予一次 150 毫克/公斤/日的劑量(以 AUC 為比較基礎,約為人類臨床曝藥量的 3.3 倍)之後,生長中長骨的骨生成作用減弱。目前尚未以幼年動物評估過其他可能與兒童病人有關的毒性。

體外光毒性研究顯示 crizotinib 可能具有光毒性。

11. 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，可於 15 天內達到穩定狀態。在口服投予單劑 250 毫克的劑量之後，crizotinib 的絕對生體可用率為 43%。

對健康志願者投予單劑 250 毫克的劑量時，高脂飲食會使 crizotinib 的 AUC_{inf} 與 C_{max} 降低約 14%。Crizotinib 可與食物併服，亦可不與食物併服(參見第 3.1 節)。

分佈

在靜脈注射一劑 50 毫克的劑量之後，crizotinib 的幾何平均分佈體積(V_{ss})為 1,772 升，這表示它會從血漿廣泛地分佈進入組織。

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-醣蛋白(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 內醯胺(crizotinib lactam)，以及氧端去烷化作用，且氧端去烷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 CYP3A 抑制劑(參見第 7 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 7 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

對病人投予單一劑量的 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劑 250 毫克含有放射活性的 crizotinib 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-醣蛋白(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 7 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 7 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有機陰離子轉運多肽(OATP)1B1 或 OATP1B3，或者腎臟吸收轉運蛋白有機陰離子轉運體(OAT)1 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。

特殊族群的藥物動力學

肝功能不全

Crizotinib 主要在肝臟進行代謝。一項開放性、非隨機分配臨床試驗(研究 1012)，根據 NCI 分類，納入輕度(AST >ULN 且總膽紅素 ≤ULN，或 AST 範圍不限且總膽紅素 >ULN 但 ≤1.5xULN)、中度(AST 範圍不限且總膽紅素 >1.5xULN 但 ≤3xULN)、或重度(AST 範圍不限且總膽紅素 >3xULN)肝功能不全病人，或肝功能正常(AST 和總膽紅素均 ≤ULN)病人(作為輕度或中度肝功能不全病人的配對對照組)。

以每日兩次、每次 250 毫克的 crizotinib 給藥後，輕度肝功能不全病人(N=10)在穩定狀態下展現的全身性 crizotinib 暴露量，與肝功能正常的病人(N=8)相比，其血漿濃度時間-曲線下面積(AUC_{daily})和最高血中藥物濃度(C_{max})的幾何平均數比率相似，分別為 91.1% 和 91.2%，故對於輕度肝功能不全病人，不建議調整起始劑量。

以每日兩次、每次 200 毫克的 crizotinib 給藥後，中度肝功能不全(N=8)病人與給予相同劑量的正常肝功能病人(N=9)相比較，顯示有較高的全身性 crizotinib 暴露量，其 AUC_{daily} 和 C_{max} 的幾何平均數比率分別為 150%和 144%。然而，每日給予兩次劑量、每次 200 毫克的中度肝功能不全病人與每日給予兩次劑量、每次 250 毫克的正常肝功能病人，所觀察到之全身性 crizotinib 暴露量相當，其 AUC_{daily} 和 C_{max} 的幾何平均數比率分別為 114%和 109%。

在使用每日一次、每次 250 毫克之 crizotinib 劑量的重度肝功能不全病人中(N=6)，crizotinib 全身性暴露參數 AUC_{daily} 和 C_{max}，分別為使用每日兩次、每次 250 毫克劑量之肝功能正常病人的 64.7%和 72.6%。

對中度或重度肝功能不全病人施用 crizotinib 時，建議調整 crizotinib 的劑量(參見第 3.2 和 5.1 節)。

腎功能不全

輕度(60 ≤ CL_{Cr} < 90 毫升/分鐘)及中度(30 ≤ CL_{Cr} < 60 毫升/分鐘)腎功能不全的病人，納入單組臨床試驗研究 1001 與 1005 中。評估以基線 CL_{Cr} 測量的腎功能，對觀察到的 crizotinib 穩定狀態低谷濃度(C_{trough, ss})影響。研究 1001 顯示，輕度(N=35)與中度(N=8)腎功能不全的病人，經調整的血漿 C_{trough, ss} 幾何平均，比腎功能正常的病人，分別增加 5.1%與 11%。研究 1005 顯示，輕度(N=191)與中度(N=65)腎功能不全的病人，經調整的血漿 C_{trough, ss} 幾何平均，比腎功能正常的病人，分別增加 9.1%與 15%。此外，使用研究 1001、1005 與 1007 的數據，進行族群藥物動力學分析顯示，CL_{Cr} 對於 crizotinib 的藥物動力學，並無具有臨床意義的影響。由於 crizotinib 的暴露量些微增加(5-15%)，輕度或中度腎功能不全的病人，並不建議調整起始劑量。

重度腎功能不全($CL_{cr} < 30$ 毫升/分鐘)，但無需腹膜透析或血液透析的病人，投予單一劑量 250 毫克後，crizotinib 的 AUC_{inf} 與 C_{max} 比腎功能正常的病人，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病人，調整 crizotinib 的劑量(參見第 3.2 與 5.1 節)。

年齡

依據研究 1001、1005 和 1007 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(參見第 3.2 與 12 節)。

