

基利克 膜衣錠	100 毫克
Glivec®	400毫克
Film-Coated Tablets	100mg
	400mg

蛋白質—酪氨酸激酶抑制劑

組成與劑型

Glivec® 的主要成份為 imatinib mesylate 。100 毫克膜衣錠劑，可分割：每顆錠劑含有 100 毫克的 imatinib (以 mesylate 為鹽基)。深黃至棕橘色之圓形膜衣錠。一面印有“NVR”字樣而另一面則印有“SA”字樣與刻痕。400 毫克膜衣錠劑，不可分割：每顆錠劑含有 400 毫克的 imatinib (以 mesylate 為鹽基)。深黃至棕橘色，兩面凸有斜紋面的橢圓形膜衣錠。一面烙印有“NVR”字樣而另一面則烙印有“SL”字樣。賦形劑請參考“賦形劑”章節。

適應症

治療急性性轉化期(blast crisis)、加速期或經 ALPHA-干擾素治療無效之慢性期的慢性骨髓性白血病(CML)患者。治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。用於治療初診斷為慢性骨髓性白血病的病人。

- 治療初診斷為費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)且併用化療之成年入。
- 做為治療成人復發性或難治性費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)之單一療法。
- 治療患有與血小板衍生生長因子受體(PDGRF)基因重組相關的骨髓發育不全症候群(MDS)/骨髓增生性疾疾病(MPD)之成人患者。
- 治療患有系統性肥大細胞增生症(SM)，限具 FIP1L1-PDGFR 基因變異且不具有 c-Kit 基因 D816V 突變之成人患者。
- 治療嗜紅性白血球增加症候群(HES)與/或慢性嗜紅性白血病(CEL)且有血小板衍生生長因子受體(PDGRF)基因重組之成人患者。
- 作為成人胃腸道基質瘤切除術之術後輔助治療，惟胃腸道基質瘤需大於 3 公分及使用期間為一年。
- 治療無法手術切除、復發性或轉移性且有血小板衍生生長因子受體(PDGRF)基因重組之隆突性皮膚纖維肉瘤(FSPC)之成人患者。

說明

Glivec治療慢性骨髓性白血病的療效是經由對血液學和基因染色體反應，以及無惡化存活期(progression-free survival)的整體評估，同時針對費城染色體陽性急性淋巴性白血病與骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病之血液學和細胞遺傳學反應率，系統性肥大細胞增生症與嗜紅性白血球增加症候群/慢性嗜紅性白血病之血液學反應率，以及無法手術切除和/或轉移性胃腸道基質瘤的無惡化存活期、輔助性胃腸道基質瘤的無復發存活期，及胃腸道基質瘤與隆突性皮膚纖維肉瘤之客觀反應率(objective response rate) (詳見「藥效學」章節)。目前僅對於初診斷之慢性期的慢性骨髓性白血病與胃腸道基質瘤，有對照設計的試驗證明 Glivec 增加病人的存活。

用法及用量

本藥須由醫師處方使用

Glivec 應分別由對慢性骨髓性白血病或胃腸道基質瘤病人有治療經驗的醫師處方使用。處方之劑量應為口服，每日一次，配合一大杯水於餐中服用。治療劑量為每天 400 毫克。每片所需劑量為 400 毫克或 600 毫克，每日服用一次，若為 800 毫克，則每日二次，每次 400 毫克於早晚服用。

無法吞服膜衣錠之病人，可將錠劑泡在一大杯水或蘋果汁中服用，可將所需服用的劑量的錠劑泡在適當濃度之液體中(100 毫克之劑量泡於大約 50 公撮之液體中，400 毫克之錠劑泡於大約 200 公撮之液體中) 以及攪匙攪拌。懸浮液應在餐前剛解後立即服用。

