



PIC/S GMP藥品

吉法莎 膜衣錠250毫克

Gefissa Film Coated Tablets 250mg

【成分】

每錠中含：Gefitinib.....250 mg

【產品描述】

棕色，圓形，兩面凸出，膜衣錠劑。每一錠劑中含有250 mg之 gefitinib。

【適應症】

Gefitinib適用於具有EGFR-TK突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC)病人之第一線治療【參閱「警語及注意事項」章節】。

Gefitinib適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病人之第二線用藥。

【用法用量】依文獻記載

Gefitinib之劑量為250mg錠劑，口服，每天一次，可空腹或與食物併用。如忘記服藥時，想起時應立刻補服一次劑量，若是離下次服藥時間不到12小時，則跳過忘記的劑量，不可同時服用兩倍的劑量。

無法整粒吞服錠劑時，例如病人只能吞嚥液體，可將錠劑於水中崩散後服用。

應將錠劑放入半杯飲用水(非碳酸類)中，不要壓碎，攪拌直到錠劑崩散(約15分鐘)後，立即喝下此溶液，再以半杯水沖洗杯緣並喝下。另外，此溶液也可用鼻胃管餵食。

Gefitinib並不建議供兒童或青少年使用，因尚未對此族群進行安全性及有效性之研究。

無論病人之年齡、體重、性別、種族或腎功能狀況如何，或病人因肝臟之轉移而有中度至重度之肝功能受損，均無須調整劑量【參閱「藥動學性質」章節】。

劑量調整：

若病人對藥物引起之腹瀉或皮膚不良反應，難以耐受時，可藉著短期地中斷治療(直到14天)來解決，其後再以250 mg之劑量重新開始【參閱「不良反應」章節】。

【禁忌】依文獻記載

禁用於已知對此藥品之有效成分或任何組成會嚴重過敏之病人。

【警語及注意事項】依文獻記載

考慮使用Gefitinib作為晚期或轉移之非小細胞肺癌的第一線治療時，建議對一切可能取得腫瘤組織樣本的病人實施EGFR突變檢測。檢測病人的突變狀態時，要選擇效度良好且堅定的檢驗方法是非常重要的，儘可能的將偽陰性或偽陽性測定減到最低。Gefitinib對於EGFR突變陽性病人是恰當的治療選擇。

用於診斷晚期非小細胞肺癌的腫瘤組織切片，較適合用於EGFR突變檢測，應盡可能採集腫瘤組織切片並檢測。若腫瘤組織切片無法取得或無法用於評估，則可以血液(血漿)中採集之循環腫瘤DNA(ctDNA, circulating tumour DNA)來評估。唯有健全、可信、靈敏且已證實有效的ctDNA檢測，才能用於判斷ctDNA中的EGFR突變情形。於ctDNA中所測得的EGFR突變，對於腫瘤組織本身的EGFR突變具有高預測性，但並非所有的EGFR突變都可以藉由這個方法檢測出來(0.2%偽陽性，34.3%偽陰性)。見「藥效學性質」。

服用Gefitinib之病人，曾發生間質性肺病(ILD)，其可能係急性發作，有些病人因而致命【參閱「不良反應」章節】。如果病人出現呼吸症狀之惡化，如呼吸困難、咳嗽及發燒時，應停止用Gefitinib治療，並立即着手調查。

當確認是間質性肺病時，應停用Gefitinib，並給病人適當之治療。

在一項日本之藥物流行病學研究中【參閱「不良反應」章節】，追蹤3159位非小細胞肺癌病人在接受Gefitinib或化學治療12週後，其後所產生會發展成間質性肺病(ILD)(不論該病人為接受Gefitinib或是化學治療者)之危險因子被定義如下：抽煙、表現狀態差(PS≥2)、電腦斷層掃描下正常肺部覆蓋範圍≤50%、近期內被診斷為非小細胞肺癌(<6個月)之前已存在有間質性肺炎、年紀較大(≥55歲)並存在有心臟疾病。在接受這兩種治療時發展成間質性肺炎的病人當中，有下列危險因子的病人的死亡風險比較高：吸煙、電腦斷層掃描下正常肺部覆蓋範圍≤50%、之前已存在有間質性肺炎、年紀較大(≥65歲)、附著胸膜的面積廣泛(≥50%)。