體重及性別

依據研究 1001、1005 和 1007 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，沒有臨床顯著的影響。

種族

依據研究 1001、1005 和 1007 的資料之族群藥物動力學分析，亞裔病人($N=523$)的預測穩定態血漿濃度-時間曲線下面積(AUC_{ss})(95% CI)較非亞裔病人($N=691$)高 23-37%。

接受 crizotinib 治療的 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人的臨床試驗中 ($N=1669$)，相較於非亞裔病人($N=916$)，亞裔病人($N=753$)之通報絕對差異高於 10%的不良反應如下：轉胺酶升高、食慾減退、嗜中性白血球減少症與白血球減少症。沒有絕對差異高於 15%的不良反應報告。

老年人

此類病人的資料相當有限(參見第 3.2 和 12 節)。依據研究 1001、1005 和 1007 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

曾針對接受 XALKORI 250 毫克每日兩次治療的 ALK 陽性或 ROS1 陽性 NSCLC 病人評估 crizotinib 使 QT 間期延長的可能性。於投予單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 34/1619 位(2.1%)接受至少 1 次基線後 ECG 評估病人的 QTcF ≥ 500 msec，並有 79/1585 位(5.0%)接受至少 1 次基線後 ECG 評估病人的 QTcF 較基礎值增加的幅度 ≥ 60 msec(參見第 5.1 節)。

過去曾在 52 位接受 crizotinib 250 毫克每日兩次治療的 ALK 陽性 NSCLC 病人中，進行一項盲性人工 ECG 測量值的 ECG 子研究。結果有 11 位(21%)病人的 QTcF 值較基礎值增加的幅度 ≥ 30 至 < 60 msec，而有 1 位(2%)病人的 QTcF 值較基礎值增加的幅度 ≥ 60 msec。沒有病人有最大 QTcF ≥ 480 msec。集中趨勢分析顯示，在第 2 療程第 1 天的所有時間點上，QTcF 較基礎值的 LS 均值變化量的所有 90% CI 上限值皆 < 20 msec。藥物動力學/藥效學分析的結果顯示，crizotinib 的血中濃度與 QTc 之間存有關聯性。另外發現心跳速率減緩和 crizotinib 血漿濃度增加有關聯性(參見第 5.1 節)，且 17.8 下/分鐘(bpm)的最大平均下降量出現在第 2 療程第 1 天的 8 小時後。

12. 臨床試驗資料

先前未曾接受治療的 ALK 陽性晚期 NSCLC – 隨機分組第 3 期研究 1014

使用 crizotinib 治療先前未曾以全身性療法治療晚期疾病之 ALK 陽性轉移性 NSCLC 病人的療效與安全性於一項全球性、隨機分配、開放式研究 1014 中被證明。

在完整分析族群中，包含 343 位在隨機分組前，以螢光原位雜交 (FISH) 判定患有 ALK 陽性晚期 NSCLC 的病人。有 172 位病人被隨機分配進入 crizotinib 組，而有 171 位病人被隨機分配進入化學治療組(接受 pemetrexed + cisplatin 或 cisplatin 治療，最多 6 個療程)。整個試驗族群人口統計學特性與疾病特性都相近：62% 為女性、中位年齡 53 歲、基線體能狀態 ECOG 0 或 1 (95%)、51% 為白種人、46% 為亞洲人、4% 為目前吸煙者、32% 為過去吸煙者，以及 64% 為從未吸煙者。整個試驗族群的疾病特性為：98% 為轉移性疾病、92% 病人腫瘤分類為腺癌病理特徵、27% 病人有腦轉移。

接受 crizotinib 治療組的病人在出現實體瘤療效評價標準 (RECIST) 所定義的疾病惡化現象之後，如果經試驗主持人判斷仍可獲得臨床效益，可繼續接受原先分配到的 crizotinib 療法。有 65/89 位 (73%) 接受 crizotinib 治療的病人及 11/132 位 (8.3%) 接受化學療法治療的病人在出現客觀疾病惡化現象之後仍繼續治療至少 3 週。當出現 RECIST 所定義的疾病惡化現象 (由獨立放射學審查 (IRR) 判定) 原先隨機分組接受化學治療組的病人可換成接受 crizotinib 的治療。144 位 (84%) 原先接受化學治療組的病人後續轉為接受 crizotinib 治療。

依據 IRR 的評估，與化學治療相比較，crizotinib 顯著地延長本試驗的主要目標無惡化存活期間(PFS)。Crizotinib 的 PFS 效益在基線病人特性不同的子群組中仍保持一致，例如年齡、性別、種族、吸煙級別、診斷後的時間、ECOG 體能狀態分數、是否出現腦轉移。接受 crizotinib 治療病人的整體存活期 (OS) 數值有所改善，儘管這項改善並未達到統計顯著差異。隨機分組第 3 期研究 1014 的療效相關數據摘要如表 4，而 PFS 和 OS 的 Kaplan-Meier 曲線圖分別如圖 1 和圖 2 所示。