治療慢性骨髓性白血病的劑量
對於慢性期的慢性骨髓性白血病的患者，建議每天使用 400 毫克 Glivec；如加速期或急性轉化期(blast crisis)的患者，建議每天使用 600 毫克 Glivec。
只對患者有治療效果，均應繼續使用 Glivec 來治療。
在下列狀況下，疾病惡化(任何時間)，治療至三個月後仍無法得到滿意的血液學反應，治療12個月後仍無法達到基因染色體反應，或者失去先前曾達到的血液學反應及/或基因染色體反應，且沒有嚴重藥物副作用發生與白血病無關的嚴重性嗜中性白血球減少症或血小板減少症的情況，對慢性期患者的劑量可考慮由 400 毫克增加至 600 毫克，而於如加速期或急性轉化期 (blast crisis) 的患者，其劑量可由 600毫克增加至最大劑量每日800毫克。
兒童的劑量必須根據其體表面積毫克/平方公分(mg/m²)。慢性期 CML 和惡化期 CML 的兒童建議劑量分別為每天 340 毫克/平方公分(mg/m²)。然而，兒童每日總劑量不得超過 400 毫克/平方公分。治療可依每日一次劑量之投予方式，或者將其分成兩次投予，即於早晚各投予一次。該建議的投予劑量係根據少數之兒科患者樣本而得(詳見“藥效學”和“藥物動力學”)。目前仍無於 2 歲以下嬰兒使用 Glivec 的資料。

治療費城染色體陽性急性淋巴性白血病的劑量
對於費城染色體陽性急性淋巴性白血病的患者，建議每天使用 600 毫克 Glivec。
治療骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病的劑量
對於骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病的患者，建議每天使用 400 毫克 Glivec。
治療系統性肥大細胞增生症的劑量
對於具有 FIP1L1-PDGFR 因變異且無 D816V c-Kit 基因突變的系統性肥大細胞增生症患者，建議每天使用 400 毫克 Glivec。
對於合併有嗜紅性白血球增加症(eosinophilia，此為一種與 FIP1L1-PDGFR- α 融合激酶激酶對細胞的細胞素血液學疾病)之系統性肥大細胞增生症患者，建議起始劑量為每天 100 毫克。若評估顯示對於治療的反應不佳，同時病患並無因藥物而產生之副作用，那麼就可考慮將劑量從100毫克增加到400毫克。
治療嗜紅性白血球增加症狀群/慢性嗜紅性白血病的劑量
對於嗜紅性白血球增加症狀群/慢性嗜紅性白血病的患者，建議每天使用 400 毫克 Glivec。
對出現有 FIP1L1-PDGFR- α 融合激酶之嗜紅性白血球增加症之慢性嗜紅性白血病患者而言，建議起始劑量為每天100毫克。若評估顯示對於治療的反應不佳，同時病患並無因藥物而產生之副作用，則可考慮將劑量從 100 毫克增加到 400 毫克。
只要對患者有治療效果，均應繼續使用 Glivec 來治療。

治療胃腸道基質瘤的劑量
對於無法手術切除或已經轉移的胃腸道基質瘤患者，Glivec 的建議劑量是每天 400 毫克。對於經評估證實未達足夠療效且沒有藥物副作用發生的病患，可以考慮將劑量從400毫克增加到600毫克或800毫克。

GIST 病人應持續接受 Glivec 治療直到病情進一步惡化為止。
Glivec 作為成、病患大於 3 公分胃腸道基質瘤切除術的術後輔助治療時，建議的劑量為每天 400 毫克，然而 Glivec 輔助治療的理想治療期目前並不清楚，但建議使用期間為一年。

治療隆突性皮膚纖維肉瘤的劑量
對於隆突性皮膚纖維纖維肉瘤的患者，建議每天使用 400 至 800 毫克 Glivec。
對產生副作用的慢性骨髓性白血病與胃腸道基質瘤病人之劑量調整
非血液學方面的副作用
如果 Glivec 引起嚴重的非血液學副作用，必須中止 Glivec 的治療，直到副作用的問題解決。之後，可視副作用剛開始的嚴重性再予以合適劑量治療。
若腫脹升高至正常值上限 3 倍以上或是肝酵素值升高至正常值上限的 5 倍以上，應即停用 Glivec 直到膽紅素降低至正常值上限的 1.5 倍以下或是肝酵素值低於正常值上限的 2.5 倍以上，治療才可重新予以較低的劑量開始。成年人之劑量必需從 400 毫克減少至 300 毫克或從 600 毫克減少至 400 毫克。兒童之用量從 340 毫克減少至 260 毫克/平方公尺/(mg/m²/day)。