曾發現肝功能試驗異常(包括丙氨酸轉氨酶[ALT]、天門冬胺酸轉氨酶[AST]、膽紅素上升)【參閱「不良反應」章節】之狀況，但很少造成肝炎。有個別分離的肝衰竭報告，在某些情況下造成致命的結果。因此，建議定期檢查肝功能。對肝功能輕度至中度變化者，使用Gefitinib應特別謹慎。若變化較嚴重時，應考慮停藥。

在Gefitinib的臨床試驗中，曾有發生腦血管事件之報告，但並未確立此種事件與Gefitinib的因果關係。

會誘發CYP3A4活性之物質可能會促進代謝且降低血漿中 Gefitinib之濃度。因此，與CYP3A4誘發物質(如phenytoin、carbamazepine、rifampicin、巴比妥類或St John's草)併用時，可能會降低效力【參閱「與其他藥物之交互作用及其他形式之交互作用」章節】。

有報告指出：服用warfarin病人，有些發生國際標準化比值(INR)上升及/或出血【參閱「不良反應」章節】。服用warfarin之病人，應定期檢查凝血酵素原時間(PT)或INR之變化。

會使胃酸之pH值持續上升之藥物，可能會降低血漿中 Gefitinib之濃度，並因而降低其效力【參閱「與其他藥物之交互作用及其他形式之交互作用」及「藥動學性質」章節】。

應教育病人在發生下列狀況時，應立即尋求醫療上之協助：

· 嚥嚥或吞嚥困難、噁心、嘔吐或食慾缺乏。

這些症狀應依臨床上之需要來處理【參閱「不良反應」章節】。

病人如出現有急性角膜炎或惡化眼睛疾病現象(如：眼部發炎、流淚、光敏感、視覺模糊、眼睛痛和/or紅眼)應立即求助眼科專科醫生。

如診斷一旦確認為潰瘍性角膜炎，應中斷Gefitinib治療。如症狀不能消除或再使用Gefitinib後仍復發，應考慮停止使用Gefitinib治療。

在一項以 Gefitinib 及放射治療為新診斷出腦幹神經膠質瘤(brain stem glioma)或不完全切除大腦幕上惡性神經膠質瘤(incompletely resected supratentorial malignant glioma)之幼兒病人的第一、二期試驗中，45位收案病人中有4例(其中1例為致命性)出現中樞神經出血的現象。另一個中樞神經出血的例子出現在一位罹患室管膜瘤(ependymoma)單獨以Gefitinib治療的兒童。

在接受Gefitinib治療之非小細胞肺癌之成人病人中，並未被證實有增加腦出血的風險。

在第二期臨床試驗資料中，Gefitinib及vinorelbine曾一起併用，資料顯示 Gefitinib可能會使vinorelbine噬中性白血球減少的現象惡化。

服用Gefitinib的病人曾有胃腸穿孔的報告，大多數病例還有其他已知危險因子，包括年紀大、併用藥物如類固醇或NSAIDs、潛在的胃腸潰瘍的病史、吸煙或在穿孔部位有腸轉移。

亦請參閱「懷孕及哺乳」及「對駕駛及機器操作能力之影響」章節。

【與其他藥物之交互作用及其他形式之交互作用】依文獻記載

體外研究顯示Gefitinib主要係經由CYP3A4代謝。

健康志願者併用rifampicin(強效的3A4誘導劑)時，其Gefitinib之AUC平均值，比未併用rifampicin者降低達83%【參閱「警語及注意事項」章節】。

健康志願者併用itraconazole(為CYP3A4抑制劑)時，其Gefitinib之AUC平均值，比未併用者增加達80%。此種增加在臨牀上可能有其影響，因為不良反應的發生與劑量及藥物有關。

健康志願者併用ranitidine，其劑量使胃液pH值持續上升(達到≥5)時，會導致Gefitinib之AUC平均值降低達47%【參閱「警語及注意事項」及「藥動學性質」章節】。

曾有報告指出，有些服用warfarin病人發生INR上升及/或出血事件【參閱「警語及注意事項」章節】。

【懷孕及哺乳】依文獻記載

Gefitinib並無在懷孕或哺乳婦女使用之資料。動物實驗顯示有生殖毒性；動物實驗亦指出Gefitinib及其部分代謝產物會進入鼠類之乳汁之中【參閱「臨床前安全性研究」章節】。