表 4. 先前未曾接受治療的 ALK 陽性晚期 NSCLC-隨機分組第 3 期研究 1014 中，得到的療效相關結果(完整分析族群) *

反應參數	Crizotinib N=172	化療 N=171
無惡化存活期 (依據 IRR 評估結果)		
事件數，n (%)	100 (58%)	137 (80%)
PFS 中位月數 (95% CI)	10.9 (8.3, 13.9)	7.0 ^a (6.8, 8.2)
HR (95% CI) ^b	0.45 (0.35, 0.60)	
p 值 ^c	<0.0001	
整體存活期 ^d		
死亡人數，n (%)	71 (41%)	81 (47%)
OS 中位月數 (95% CI)	NR(45.8, NR)	47.5 (32.2, NR)
HR (95% CI) ^b	0.76 (0.55, 1.05)	
p 值 ^c	0.0489	
12 個月存活機率， ^d % (95% CI)	83.5 (77.0, 88.3)	78.4 (71.3, 83.9)
18 個月存活機率， ^d % (95% CI)	71.5 (64.0, 77.7)	66.6 (58.8, 73.2)
48 個月存活機率， ^d % (95% CI)	56.6 (48.3, 64.1)	49.1 (40.5, 57.1)
客觀反應率 (依據 IRR 評估結果)		
客觀反應率% (95% CI)	74% (67, 81)	45% ^e (37, 53)
p 值 ^f	<0.0001	

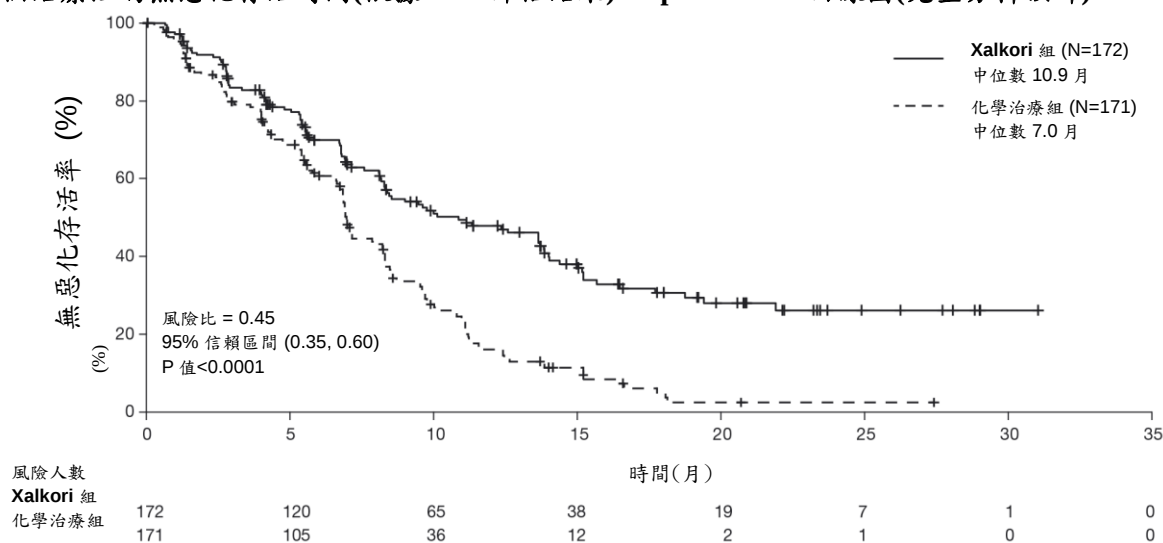
反應參數	Crizotinib N=172	化療 N=171
反應持續時間		
中位數，月數 ^g (95% CI)	11.3 (8.1, 13.8)	5.3 (4.1, 5.8)

縮寫：CI = 信賴區間；HR = 風險比；IRR = 獨立放射審查小組；N/n = 病人數；NR = 未達成；PFS = 無惡化存活期；ORR = 客觀反應率；OS = 整體存活期。

* PFS、客觀反應率和反應持續時間是依據截止日期為 2013 年 11 月 30 日的資料；OS 則依最後一位病人的最終回診日(2016 年 11 月 30 日)，並依據追蹤期中位數約為 46 個月的資料。

