

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酪氨酸激酶酶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時並未證明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的次族群分析，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值=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位接受節檢的病人，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：所有接受節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(+) 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(-) 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(+) 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(-) 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
 Gefitinib在口服後， gefitinib 在血漿中之最高濃度，通常發生於在給藥後3-7小時。癌症病人之絕對生體可用率，平均為59%。食物對 gefitinib 之暴露量(exposure)並無顯著之影響。然在一項研究中，健康志願者之胃酸酸度維持在5以上時， gefitinib 之暴露量降低達47%【參閱「警語及注意事項」及「與其他藥物之交互作用及其他形式之交互作用」章節】。

分布：依文獻記載
 在穩定狀態濃度下， 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α₁-酸性糖蛋白結合。

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CYP3A4參予了 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%)，一般認為對臨床並無重大之影響。在動物實驗中，Gefitinib並無誘導酵素之作用；且對任何其他細胞色素P450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，最主要的成分為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是經由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公撮/分。主經由糞便排出，其經由腎臟排出之藥物及代謝產物，比授予劑量之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、種族或肌氨酸酐清除率之間，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授予因肝硬化(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)，有抑制之可能性存在。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之劑量發現有少量增加其發生率，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、雌鼠發現有少量增加其發生率。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℃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

PIC/S GMP



杏輝藥品工業股份有限公司
 SINPHAR PHARMACEUTICAL CO., LTD.
 台灣宜蘭縣冬山鄉中山村中山路84號
 84, CHUNG SHAN ROAD, CHUNG SHAN VILLAGE, TUNG-SHAN SHINE, I-LAN, TAIWAN
 消費者服務專線：(0800)015151 website : http://www.sinphar.com
 IT-2320-01