育齡婦女應告知避免懷孕，而哺乳婦女應建議其在接受Gefitinib治療期間，必須停止哺乳。

【對駕駛及機器操作能力之影響】依文獻記載

在接受Gefitinib治療期間，曾有衰弱之現象；曾有此症狀之病人駕駛及機器操作時，應細心監看。

【不良反應】依文獻記載

最常報告之藥物不良反應，發生於20%以上之病人，包括腹瀉及皮膚方面的反應(包括皮疹、面部、皮膚乾燥及皮癢)。不良反應通常發生於治療之第一個月，且通常為可逆性。約有10%之病人有嚴重之ADR(共同毒性標準(Common Toxicity Criteria, CTC)第3或4級)。大約有3%之病人因為ADR而停止治療。

根據從ISEL、INTEREST及IPASS等phase III臨床試驗(2462名接受Gefitinib治療的病人)的綜合資料組中得到的相當不良事件報告的發生率，將不良藥物反應(ADRs)依頻率區分列於表1：區分這些頻率時，不考慮比較性治療組內的報告頻率，或者研究人員是否認為它與研究藥物有關。

與實驗室檢驗異常有關的ADRs頻率是以相關檢驗參數相較於基線值有兩種或更多CTC分級變化的病人為依據。

◆表1：按照頻率與系統/器官區分之不良藥物反應

很常見 (≥ 10%)	胃腸異常	<ul style="list-style-type: none"> 腹瀉(34.9%)：多為輕或中度本質(CTC第1或2級)，重慶(CTC第3或4級)則較少見。 噁心：多為輕度本質(CTC第1級)。 嘔吐(13.8%)：多為輕或中度(CTC第1或2級)。 口腔炎(11.0%)：多為輕度(CTC第1級)。
常見 (≥ 1- < 10%)	肝膽異常	<ul style="list-style-type: none"> 丙氨酸轉氨酶上升(11.4%)：多為輕或中度。
	代謝與營養異常	<ul style="list-style-type: none"> 食慾缺乏(19.7%)：輕或中度(CTC第1或2級)。
	皮膚與皮下組織異常	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚反應(57.9%)：多為輕度或中度(CTC第1或2級)紅斑性膿皰疹，部分呈現癢及乾燥，包括皮膚皸裂。
	一般異常與給藥部位狀況	<ul style="list-style-type: none"> 虛弱(17.7%)：多為輕度(CTC第一級)。
少見 (≥ 0.1- < 1%)	胃腸異常	<ul style="list-style-type: none"> 脫水(1.8%)：續發於腹瀉、噁心、嘔吐或食慾缺乏。 口乾*(2.0%)：多為輕度(CTC第1級)。
	血管異常	<ul style="list-style-type: none"> 出血(4.3%)，如鼻出血及血尿。
	肝膽異常	<ul style="list-style-type: none"> 天門冬胺酸轉氨酶上升(7.9%)：多為輕或中度(CTC第1或2級)。 總膽固醇上升(2.7%)：多為輕或中度。
	腎與泌尿異常	<ul style="list-style-type: none"> 無症狀之血中肌酸酐實驗室數值上升(1.5%)。 蛋白尿(7.7%) 膀胱炎(1.1%)
	皮膚與皮下組織異常	<ul style="list-style-type: none"> 指甲異常(7.9%) 脫髮症(4.7%) 過敏反應(1.1%)，包括血管性水腫和蕁麻疹。
	一般異常與給藥部位狀況	<ul style="list-style-type: none"> 發燒(8.7%)
	眼睛異常	<ul style="list-style-type: none"> 結膜炎、瞼緣炎及乾眼症*(6.7%)：多為輕度本質(CTC第1級)。
	呼吸、胸腔與縱隔異常	<ul style="list-style-type: none"> 間質性肺病(1.3%)：常為重度(CTC第3-4級)。曾有致死之報告。
罕見 (≥ 0.01- < 0.1%)	胃腸異常	<ul style="list-style-type: none"> 胰臟炎(0.1%) 胃腸穿孔(0.2%)
	肝膽異常	<ul style="list-style-type: none"> 肝炎**(0.2%)
	眼睛異常	<ul style="list-style-type: none"> 角膜炎(0.12%)、角膜糜爛(0.3%)：可逆性，且有時與睫毛雜亂有關。
	皮膚與皮下組織異常	<ul style="list-style-type: none"> 肢端紅腫症候群(Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)
	皮膚與皮下組織異常	<ul style="list-style-type: none"> 水泡性狀況包括毒性表皮壞死、史帝文生強生症候群(Stevens Johnson syndrome)及多形性紅斑(0.04%) 皮膚血管炎***
	腎與泌尿異常	<ul style="list-style-type: none"> 出血性膀胱炎***