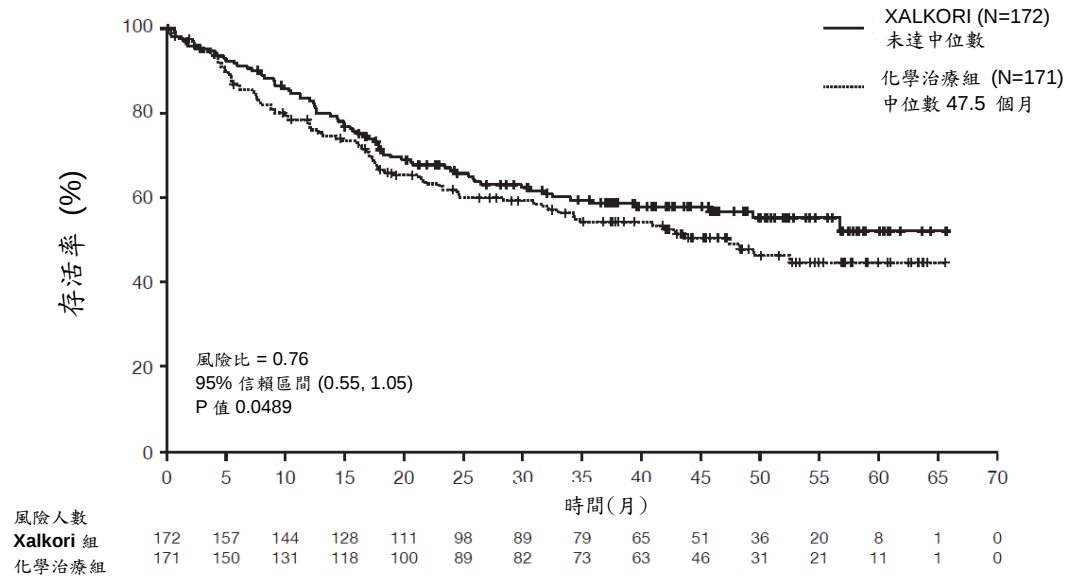
- Pemetrexed/cisplatin 的中位 PFS 為 6.9 個月 (95% CI: 6.6, 8.3) (HR=0.49; p 值<0.0001，crizotinib 相較於 pemetrexed/cisplatin)，而 pemetrexed/carboplatin 為 7.0 個月(95% CI: 5.9, 8.3) (HR=0.45; p 值<0.0001，crizotinib 相較於 pemetrexed/carboplatin)。
- 依據 Cox 比例危險分層分析。
- 依據分層對數秩檢定(單邊)。
- 根據最終 OS 分析進行更新。OS 分析並未針對換組可能造成的干擾效應進行校正(144 位 [84%] 化療組病人接受後續 crizotinib 治療)。
- Pemetrexed/cisplatin 的 ORR 為 47% (95% CI: 37, 58) (p 值<0.0001，相較於 crizotinib)，而 pemetrexed/carboplatin 的 ORR 為 44% (95% CI: 32, 55) (p 值<0.0001，相較於 crizotinib)。
- 依據分層 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定(雙邊)。
- 利用 Kaplan-Meier 法估計。

圖 1. 在先前未曾接受治療的 ALK 陽性晚期 NSCLC-隨機分組第 3 期研究 1014 中，各個治療組的無惡化存活時間(依據 IRR 評估結果) Kaplan-Meier 曲線圖(完整分析族群)



縮寫：CI = 信賴區間；N = 病人數；p=p-值

圖 2. 在先前未曾接受治療的 ALK 陽性晚期 NSCLC-隨機分組第 3 期研究 1014 中，各個治療組的整體存活期 Kaplan-Meier 曲線圖(完整分析族群)



縮寫：CI = 信賴區間；N = 病人數；p = p-值

在基線時患有已治療之腦轉移的病人方面，顱內病灶惡化所經時間 (IC-TTP) 中位月數在 crizotinib 組內(N=39)為 15.7 個月，在化學治療組內(N=40)則為 12.5 個月(HR=0.45 [95% CI: 0.19, 1.07]；單邊 p 值=0.0315)。在基線時未罹患腦轉移的病人方面，顱內病灶惡化現象(IC-TTP)中位月數在 crizotinib 組(N=132)或化學治療組(N=131)內均為未達成(HR=0.69 [95% CI: 0.33, 1.45]；單邊 p 值=0.1617)。

病人報告症狀和整體生活品質(QOL)是以 EORTC QLQ-C30 問卷及其肺癌單元(EORTC QLQ-LC13)。總計 166 名 Crizotinib 組病人和 163 名化學治療組病人，在基線及至少一次基線後回診時，填寫 EORTC QLQ-C30 和 LC13 問卷。觀察到 Crizotinib 組相較於化學治療組在整體生活品質上有較大的顯著改善（從基線分數改變之整體差異為 13.8，p 值<0.0001）。

依 EORTC QLQ-LC 13 所評估之惡化前所經時間(TTD)中預設的惡化事件定義如下：胸痛、咳嗽或呼吸困難等症狀的分數，相較於基線首次上升 ≥ 10 分的事件。

Crizotinib 和化學療法相比較，具有顯著延長惡化前所經時間(TTD)的症狀效益（中位時間 2.1 個月相較於 0.5 個月）(風險比 0.59；95% CI: 0.45, 0.77；Hochberg 調整後對數秩檢定雙邊 p 值= 0.0005)。

先前曾接受治療的 ALK 陽性晚期 NSCLC – 隨機分組第 3 期研究 1007

使用 crizotinib 治療先前曾以全身性療法治療晚期疾病之 ALK 陽性轉移性 NSCLC 病人的療效與安全性於一項全球性、隨機分組、開放式研究 1007 中被證明。

整體分析族群包括 347 位 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人經 FISH 分析法確認後隨機分組。173 位病人隨機分配到 crizotinib 組，而 174 位病人隨機分配到化學療法組(pemetrexed 或 docetaxel)。整體試驗族群之人口統計學特性與疾病特性為 56%女性、中位年齡 50 歲、基線體能狀態 ECOG 0(39%)或 1(52%)、52%為白種人、45%為亞洲人、4%為目前吸煙者、33%為過去吸煙者，以及 63%為從未吸煙者、93%為轉移性疾病及 93%病人腫瘤分類為腺癌。

病人在出現 RECIST 所定義的疾病惡化現象之後，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 治療的病人及 17/119 位(14%)接受化學療法治療的病人在出現客觀疾病惡化現象之後仍繼續治療至少 3 週。隨機分配進入化學療法的病人可在 IRR 確認出現 RECIST 所定義的疾病惡化現象時，轉為接受 crizotinib 治療。