血液學方面的副作用
當有嚴重的嗜中性白血球減少症或血小板減少症發生時，可依據表 1 的建議來降低 Glivec 的劑量或停止 Glivec 治療。

表 1　嗜中性白血球減少症及血小板減少症之劑量調整：

合併有嗜紅性白血球增加症之系統性肥大細胞增生症及有 FIP1L1-PDGFR- α 融合激酶的嗜紅性白血球增加症候群/慢性嗜紅性白血病(起始劑量為 100 毫克)	絕對嗜中性白血球數目(ANC) < 1.0 × 10 ⁹ /公升和/或血小板 < 50 × 10 ⁹ /公升	1. 停止 Glivec 治療，直到 ANC $\geq$ 1.5 × 10 ⁹ /公升及血小板 $\geq$ 75 × 10 ⁹ /公升。2. 以先前的劑量(例如：嚴重不良反應發生前)重新開始 Glivec 的治療。
慢性骨髓性白血病之慢性期、骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾疾病、系統性肥大細胞增生症、系統性肥大細胞增加症/慢性嗜紅性白血病和胃腸道基質瘤(起始劑量 400 毫克)	絕對嗜中性白血球數目(ANC) < 1.0 × 10 ⁹ /公升和/或血小板 < 50 × 10 ⁹ /公升	1. 停止 Glivec 治療，直到 ANC $\geq$ 1.5 × 10 ⁹ /公升及血小板 $\geq$ 75 × 10 ⁹ /公升。2. 以先前的劑量(例如：嚴重不良反應發生前)重新開始 Glivec 的治療。3. 如果絕對嗜中性白血球數目再次 < 1.0 × 10 ⁹ /公升，和/或血小板 < 50 × 10 ⁹ /公升，則重複步驟 1 的建議。之後，以 Glivec 300 毫克重新開始治療。

患有慢性期的慢性骨髓性白血病的兒童(劑量為 340 毫克/m ² 時)	絕對嗜中性白血球數目(ANC) < 1.0 × 10 ⁹ /公升和/或血小板 < 50 × 10 ⁹ /公升	1. 停止 Glivec 治療，直到 ANC $\geq$ 1.5 × 10 ⁹ /公升及血小板 $\geq$ 75 × 10 ⁹ /公升。2. 以先前的劑量(例如：嚴重不良反應發生前)重新開始 Glivec 的治療。3. 如果絕對嗜中性白血球數目再次 < 1.0 × 10 ⁹ /公升，和/或血小板 < 50 × 10 ⁹ /公升，則重複步驟 1 的建議。之後，以 Glivec 260 毫克/m ² 重新開始治療。
加速期或急性性轉化期(blast crisis)慢性骨髓性白血病與費城染色體陽性急性淋巴性白血病(起始劑量 600 毫克)	絕對嗜中性白血球數目 < 0.5 × 10 ⁹ /公升和/或血小板 < 10 × 10 ⁹ /公升	1. 檢查此血球減少的情形是否與白血病有關(利用骨髓抽吸法或組織切片來確定)。2. 若此血球減少症與白血病無關，則減少 Glivec 的劑量至 400 毫克。3. 若血球減少症仍持續達 2 週，則再減少 Glivec 的劑量至 300 毫克。4. 若血球減少症持續達 4 週，且其發生仍與白血病無關，則停止使用 Glivec，直至患者 ANC $\geq$ 1 × 10 ⁹ /公升，以及血小板 $\geq$ 20 × 10 ⁹ /公升時，再以 300 毫克 Glivec 重新開始治療*。
隆突性皮膚纖維肉瘤(起始劑量為 800 毫克)	絕對嗜中性白血球數目 < 1.0 × 10 ⁹ /公升和/或血小板 < 50 × 10 ⁹ /公升	1. 停止 Glivec 治療，直到 ANC $\geq$ 1.5 × 10 ⁹ /公升及血小板 $\geq$ 75 × 10 ⁹ /公升。2. 以 600 毫克的劑量重新開始 Glivec 的治療。3. 如果絕對嗜中性白血球數目再次 < 1.0 × 10 ⁹ /公升，和/或血小板 < 50 × 10 ⁹ /公升，則重複步驟 1 的建議。之後，以 Glivec 400 毫克重新開始治療。
ANC: absolute neutrophil count 絕對嗜中性白血球數目 * 發生於至少治療一箇月後 或兒童 260 毫克/平方公尺 或兒童 340 毫克/平方公尺 或兒童 200 毫克/平方公尺		

兒童

尚無使用 Glivec 於 2 歲以下患有慢性骨髓性白血病的兒童的資料。至於使用 Glivec 於 3 歲以下其他適應症之兒童的資料亦十分有限。

肝功能不全的病惠

imatinib 主要經由肝臟代謝，輕度、中度或重度肝功能不全的病惠應投與最小的每日建議劑量 400 毫克，若產生病患無法忍受的毒性時，可降低劑量(詳見“警語和注意事項”，“副作用”，“藥物動力學”和“藥效學”章節)。