* 此項反應的發生可能合併其他Gefitinib所引起的乾燥症狀(主要為皮膚的反應)。

** 這包括個別分離的肝衰竭報告，在某些情況下造成致命的結果。

*** 不可能根據phase III 臨床試驗區分皮膚血管炎和出血性膀胱炎的頻率，因為可檢測它們的臨床試驗並沒有這些反應的報告，因此頻率是根據歐盟委員會指引(2009年9月)估計的，該指引假設橫跨單一治療臨床試驗有3例報告。

上市後經驗：曾報告有貧血、血小板低下之不良反應。

在一項phase III雙盲臨床試驗中(1692位病人)，比較Gefitinib加上最佳支持性照護(BSC)以及安慰劑加上最佳支持性照護(BSC)使用於先前已接受過1或2個化學療程而對於最近一次療程有抵抗性或不耐受之晚期非小細胞肺癌病人，其間質性肺病(ILD)之總發生率為相似的，在兩個治療組皆為約1%。大部分發生間質性肺病(ILD)之總發生率為相似的，在這些接受Gefitinib治療之東方人種，且在這些接受Gefitinib治療之病人，其間質性肺病(ILD)的發生率是相似的，分別各為約3%及4%。其中一例為致命性案例，此案例發生於接受安慰劑治療之病人。

在一項日本執行之上市後監視研究中(3350位病人)，間質性肺病(ILD)在接受Gefitinib治療之病人的通報率為5.8%。

在一項日本之藥物流行病學研究中【參閱「警語及注意事項」章節】，追蹤罹患非小細胞肺癌之病人為期12週，其間質性肺病(ILD)累積起來的發生率(未以病人特徵不平衡校正過)在接受Gefitinib治療的病人組為4.0%，而在接受化學治療的病人組為2.1%；若以接受Gefitinib治療的病人組比上接受化學治療的病人組，其發展成間質性肺病(ILD)之校正勝算比(OR)為3.2(95%信賴區間(CI)1.9-5.4)。在治療的前四週，接受Gefitinib治療的病人組明顯地比接受化學治療的病人組有增加間質性肺病(ILD)的危險性(校正勝算比為3.8；95%CI 1.9-7.7)；但在之後其相對危險性就較低(校正勝算比為2.5；95%CI 1.1-5.8)。

在一項phase III臨床試驗中(1217名病人)，比較Gefitinib與carboplatin/paclitaxel雙重化學治療作為第一線治療，使用治療於亞洲地區之晚期非小細胞肺癌病人，ILD類型事件的發生率在接Gefitinib治療的病人組為2.6%，而在接受carboplatin/paclitaxel雙重治療的病人組為1.4%。

【使用過量】依文獻記載

Gefitinib藥物過量時，並無專一性之療法。與藥物過量有關之不良反應，應給予症狀療法，尤其是嚴重腹瀉應按照臨床需要處理。在第一階段臨床研究中，有少數病人曾以每日高達1000 mg之劑量治療。發現有些不良反應之發生頻率及嚴重度會增加，主為腹瀉及皮疹為主。在一項研究中，數量有限的病人每週接受1500 mg至3500 mg之治療。在這項研究中，Gefitinib的暴露量並未隨劑量的增加而增加，不良反應的嚴重度多為輕度到中度，與已知的Gefitinib安全性一致。

【藥理學性質】依文獻記載

藥效學性質：依文獻記載

Gefitinib為表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪胺酸激酶酶素(tyrosine kinase)之專一性抑制劑，通常表現於上皮細胞源頭之人類實體腫瘤。抑制EGFR酪胺酸激酶酶素之活性，便抑制了腫瘤之生長、轉移及血管增生，並促進癌細胞之凋亡。