依據 IRR 的評估，和化學療法相比較，crizotinib 可明顯延長本試驗的主要目標 PFS。Crizotinib 的 PFS 效益在基線病人特性不同的子群組中仍保持一致，例如年齡、性別、種族、抽菸狀態、診斷後經過時間、ECOG 體能狀態分數、是否出現腦轉移和先前的 EGFR TKI 治療。

研究 1007 的療效相關數據如表 5 所示，PFS 與 OS 的 Kaplan-Meier 曲線圖如圖 3 與圖 4 所示。

表 5. 在先前曾接受治療的 ALK 陽性晚期 NSCLC-隨機分組第 3 期研究 1007 中，得到的療效相關結果(完整分析族群)*

治療反應參數	Crizotinib N=173	化療 N=174
無惡化存活期 (依據 IRR 評估結果)		
事件數， n (%)	100 (58%)	127 (73%)
事件類型， n (%)		
病情惡化	84 (49%)	119 (68%)
死亡	16 (9%)	8 (5%)
中位 PFS 月數 (95% CI)	7.7 (6.0, 8.8)	3.0 ^a (2.6, 4.3)
HR (95% CI) ^b	0.49 (0.37, 0.64)	
p 值 ^c	<0.0001	
整體存活期 ^d		
死亡人數， n (%)	116 (67%)	126 (72%)
中位 OS 月數 (95% CI)	21.7 (18.9,30.5)	21.9 (16.8,26.0)
HR (95% CI) ^b	0.85 (0.66, 1.10)	
p 值 ^c	0.1145	
6 個月存活機率， ^e % (95% CI)	86.6 (80.5, 90.9)	83.8 (77.4, 88.5)
1 年存活機率， ^e % (95% CI)	70.4 (62.9, 76.7)	66.7 (59.1, 73.2)
客觀反應率 (依據 IRR 評估結果)		
客觀反應率% (95% CI)	65% (58, 72)	20% ^f (14, 26)
p 值 ^g	<0.0001	
反應持續時間		
中位數 ^e ，月數 (95% CI)	7.4 (6.1, 9.7)	5.6 (3.4, 8.3)

縮寫：CI = 信賴區間；HR = 風險比；IRR = 獨立放射審查小組；N/n = 病人數；PFS = 無惡化存活期；ORR=客觀反應率；OS = 整體存活期。

* PFS、客觀反應率和反應持續時間是依據截止日期為 2012 年 3 月 30 日的資料；OS 是依據截止日期為 2015 年 8 月 31 日的資料。

^a. Pemetrexed 的中位 PFS 為 4.2 個月 (95% CI: 2.8, 5.7) (HR=0.59; p 值=0.0004，crizotinib 相較於 pemetrexed)而 docetaxel 為 2.6 個月(95% CI: 1.6, 4.0) (HR=0.30; p 值<0.0001，crizotinib 相較於 docetaxel)。