腎功能不全的病惠

Imatinib 及其代謝物只有少量經由腎臟排泄。由於 imatinib 經由腎臟的清除率很低，預期腎功能不全並不會降低imatinib 的全身清除率。輕度或中度腎功能不全的病惠之起始劑量，應投與最小的每日建議劑量 400 毫克。雖然目前相關的資料十分有限(請參閱“藥物動力學”與“藥效學”)，不過嚴重腎功能不全或接受血液透析的病惠也可從400毫克的劑量開始治療。但無論如何，對於這些病人，仍建議必須小心使用。若產生病患無法忍受的毒性時，可降低劑量，或於療效不佳時，可增加劑量(請參閱“警語和注意事項”)。

老年病患

在包含有 20% 以上病患的年紀超過 65 歲的 Glivec 臨床試驗中，年齡對 Glivec 的藥物動力學並無影響。因此，老年患者的 Glivec 劑量毋須調整。

禁忌

對於本藥品主成份或任一賦形劑過敏者，禁止使用本藥品。

警語和注意事項

Glivec 應該配合一大杯水於餐中服用，以減少造成胃腸障礙的危險性。
Glivec 和其他藥物併用時可能會發生藥物交互作用 (詳見“交互作用”章節)。
案例顯示一位病人因發燒而規律性的服用 paracetamol/ acetaminophen，後來卻死於急性肝臟衰竭，雖然致死原因並不清楚，服用 paracetamol/ acetaminophen 時，仍應特別小心。(詳見“交互作用”章節)。
已切除甲狀腺並進行 levotyroxine 替代之病人，在 Glivec 治療期間曾經出現甲狀腺機能低下之臨床案例。因此，對於這類病人應仔細監測其促甲狀腺素(TSH)濃度。
肝功能不全患者(輕度、中度或重度)，應小心監測周邊血球之血球數及肝酵素(見“用法用量”，“不良反應”，“藥效學”及“藥物動力學”章節)。
Glivec 與高劑量化學療法合併使用時，可觀察到以轉胺酶升高以及高膽紅素血症為形式之暫時性肝臟毒性。另外，有不正常的急性肝衰竭被通報。因為已知化學療法亦與肝功能不全相關，故在 imatinib 與化學療法合併使用的情况下，應將肝功能的監測列入考量(請參閱“不良反應”大綱)。

大約有 2.5% 初診斷有慢性骨髓性白血病並且使用 Glivec 的患者，會報告發生嚴重性液體蓄積的情形(胸腺液腫、水腫、肺水腫、腹水、表皮水腫)，因此建議患者定期測量體重，要特別注意體重是否超乎預期地增加，如果必要的話，應採取適當的支持療法或治療措施來解除液體蓄積的問題。在臨床試驗中，這些副作用較易發生在老年人和心臟病病人。

對於同時患有嗜紅性白血球增加症候群與白血病的病人來說，有個案顯示心因性休克/左心衰竭可能不全與開始使用 imatinib 療法有關。這種狀況可在使用全身性細胞解毒治療、循環輔助措施以及暫時停止使用 imatinib 下獲得改善。骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病與系統性肥大細胞增生症可能與嗜紅性白血球的濃度升高有關。對於具有高濃度嗜紅性白血球之骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾疾病或系統性肥大細胞增生症患者，以及患有嗜紅性白血球增加症候群/慢性嗜紅性白血病的病人，應考慮使用心臟超聲波檢查與血清鈣蛋白(tropoin)測定。如果兩項檢驗中任何一項異常，那麼在開始治療時應考慮與 imatinib 併用預防性的全身性類固醇(1-2 mg/kg)一到兩週。

在第三期臨床試驗中治療無法手術切除或轉移的胃腸道基質瘤，有 211 位患者(12.9%)出現三/四級出血。在第二期的試驗中治療無法手術切除或轉移的胃腸道基質瘤 (B2222 試驗)，8 位患者 (5.4%)出現胃腸道出血，4 位患者(2.7%)則在腫瘤處發生出血。依腫瘤所在的位置，腫瘤出血會出現在腹腔內或肝臟內。在腫瘤位於胃腸道的患者族群中，腫瘤的出血亦會導致腸胃道出血(詳見“副作用”章節)。