服用Gefitinib治療對於未曾吸煙，組織學為腺癌之女性或亞洲族群病人更為有益。

抗藥性

大部份具有敏感EGFR激酶突變的NSCLC腫瘤最後會在Gefitinib治療中位時間1年後產生抗藥性。在約60%的病例中，抗藥性與繼發的T790M突變有關，因此標靶T790M的酪胺酸激酶酶素抑制劑(TKIs)可能被認為是下一線的治療選擇。其他經由旁路訊號HER2、MET基因擴增和PIK3CA突變等EGFR訊息阻斷劑治療，可能也是導致抗藥性的潛在機轉。有5-10%的病例有表現型(Phenotypic)轉換成小細胞肺癌的情形。

IPASS研究：依文獻記載

自一項以亞洲1217名晚期NSCLC(IIIB或IV期)，組織學是腺癌，而且以前少量吸煙(停止吸煙超過15年，而且吸煙<10包年)或從不吸煙，以及也未曾接受化學治療的病人為對象的phase III 臨床試驗中，Gefitinib對試驗主要療效指標疾病無惡化存活期(PFS)(風險率[HR]0.741，95% CI 0.652-0.845， $p<0.0001$)的療效優於carboplatin(AUC 5.0或6.0)/paclitaxel(200 mg/m²)。治療效果並不固定：起初carboplatin/paclitaxel較好，但後來Gefitinib較佳，可能是EGFR突變狀態造成不同的PFS結果。EGFR突變狀態對於比較Gefitinib與carboplatin/paclitaxel的效果來說，是很強的預測生物標記。

Gefitinib組的客觀反應率(43.0%)也優於carboplatin/paclitaxel組(32.2%)(OR 1.59，95% CI 1.25-2.01， $p=0.0001$)。接受Gefitinib治療的病人明顯比接受carboplatin/paclitaxel治療的病人在生活品質(QOL)上得到較好的改善癌症治療功能性評估-肺部FACT-L總分：48%比41%，OR 1.34，95% CI 1.06-1.69， $p=0.0148$ ；試驗結果指數[TOI]46%比33%，OR 1.78，95% CI 1.40-2.26， $p<0.0001$)。兩組經歷到肺癌症狀改善病人的比例相似(FACT-L肺癌分量表[LCS])，Gefitinib組52%，carboplatin/paclitaxel組49%(OR 1.13，95% CI 0.90-1.42， $p=0.3037$)。

$p=0.0111$) (LCS 47.5%比20.2%， $p=0.0002$)。

於954人死亡(78%到期)後執行整體存活率(OS)分析，表明在整體研究族群中，Gefitinib組的OS與carboplatin/paclitaxel組的差異沒有統計學意義(HR 0.901，95% CI 0.793-1.023， $p=0.1087$)。中位OS：Gefitinib組18.8個月，carboplatin/paclitaxel組17.4個月。

按照EGFR突變狀態進行的OS分析顯示，在已知為突變陽性的腫瘤病人中，Gefitinib組的OS與carboplatin/paclitaxel組沒有顯著差異(HR 1.002，95% CI 0.756-1.328；中位OS 21.6個月比21.9個月)；在已知為突變陰性的病人中，Gefitinib組的OS與carboplatin/paclitaxel組也沒有顯著差異(HR 1.181，95% CI 0.857-1.628，中位OS 11.2個月比12.7個月)。在突變狀態未知的病人中，OS的結果(HR 0.818，95% CI 0.696-0.962，中位OS 18.9個月比17.2個月)與整體族群一致。

IPASS的試驗顯示，在未曾接受過治療，腫瘤有EGFR酪胺酸激酶酵素活化突變的局部晚期或轉移性NSCLC病人中，Gefitinib對PFS、ORR、QOL及症狀緩解的療效優於carboplatin/paclitaxel，整體存活率則無顯著差異。

INTEREST研究：依文獻記載

在一項包含1466名罹患局部惡化或轉移之非小細胞肺癌，以前接受過以platinum為基礎的化學治療，而且有資格進一步接受治療的病人的phase III臨床試驗中，證明Gefitinib在整體存活期方面不劣於docetaxel (75 mg/m²) (風險率[HR]1.020，96%信賴區間[CI]0.905-1.150[CI全然低於非劣效性限值1.154]，中位數為7.6個月及8.0個月)。