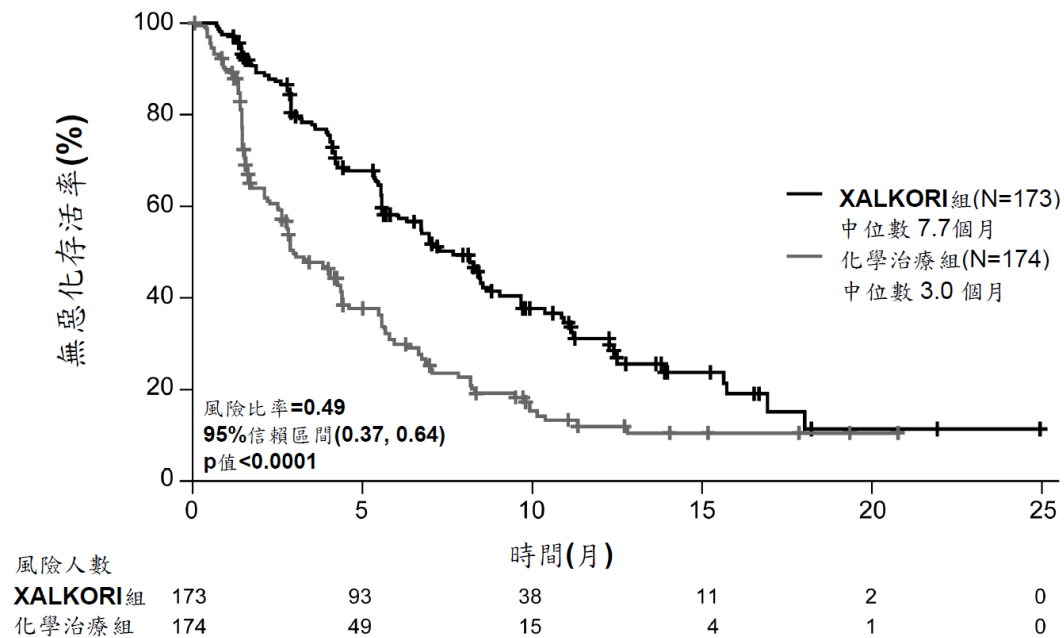
^b. 依據 Cox 比例危險分層分析。

^c. 依據分層對數秩檢定(單邊)。

^d. 依據最終 OS 分析更新。最終 OS 分析並未針對換組可能造成的干擾效應進行校正。(154 [89%]名病人接受後續 crizotinib 治療)。

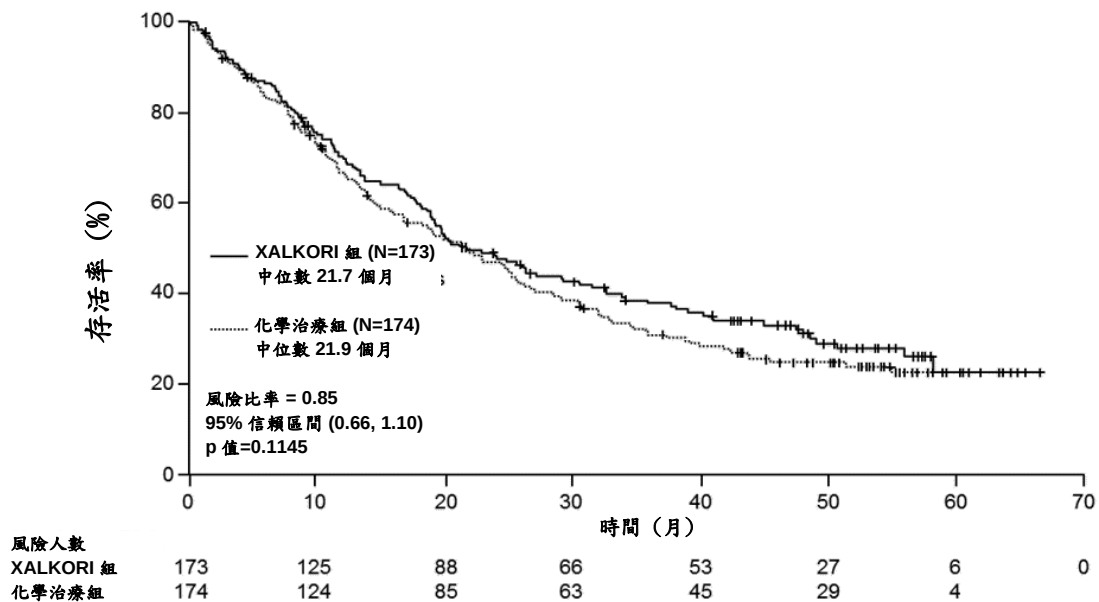
- e. 使用 Kaplan-Meier 法估計。
- f. Pemetrexed 的 ORR 為 29% (95% CI: 21, 39) (p 值<0.0001，相較於 crizotinib)，而 docetaxel 為 7% (95% CI: 2, 16) (p 值<0.0001，相較於 crizotinib)。
- g. 依據分層 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定(雙邊)。

圖 3. 在先前曾接受治療的 ALK 陽性晚期 NSCLC-隨機分組第 3 期研究 1007 中，各個治療組的無惡化存活時間(依據 IRR 評估結果) Kaplan-Meier 曲線圖(完整分析族群)



縮寫：CI = 信賴區間；N = 病人數；p=p-值

圖 4. 在先前曾接受治療的 ALK 陽性晚期 NSCLC-隨機分組第 3 期研究 1007 中，各個治療組的整體存活期 Kaplan-Meier 曲線圖(完整分析族群)



縮寫：CI = 信賴區間；N = 病人數；p=p-值

隨機分組第 3 期研究 1007 納入患有先前曾接受治療或未接受治療且無症狀之腦轉移的 52 位 crizotinib 治療組病人及 57 位化學治療組病人。12 週時的 Intracranial Disease

Control Rate (IC-DCR)，在 crizotinib 和化學治療組內分別為 65%和 46%。

病人報告症狀和整體生活品質(QOL)是以 EORTC QLQ-C30 問卷及其肺癌單元(EORTC QLQ-LC13)，於基線(第 1 療程第 1 天)及後續每個療程的第 1 天時收集。總計 162 名 crizotinib 組病人和 151 名化學治療組病人，在基線及至少一次基線後回診時，填寫 EORTC QLQ-C30 和 LC-13 問卷。

對於通報發生胸痛、呼吸困難或咳嗽症狀的病人，crizotinib 和化學療法相比較，具有顯著延後惡化時間的症狀效益 (中位時間 4.5 個月相較於 1.4 個月) (HR 0.50; 95% CI : 0.37, 0.66；Hochberg 調整後對數秩檢定雙邊 p 值< 0.0001)。

Crizotinib 和化學療法相比較，脫髮 (第 2 至 15 療程；p 值< 0.05)、咳嗽 (第 2 至 20 療程；p 值< 0.0001)、呼吸困難 (第 2 至 20 療程、p 值< 0.0001)、咳血(第 2 至 20 療程；p 值< 0.05)、手臂或肩膀疼痛 (第 2 至 20 療程；p 值< 0.0001)、胸痛 (第 2 至 20 療程；p 值< 0.0001) 和其他部位疼痛 (第 2 至 20 療程；p< 0.05) 相對於基線的改善幅度顯著較大。Crizotinib 和化學療法相比較，周邊神經病變 (第 6 至 20 療程；p 值< 0.05)、吞嚥困難 (第 5 至 11 療程；p 值< 0.05) 和口腔疼痛 (第 2 至 20 療程；p 值< 0.05) 相對於基線的惡化幅度顯著較低。