實驗室檢查

服用 Glivec 期間，必需定期實施完整的血球數目檢查，使用 Glivec 治療 CML 曾有引起嗜中性白血球減少症或血小板減少症的報告，然而，血球減少症的出現與接受治療時疾病所處的時期有關，如加速期或急性轉化期的發生機率比慢性期高，有時必須減少 Glivec 的劑量或中斷 Glivec 的治療來處理。

Glivec 及其代謝物大部份不經由胃腸排泄，已知尿酸的清除率會隨著年齡增加而減少，但年齡的因素並不會明顯地影響 Glivec 的藥物動力學狀態。對腎功能不全的病人來說，其 imatinib 血藥濃度似乎比腎功能正常的患者高，這可能是由於這些病人的 α_1 -酸糖蛋白(α GP) (一種 imatinib 結合蛋白)血藥濃度升高的關係。依測量劑濃度(C_{CL}: 40-59 min)與重金屬(C_{CL}: < 20 min)腎功能不全病人的酸酐清除率(C_{CL})來判斷，其 imatinib 濃度與腎功能不全的程度並無相關，然而，如“用法及用量”章節所述建議，若產生病患無法忍受的毒性時，可降低 imatinib 之起始劑量。

藥物交互作用

可能會改變 imatinib 血藥濃度的藥物

一可能會增加 imatinib 血藥濃度的藥物

具有抑制細胞色素 P450 同族酵素 CYP3A4 活性力的物質 (例如 ketoconazole、itraconazole、erythromycin 和 clarithromycin)，會減少代謝作用而增加 imatinib 的血中濃度。 ketoconazole 係一種 CYP3A4 的抑制劑，imatinib 與單次劑量的 ketoconazole 併用時，會明顯地提昇體內 imatinib 的濃度 (imatinib 平均最高血中濃度增加 26%，血線下面積增加 40%)，因此，同時使用 Glivec 與 PCYP3A4 類抑制劑時必須十分小心。

一可能會降低 imatinib 血藥濃度的藥物

具有促進 CYP3A4 活性力的物質會增加代謝作用，而減少 imatinib 的血中濃度： imatinib 與 CYP3A4 促進劑 (例如 dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifampicin、phenobarbital 或是 Hypericum perforatum，其另一名稱為 St. John's Wort)可能會顯著的降低 Glivec 的濃度。14 位健康自願者預先服用多次劑量的 rifampin：每天 600 毫克共 8 天，接著服用 400 毫克之單一劑量 Glivec，可使 Glivec 的口服劑量清除率增加 3.8 倍(90% CI(信賴區間)=3.5 至 4.3 倍)，亦即和未服用 rifampin 之 C_{max}、AUC₀₋₂₄和 AUC_{0-∞}之值比分別減少 54%、68% 和 74%，而對於

以 Glivec 治療惡性神經膠質瘤的患者，在服用酵素誘導型抗癫痫藥物(EIAEDs，enzyme-inducing anti-epileptic drugs)如carbamazepine、oxcarbazepine、phenytoin、fosphenytoin、phenobarbital，以及 primidone 後，亦可觀察到類似的結果。相較於未服用 EIAEDs 的病惠，Imatinib 的血藥 AUC 減少了 73%。在兩篇已發表的研究中，同時使用 imatinib 與含有聖約翰草(St. John's wort)的產品，會導致 Glivec 的 AUC 減少 30-32%。服用 rifampin 或其它 CYP3A4 誘導劑的病人，必需考慮使用其它較無誘導藥效的治療劑。

血中濃度會被 Glivec 改變的藥物

Imatinib 會增加 sinvastatin CYP3A4 受質的平均最高血中濃度達 2 倍，亦增加區域下面積達 3.5 倍之多，顯示 imatinib 會抑制 CYP3A4 的作用。因此，建議當合併使用 Glivec 與治療濃度範圍狹窄的 CYP3A4 受質(例如 cyclosporin 或 pimeozide)時，應非常謹慎。Glivec 可以增加其他經 CYP3A4 代謝的藥物(包括 triazolo-benzodiazepines、dihydropyridine 類鈣離子阻斷劑、某些 HMG-CoA reductase 抑制劑、如 statins 等)的血中濃度。體外試驗顯示 imatinib 也會抑制細胞色素 P450 同族酵素 CYP2C9 和 CYP2C19 的活性。Glivec 合併使用 warfarin 會引起凝血時間 PT 延長的現象。所以，當同時給予 coumarins 和 Glivec 時，在開始或停止 Glivec 以及調整 Glivec 劑量時，都需進行密切 PT 監測；或者可以考慮以低分量的 heparin 代替 coumarins。