Gefitinib與docetaxel相比，疾病無惡化存活期類似(HR 1.04，95% CI 0.93-1.18， $p=0.466$ ，中位數為2.2個月及2.7個月)，客觀反應率也相似(9.1%比7.6%，勝算比[OR] 1.22，95% CI 0.82-1.84， $p=0.3257$)。在臨床上接受Gefitinib治療的病人明顯比接受docetaxel治療的病人有較佳的QOL改善(癌症治療功能性評估-肺癌[FACT-L]試驗結果指數[TOI]：17%比10%， $p=0.0026$ ；FACT-L總分：25%比15%， $p<0.0001$)。這兩個治療組中肺癌症狀有改善的病人比例相類似(FACT-L肺癌分量表[LCS]20%比17%， $p=0.1329$)。

在共同主要分析中，評估174名基因拷貝數較高之病人的整體存活期並未證明Gefitinib優於docetaxel，即兩組中基因拷貝數較高之病人的存活期結果相似(HR 1.087，95% CI 0.782-1.510， $p=0.6199$ ，中位數為8.4個月及7.5個月)。

ISEL研究：依文獻記載

在一項包含1692名病人的phase III雙盲臨床試驗中，比較Gefitinib加上最佳支持性照護(BSC)以及安慰劑加上最佳支持性照護(BSC)使用於先前已接受過1或2個化學治療療程，而對於最近一次療程有抵抗性或不耐受之晚期非小細胞肺癌病人之療效，發現Gefitinib在整體族群中(HR 0.89，CI 0.77-1.02， $p=0.09$ ，Gefitinib組及安慰劑組的中位數分別為5.6個月及5.1個月)，或是腺癌病人中(HR 0.84，CI 0.68-1.03， $p=0.09$ ，Gefitinib組及安慰劑組之中位數分別為6.3個月及5.4個月)並沒有顯著的延長存活期。在比較Gefitinib與安慰劑之療效的事先計劃之次族群分析，顯示出Gefitinib在東方人種(HR=0.66，CI 0.48-0.91， $p=0.01$ ，中位數為9.5個月及5.5個月)，以及從未吸煙的病人(HR=0.67，CI 0.49-0.92， $p=0.01$ ，中位數為8.9個月及6.1個月)，其存活期的在統計上有顯著意義的增加。

探索性分析EGFR之基因拷貝數，以Gefitinib與安慰劑來做比較，其資料顯示基因拷貝數較高之病人比基因拷貝數低的病人有較大的存活療效(干擾 $p=0.0448$)。基因拷貝數高之病人，其Gefitinib對安慰劑之風險率為0.61(N=114，95% CI 0.36-1.04， $p=0.067$)，而基因拷貝數低之病人其風險率為1.16(N=256，95% CI 0.81-1.64， $p=0.42$)。對於那些未測量EGFR之基因拷貝數(gene copy number)的病人(N=1322，HR=0.85，CI 0.73-0.99， $p=0.032$)，如同預期，其風險率與整體研究族群相似。

IFUM研究：依文獻記載

IFUM研究是一個單一治療組多中心研究，在罹患活化、敏化EGFR突變陽性NSCLC的白人病人(n=106)中進行的，要確認Gefitinib的活性在白人和亞洲人中是類似的。根據研究主持人的審查，ORR為70%，中位PFS為9.7個月。這些數據與IPASS研究的報告類似。

循環腫瘤DNA(ctDNA)

在IFUM試驗中，分析了腫瘤組織切片與血中採集的ctDNA的突變。兩種樣本共有1060位接受篩檢的病人，其中共有652位病人的樣本可供分析。用Qiagen Therascreen EGFR RGO PCR組套檢測ctDNA中的EGFR突變，其敏感度(真陽性率)(sensitivity)為65.7%，特異度(真陰性率)(specificity)為99.8%，陽性預測值(positive predictive value)為98.6%，陰性預測值(negative predictive value)為93.8%。見表2。

整個IFUM試驗中受測者的客觀反應率(objective response rate, ORR)為69.8%(95% CI : 60.5%-77.7%)，其中ctDNA突變陽性的ORR為77.3%(95% CI : 65.8-85.7)。

◆表2：所有接受篩檢且可評估的病人中，以腫瘤組織切片與ctDNA兩種檢測方法所測得的突變結果摘要

Summary of baseline Mutation for Tumour and ctDNA Samples in All Screened Patients evaluable for both samples