Crizotinib 和化學療法相比較，相對於基線的整體生活品質效益顯著較大 (第 2 至 20 療程；p 值< 0.05)。

ALK 陽性晚期 NSCLC 單組研究

曾在 2 項多國單組研究(研究 1001 和 1005)中探討過使用單一藥物 crizotinib 治療 ALK 陽性晚期 NSCLC 的效果。在這些研究所收錄的病人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終點指標皆為以 RECIST 為依據的客觀反應率(ORR)。

在 PFS 與 ORR 分析資料收集截止時，有 149 位 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人，包括 125 位先前曾接受治療的 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人被收錄在研究 1001。人口統計學與疾病特性為 50%女性、中位年齡為 51 歲、基線 ECOG 體能狀態為 0 (32%)或 1 (55%)、61%為白種人、30%為亞洲人、少於 1%目前仍在抽菸、27%過去曾抽菸且 72%從未抽菸、94%為轉移性與 98%的癌症組織學檢查結果分類為腺癌。治療期間的中位數為 42 週。

在 PFS 與 ORR 分析資料收集截止時，有 934 位 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人在研究 1005 中接受 crizotinib 治療。人口統計學與疾病特性為 57% 女性、中位年齡 53 歲、基線 ECOG 體能狀態 0/1 (82%)或 2/3 (18%)、52%為白種人、44%為亞洲人、4%目前仍在抽菸、30%過去曾抽菸，66%從未抽菸、92%為轉移性與 94%癌症的組織學檢查結果分類為腺癌。這些病人的治療期間中位數為 23 週。病人在發生 RECIST 定義的疾病惡化後，可由研究主持人決定持續接受治療，其中 106 位病人中的 77 位(73%)在客觀疾病惡化後，持續接受至少 3 週的 crizotinib 治療。

研究 1001 和 1005 的療效相關數據如表 6 所示。

表 6. 研究 1001 和 1005 的 ALK 陽性晚期 NSCLC 療效相關結果

療效參數	研究 1001	研究 1005
	N=125 ^a	N=765 ^a

療效參數	研究 1001	研究 1005
客觀反應率 ^b [% (95% CI)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
腫瘤療效反應時間[中位數(範圍)]週	7.9 (2.1, 39.6)	6.1 (3, 49)
療效反應持續時間 ^c [中位數(95% CI)]週	48.1 (35.7, 64.1)	47.3 (36, 54)
無惡化存活時間 ^c [中位數(95% CI)]月	9.2 (7.3, 12.7)	7.8 (6.9, 9.5) ^d
	N=154^e	N=905^e
死亡數, n(%)	83 (54%)	504 (56%)
整體存活期 ^c [中位(95% CI)] 月	28.9 (21.1, 40.1)	21.5 (19.3, 23.6)

縮寫：CI = 信賴區間；N/n=病人數；PFS = 無惡化存活期

^a 根據資料收集截止日期為 2011 年 6 月 1 日(研究 1001)與 2012 年 2 月 15 日(研究 1005)

^b 研究 1001 中有 3 位病人無法評估療效反應，研究 1005 中有 42 位病人無法評估療效反應

^c 利用 Kaplan-Meier 法分析而得的估計值

^d 研究 1005 之 PFS 資料包括在安全性分析族群中，以 FISH 檢測識別的 807 位病人(資料收集截止日期為 2012 年 2 月 15 日)。

^e 根據資料收集截止日期為 2013 年 11 月 30 日

ROS1 陽性晚期 NSCLC

研究 1001 (第一期)

在採用多中心、多國、單組設計的研究 1001 中，曾探討以 crizotinib 單一療法治療 ROS1 陽性晚期 NSCLC。在資料收集截止時，該研究總共納入 53 名 ROS1 陽性晚期 NSCLC 病人，包括 46 名曾接受治療的 ROS1 陽性晚期 NSCLC 病人，以及未曾接受全身性療法且人數有限的病人(N=7)。主要療效終點指標為客觀反應率(ORR) (依 RECIST 判定)，次要終點指標包括腫瘤療效反應時間(TTR)、反應持續時間(DR)、無惡化存活時間(PFS)和整體存活期(OS)。病人每日口服 crizotinib 兩次，每次 250 mg。

人口統計學特性如下：57% 為女性；年齡中位數為 55 歲；基線 ECOG 體能狀態為 0 或 1 分(98%)或 2 分 (2%)；57% 為白人，40% 為亞洲人；25% 過去抽菸，75% 從未抽菸。疾病特性如下：94% 為轉移性、96% 組織學型態為腺癌，還有 13% 未曾以全身性療法治療轉移性疾病。

在研究 1001 中，病人必須在進入臨床試驗前患有晚期 ROS1 陽性晚期 NSCLC。對於多數病人而言，ROS1 陽性 NSCLC 是以 FISH 確認。治療持續時間中位數為 22.4 個月 (95% CI：15.0, 35.9)。有 6 個達到完全反應 (CR) 的案例及 32 個達到部分反應 (PR) 的案例，且 ORR 為 72% (95% CI：58%，83%)。DR 中位數為 24.7 個月 (95% CI：15.2, 45.3)。50% 的客觀腫瘤療效反應是在最初 8 週治療期間達成。資料收集截止時的 PFS 中位數為 19.3 個月(95% CI：15.2, 39.1)。資料收集截止時的 OS 中位數為 51.4 個月 (95% CI: 29.3, NR)。

