

艾瑞莎 膜衣錠 250 公絲

IRESSA Film-Coated Tablets 250 mg

衛署藥輸字第 023808 號

本藥須由醫師處方使用

產品描述：

棕色，圓形，兩面凸出，膜衣錠劑，一側壓印有“IRESSA 250”，另一側空白。每一錠劑中含有 250mg 之 gefitinib。

適應症：

IRESSA 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)。

IRESSA 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：

IRESSA 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。

IRESSA 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 250mg 之劑量重新開始(參閱「不良反應」章節)。

禁忌：

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

考慮使用 IRESSA 作為晚期或轉移性之非小細胞肺癌的第一線治療時，建議對一切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。IRESSA 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 IRESSA 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 IRESSA 治療，並立即著手調查。當確認是間質性肺病時，應停用 IRESSA，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 IRESSA 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 IRESSA 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 \geq 2)、電腦斷層掃描下正常肺部覆蓋範圍 \leq 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(\geq 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 \leq 50%、之前已存在有間質性肺炎、年紀較大(\geq 65 歲)、附著胸膜的面積廣泛(\geq 50%)。

曾發現肝功能試驗異常(包括丙胺酸轉氨酶[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 IRESSA 應特別謹慎。若變化較嚴重時，應考慮停藥。

在 IRESSA 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 IRESSA 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，應定期檢查凝血酶原時間(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：

- 嚴重或持續之腹瀉、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/或紅眼)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 IRESSA 治療。如症狀不能消除或再使用 IRESSA 後仍復發，應考慮停止使用 IRESSA 治療。

在一項以 IRESSA 及放射治療於新診斷出腦幹神經膠質瘤(brain stem glioma)或不完全切除大腦天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 IRESSA 治療的兒童。在接受 IRESSA 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，IRESSA 及 vinorelbine 曾一起併用，資料顯示 IRESSA 可能會使 vinorelbine 嗜中性白血球減少的現象惡化。

服用 IRESSA 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

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%。此種增加在臨床上可能有其影響，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：

IRESSA 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 IRESSA 治療期間，必須停止哺乳。

對駕駛及機器操作能力之影響：

在接受 IRESSA 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：

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、面皰、皮膚乾燥及皮膚癢)。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 IRESSA 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。

與實驗室檢驗值異常有關的 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)，重度(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)。
	肝膽異常：	<ul style="list-style-type: none"> 丙胺酸轉胺酶上升(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1級)。
	常見(≥ 1- <10%)	胃腸異常：
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"> 天門冬胺酸轉胺酶上升(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、臉緣炎及乾眼症* (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。
少見(≥ 0.1- <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)
罕見 (≥ 0.01- <0.1%)	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、史蒂文生強生症候群(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 IRESSA 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 IRESSA 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%。大部分發作間質性肺病(ILD)的病人為東方人種，且在這些接受 IRESSA 治療之東方人種中，比較接受 IRESSA 治療及接受安慰劑治療之病人，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 IRESSA 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 IRESSA 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 IRESSA 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 IRESSA 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 IRESSA 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受 IRESSA 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：

IRESSA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，有少數病人曾已每日高達1000mg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，IRESSA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IRESSA安全性一致。

藥理學性質

藥效學性質：

Gefitinib 為表皮生長因子接受體(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪胺酸激酶酪氨酸(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 酪胺酸激酶酪氨酸之活性，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 IRESSA 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

大部份具有敏化 EGFR 激酶突變的 NSCLC 腫瘤最後會在 IRESSA 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 的酪胺酸激酶酪氨酸抑制劑(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：

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，IRESSA 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 IRESSA 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 IRESSA 與 carboplatin/ paclitaxel 的效果來說，是很強的預測生物標記。

IRESSA 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 IRESSA 治療的病人明顯比接受 carboplatin/paclitaxel 治療的病人在生活品質(QOL)上得到較重要的改善(癌症治療功能性評估—肺癌 [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])，IRESSA 組 52%，carboplatin/paclitaxel 組 49% (OR 1.13, 95% CI 0.90-1.42, $p = 0.3037$)。