測量Measure	定義Definition	IFUM Rate % (CI)	IFUM N
一致性比例(Proportion of Concordance)	腫瘤組織切片與ctDNA結果相同的次數 Number of times that the ctDNA and tumour results agree	94.3 (92.3, 96.0)	652
敏感度(Sensitivity)	腫瘤組織切片突變(+)且ctDNA突變(+)的比例 Proportion of tumour M+ that are M+ by ctDNA	65.7 (55.8, 74.7)	105
特異度(Specificity)	腫瘤組織切片突變(-)且ctDNA突變(-)的比例 Proportion of tumour M- that are M- by ctDNA	99.8 (99.0, 100.0)	547
陽性預測值(Positive Predictive Value)	CtDNA突變(+)且腫瘤組織切片突變(+)的比例 Proportion of ctDNA M+ that are M+ by tumour	98.6 (92.3, 100.0)	70
陰性預測值(Negative Predictive Value)	CtDNA突變(-)且腫瘤組織切片突變(-)的比例 Proportion of ctDNA M- that are M- by tumour	93.8 (91.5, 95.6)	582

這些資料與IPASS中計劃的日本族群的探索性次群組分析得到的結果一致。在IPASS試驗中，ctDNA是由血液而非血漿中取得，以EGFR突變檢測組套(Dxs)進行EGFR突變分析(N=86)。其一致性為66%，敏感度為43.1%，特異度為100%，陽性預測值(positive predictive value)為100%，陰性預測值(negative predictive value)為54.7%。

藥動學性質：依文獻記載

在靜脈給藥後，gefitinib迅速地由血中清除，廣泛地分布於體內，排除半衰期之平均值為48小時。癌症病人口服後，吸收較慢，其排除半衰期為41小時。

Gefitinib每日給藥1次，會造成2-8倍的蓄積，在7-10次劑量之後，可達到血中穩定狀態濃度。造成在穩定狀態下，於24小時給藥間隔中，血漿中之藥物濃度通常會維持在2-3倍的濃度變化範圍之內。

吸收：依文獻記載

在穩定態濃度下，gefitinib分布體積之平均值為1400L，表示其廣泛地進入組織之內。其與血漿蛋白結合率約為90%：Gefitinib主要與血清中之白蛋白及 $\alpha 1$ -酸性醣蛋白結合。

代謝：依文獻記載

由體外實驗之資料顯示：在P450異酵素中，主要是CYP3A4參與了gefitinib之氧化性代謝。

由體外實驗顯示出gefitinib對CYP2D6有一定程度之抑制作用。在臨床研究中，將gefitinib與metoprolol(為CYP2D6之受質)同時給予病人後，導致metoprolol之暴露量小幅增加(35%)，一般認為對臨牀上並無重大之影響。

在動物實驗中，Gefitinib並無誘導酶作用；且對任何其他細胞色素P450異酵素，並無顯著之抑制作用(體外實驗)。

Gefitinib之代謝中，其生體轉化已鑑定出三個位置：包括N-propylmorpholino基團之代謝、quinazoline甲氧基取代物之去甲基作用，及鹵化苯基團之去氟化作用。已有五種代謝物自糞便萃取物中被完全鑑定出，最主要的成分为O-desmethyl gefitinib，雖然此一成分只負責了藥物劑量的14%。

在人類血漿中已有8種代謝物被完全鑑定出來。在人類血漿中所鑑定出的主要代謝物為O-desmethyl gefitinib，其對EGFR刺激細胞生長之抑制能力，比gefitinib低14倍，且對老鼠腫瘤細胞生長並無抑制作用，因此認為其不太可能對gefitinib之臨床活性有影響。

從體外試驗顯示，O-desmethyl gefitinib是由CYP2D6代謝而生成。在一項做於健康志願者的臨床試驗，根據CYP2D6的基因型狀態，評估CYP2D6在代謝清除gefitinib上所扮演的角色。在代謝較差的受試者，O-desmethyl gefitinib的生成未達可測量的量。Gefitinib暴露量從代謝好的到代謝差的受