研究 1001 中 ROS1 陽性晚期 NSCLC 病人的療效資料已列於表 7。

表 7. 研究 1001 的 ROS1 陽性晚期 NSCLC 療效相關結果

療效參數	研究 1001 N=53 ^a
客觀反應率 [% (95% CI)]	72 (58, 83)
腫瘤療效反應時間 [中位數 (範圍)] 週	8 (4, 104)
療效反應持續時間 ^b [中位數 (95% CI)] 月	24.7 (15.2, 45.3)
無惡化存活時間 ^b [中位數 (95% CI)] 月	19.3 (15.2, 39.1)

療效參數	研究 1001 N=53^a
整體存活期 ^b [中位數 (95% CI)]月	51.4 (29.3, NR)

縮寫：CI=信賴區間；N=病人人數；NR=未達到

整體存活期是根據追蹤期中位數約為 63 個月時資料。

^a 根據資料收集截止日期為 2018 年 06 月 30 日。

^b 利用 Kaplan-Meier 法分析而得的估計值。

研究 OO12-01 (第二期)

在一多中心、單組設計於東亞病人執行之研究 OO12-01 中，曾探討以 crizotinib 單一療法治療 ROS1 陽性晚期 NSCLC。進入臨床試驗前，病人須經已確效之 Amoy RT-PCR 檢測識別為 ROS1 陽性腫瘤。至該研究的資料收集截止時，127 名 ROS1 陽性晚期 NSCLC 病人已接受 crizotinib 治療，其中包括 103 名曾接受治療的 ROS1 陽性晚期 NSCLC 病人，以及 24 名未曾接受全身性療法的病人。主要療效終點指標為依 IRR 評判的 ORR (依 RECIST 判定)。次要終點指標包括 PFS 和 OS。病人每日口服 crizotinib 兩次，每次 250 mg。

治療持續時間中位數為 34 週，於資料收集截止時，有 80 名(63%)病人仍持續接受 crizotinib 治療，有 14 個達到完全反應 (CR) 的案例，及 74 個達到部分反應 (PR) 的案例，且 ORR 為 69.3% (95% CI：60.5%，77.2%)。PFS 中位數為 13.4 個月(95% CI：10.2，未達到)。

組織學檢查結果非腺癌

隨機分組第 3 期研究 1014 與 1007 分別收錄 21 名之前未接受治療與 12 名之前治療過晚期 ALK 陽性組織學檢查結果非腺癌之 NSCLC 病人。此子群組過小而無法獲得可靠結論。值得注意的是，由於以 pemetrexed 為基礎的療法已被用於對照組，研究 1007 與 1014 沒有組織學檢查結果 SCC 的病人隨機分配到 crizotinib 組。

在研究 1005 中(包括 22 位組織學檢查結果 SCC 的病人)，有 45 位療效反應可評估之之前治療過非腺癌 NSCLC 病人的資料可供參考。在這些病人中，有 20 位組織學檢查結果非腺癌之 NSCLC 病人出現部份療效反應，ORR 為 44%，有 9 位組織學檢查結果 SCC 之 NSCLC 病人 ORR 為 41%，皆低於研究 1005 所有病人中(54%)所報告的 ORR。

使用 crizotinib 再治療

無法獲得之前接受以 crizotinib 為療法而再度以 crizotinib 治療病人的安全性與療效資料。

老年人

在隨機分組第 3 期研究 1014 的 171 位接受 crizotinib 治療的 ALK 陽性 NSCLC 病人中，22 位(13%)為 65 歲(含)以上。而 109 位由化學治療轉換為接受 crizotinib 治療的 ALK 陽性病人中，26 位(24%)為 65 歲(含)以上。在隨機分組第 3 期研究 1007 的 172 位接受 crizotinib 治療的 ALK 陽性病人中，27 位(16%)為 65 歲(含)以上。在單組臨床研究 1001 和 1005 的 154 位和 1063 位 ALK 陽性 NSCLC 病人中，分別有 22 位(14%)與 173 位 (16%)為 65 歲(含)以上。在 ALK 陽性 NSCLC 病人中，在研究 1014 之 65 歲(含)以上接受 crizotinib 治療發生不良反應的頻率一般與小於 65 歲病人相似，65 歲(含)以上之病人另有較高的機率通報發生水腫與便秘(≥15%差異)。隨機分組第 3 期研究 1007 與 1014

的 crizotinib 組與單組研究 1005 皆無任何病人的年齡為 85 歲(含)以上。單組研究 1001 的 154 位病人中有一位 ALK 陽性病人的年齡大於 85 歲(參見第 3.2 與 11 節)。在單組研究 1001 的 53 位 ROS1 陽性 NSCLC 病人中，15 人(28%)為 65 歲(含)以上。研究 1001 中沒有 ROS1 陽性病人的年齡超過 85 歲。

兒童族群

兒童之使用方面的資訊請參見第 3.2 節。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

4-1000 粒鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

13.2 效期

請參考外盒標示。

13.3 儲存條件

請儲存於 30°C 以下。

15. 其他

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 20210716-2

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：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