進行初步分析時，對生物標記數據進行事先計畫的探索性分析。總共 437 名病人可評估的 EGFR 突變分析數據。在 EGFR 突變陽性病人中，IRESSA 組的 PFS 明顯比 carboplatin/paclitaxel 組長 ($n = 261$, HR 0.48, 95% CI 0.36-0.64, $p < 0.0001$)；而在 EGFR 突變陰性病人中，carboplatin/paclitaxel 組的 PFS 明顯比 IRESSA 組長 ($n = 176$, HR 2.85, 95% CI 2.05-3.98, $p < 0.0001$)。若以使用 DxS EGFR 29 突變檢測組的突變特異性擴增系統 (ARMS) 檢測出 29 種 EGFR 突變之中一種，就被視為 EGFR 突變陽性。倘若樣本完全分析成功，而且未檢測到 29 種 EGFR 突變之中任何一種，病人就被視為 EGFR 突變陰性。在 EGFR 突變狀態未知的病人中，PFS 結果(gefitinib 風險率 0.68, 95% CI 0.58-0.81, $p < 0.0001$)與整體族群相似。

在 EGFR 突變陽性病人中，IRESSA 組的客觀反應率 (71.2%) 優於 carboplatin/ paclitaxel 組(47.3%) (OR 2.751, 95% CI 1.646-4.596, $p = 0.0001$)；在 EGFR 突變陰性病人中，carboplatin/paclitaxel 組的客觀反應率(23.5%)優於 IRESSA 組(1.1%) (OR 0.036, 95% CI 0.005-0.273, $p = 0.0013$)。

在 EGFR 突變陽性病人中，接受 IRESSA 治療的病人明顯比接受 carboplatin/ paclitaxel 治療的病人得到較佳的生活品質(QOL)和肺癌症狀改善(FACT-L 總分；70.2% 比 44.5%， $p < 0.0001$) (TOI 70.2% 比 38.3%， $p < 0.0001$) (LCS 75.6% 比 53.9%， $p = 0.0003$)。而在 EGFR 突變陰性病人中，生活品質(QOL)和肺癌症狀得到改善者，接受 carboplatin/paclitaxel 治療的病人反而比接受 IRESSA 治療的病人多(FACT-L 總分；36.3% 比 14.6%， $p = 0.0021$) (TOI 28.8%比 12.4%， $p = 0.0111$) (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，IRESSA 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：IRESSA 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，IRESSA 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，IRESSA 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 酪胺酸激酶酪氨酸活化突變的局部晚期或轉移性 NSCLC 病人中，IRESSA 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：

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 IRESSA 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)。

IRESSA 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 IRESSA 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之整體存活期時並未證明 IRESSA 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：

在一項包含 1692 名病人的 phase III 雙盲臨床試驗中，比較 IRESSA 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 IRESSA 在整體族群中(HR 0.89, CI 0.77-1.02, p=0.09, IRESSA 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, IRESSA 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 IRESSA 與安慰劑之療效的事先計劃的次族群分析，顯示出 IRESSA 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 IRESSA 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 IRESSA 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：

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：

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：

IRESSA 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，健康志願者之胃液酸鹼度維持在 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：

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 α_1 -酸性糖蛋白結合。

代謝：

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%)，一般認為對臨床上並無重大之影響。

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：

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，比投予劑量之 4% 還低。

特定族群：

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 250mg 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 250mg 之 IRESSA 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【C_{max}ss(穩定狀態之最高濃度)、AUC_{24ss}(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：

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 30mg)，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(10mg/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 125mg/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：**

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Povidone
Sodium laurylsulfate
Magnesium stearate
Hypromellose
Macrogol
Titanium dioxide
Iron oxide yellow
Iron oxide red

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。

包裝規格：

請參閱外包裝上之包裝規格。

本版修定日期：

2020 年 08 月 31 日 (CDS)

本註冊商標屬 AstraZeneca 集團之財產。

製造廠：Kagamiishi Plant, Nipro Pharma Corporation

製造廠址：428 Okanouchi, Kagamiishi-machi, Iwase-gun, Fukushima, 969-0401 Japan

包裝廠：AstraZeneca UK Limited

包裝廠址：Silk Road, Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, UK

藥商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

地址：台北市敦化南路二段 207 號 21 樓

電話：(02)23782390