試群其範圍廣且有重疊，但在代謝較差的受試群，gefitinib的平均暴露量較高且達兩倍。

一些CYP2D6不活化的受試者可能達到較高的平均暴露量，此一現象可能為臨床相關的，因為不良反應是與藥物劑量及暴露量相關的。

排除：依文獻記載

Gefitinib之血漿總清除率約為500公攝/分。主經由糞便排出，其經由腎臟排出之藥物及代謝產物，比投予劑量之4%還低。

特定族群：依文獻記載

依據族群分析癌症病人的結果，預期之穩定態最低濃度，與病人之年齡、體重、性別、種族或肌氨酸磷酸清除率之間，並無顯著關係存在。

在一項phase I、open-label的研究中，以單劑量gefitinib 250 mg投予因肝硬化(依據Child-Pugh分級)而導致之輕、中或重度肝功能損傷之病人，與健康之控制組比較，所有肝功能損傷之受試群皆有較高的暴露量。在中度及重度肝功能損傷之病人觀察到平均有3.1倍gefitinib暴露量的增加。所有受試之病人皆無癌症，但都有肝硬化且有些病人有肝炎。此一暴露量增加的現象可能為臨床相關的，因為不良反應是與藥物劑量及gefitinib暴露量相關的。

Gefitinib在臨床研究中，已於41位罹患固態腫瘤，且肝功能呈現正常或因肝臟之轉移而肝功能中、重度不良之病人中，進行過評估。結果顯示每日給予250 mg之Gefitinib下，至血中穩定狀態所需之時間、血漿總清除率、及穩定狀態下之暴露量【Cmaxss(穩定狀態之最高濃度)、AUC24ss(穩定狀態24小時內之曲線下面積)】在肝功能正常及中度不良之兩組病人中，均非常相近。4位因肝臟之轉移而肝功能重度不良病人之數據顯示，其在穩定狀態下之暴露量也與肝功能正常者相似。

臨床前安全性研究：依文獻記載

Gefitinib顯示出其並無導致基因毒性之可能性。

如同對gefitinib藥理活性之期待一樣，在每天每公斤20mg之劑量下，雌性大鼠之生殖力會降低。在其器官形成期間，以較高之劑量(每天每公斤30 mg)，對大鼠胚胎之發育並無影響；然而在兔子，每天每公斤20mg之劑量(及更高之劑量)。此化合物並不會導致這兩種動物之畸形。以每天每公斤20mg之劑量，在懷孕至生產之期間給藥時，會使幼胎之存活率下降【參閱「懷孕及哺乳」章節】。

產後14天之老鼠，口服給予以碳-14標示之gefitinib，結果乳汁中放射性活性之濃度，比血液中還要高【參閱「懷孕及哺乳」章節】。

由非臨床研究(體外)之資料顯示：gefitinib對心臟動作電位再極化之程序(如QT間距)，有抑制之可能存在。臨床經驗未顯示QT間距延長與gefitinib間有因果關係。

由一個歷時兩年、作用於大鼠(rat)之致癌性之研究結果顯示，同時在雄鼠及雌鼠發現少數但統計上有意義之增加肝細胞腺瘤發生率；而在高劑量時(10 mg/kg/day)在雌鼠發現少數但統計上有意義之增加腸系膜淋巴結血管瘤發生率。

同樣增加肝細胞腺瘤發生率的情形也發生在另一項歷時兩年、作用於小鼠(mice)之致癌性之研究，給予雄鼠50mg/kg/day之劑量發現有小量增加其發生率，而當以90mg/kg/day高劑量給予時(自第22禮拜、從劑量125 mg/kg/day開始遞減)，同時在雄鼠、雌鼠發現有小量增加其發生率。此作用在雌鼠有達到統計上顯著意義，但並非雄鼠。此發現對臨床之意義，目前尚未清楚。

【藥劑學項目】

賦形劑

錠劑組成：Lactose Monohydrate、Microcrystalline Cellulose、Croscarmellose Sodium、PVP K-30、Sodium Lauryl Sulfate、Magnesium Stearate

膜衣組成：Polyvinyl Alcohol-Part. Hydrolyzed、Macrogol 4000、Talc、Iron Oxide Yellow、Iron Oxide Red、Titanium Oxide

【貯存時注意事項】

貯存於30°C以下。

【架儲期】

請參閱外包裝上之有效期限。

【包裝】

2-1000錠PVC-Alu鋁箔盒裝。

本藥須由醫師處方使用。

衛部藥製字第 060414 號
G-13451 號

製造廠：杏輝藥品工業股份有限公司

製造廠地址：宜蘭縣冬山鄉中山村中山路84、84之4、84之6、84之7號、冬山鄉中山村新寮路95、95之1、100之7、100之13、100之15、100之16、103、136號