在體外試驗中，Glivec 抑制細胞色素 P450 同族酵素 CYP2D6 作用的濃度與抑制 CYP3A4 作用的濃度類似，一天服用 400 毫克 imatinib 兩次，會對以 CYP2D6 媒介之舒鬱寧(metoprolol)代謝有輕度微弱的抑制效果，而使舒鬱寧(metoprolol)的 C_{max} 與 AUC 增加約 23%。將 imatinib 與 CYP2D6 的受質，如舒鬱寧(metoprolol)同時使用，似乎不會成為藥物間交互作用的危險因子，而且可能不需要調整 imatinib 劑量。

體外試驗顯示 Glivec 抑制 paracetamol/acetaminophen O-glucuronidation)於治療濃度的 Ki 值為 58.5 micromol/L(詳見“警語和注意事項”章節)。

懷孕與授乳

懷孕

目前尚無足夠有關 imatinib 使用於孕婦的資料，但動物試驗顯示 Glivec 會引起生育方面的毒性 (詳見“臨床安全性資料”章節)，對胎兒是否有潛在地危險性，則未知，除非必須使用，否則懷孕期間不應使用 Glivec，且患者必須被告知使用 Glivec 可能會對胎兒造成危險的可能性。

可能懷孕之婦女

可能懷孕之婦女，在治療期間必須採用安全的避孕措施。

授乳

Imatinib 和其活性代謝物皆會分佈到人類乳汁中，Imatinib 在母乳中的濃度與母體血液中濃度的比值為 0.5，而其活性代謝物則為 0.9，因此此藥物的活性代謝物在乳汁中較大的比例。考量此藥物和其它代謝物兩者的總濃度以及嬰兒每天最大母乳攝取量，預期嬰兒的藥物總暴露量是很低的 (相當於治療劑量的 10% 左右)。然而低劑量的 imatinib 對嬰兒可能造成的影響不明，正在服用 Glivec 的婦女不應授乳。

對開車及操作機器的影響

迄今尚無 Glivec 是否會影響開車或操作機器的資料，但仍應告知病人在服用 imatinib 治療的過程可能會發生如頭昏 (dizziness) 或是視線模糊的不良反應。因此，應建議病人若需開車或操作機器應格外小心。

副作用

末期的慢性骨髓性白血病或惡性胃腸道基質瘤的患者，可能同時伴有許多複雜的醫療情況，因此很難去評估不良反應到底是否藥物引起，疾病本身所造成，疾病的漸進惡化，或其他併用的藥物所造成的。

由於 Glivec 為每天一次口服給藥，大致上慢性骨髓性白血病患者對其耐受性良好，包括兒科病人在內。大部份成人患者經歷的副作用皆為輕微至中等程度。在臨床試驗中，初診斷的患者因副作用而停止治療者佔 2.4%，於干擾素治療失敗後，因藥物副作用而停藥的慢性期末患者佔 4%，如加速期患者佔 4%，急性轉化期 (blast crisis) 的患者則 5%。在胃腸道基質瘤的試驗(B2222)當中，因藥物副作用而停藥的病人只有 4%。在所有適應症的病人，以 Glivec 治療時所發生的不良反應很相似，但有 2 個例外的現象：胃腸道基質瘤的病人較少發生骨髓抑制，而腫瘤出血的現象也只有發生在胃腸道基質瘤的病人 (請見“警語和注意事項”章節)。最常被報告與藥物有關的副作用為輕微的噁心、嘔吐、腹瀉、肌肉痛、肌肉痙攣及皮疹，但這些症狀皆容易處理。在所有 Glivec 的臨床試驗中，表皮水腫是一種常見的副作用，大部份患者主訴症狀為眼周周圍及下肢的水腫；然而，這些水腫的情形極少為嚴重性的，只要採用利尿劑及其它支持性治療，或是某些患者藉由減少 Glivec 的劑量，皆可解決此水腫的問題。

整體而言，此藥物 400 毫克或 800 毫克治療組在除了水腫以外，其他所有程度的副作用以及嚴重副作用上的發生率相似。在第三期臨床試驗中，分配到 800 毫克組的無法手術切除或轉移性惡性胃腸道基質瘤患者，較常發生水腫(SWOG、EORTC 試驗)。當費城染色體陽性急性淋巴性白血病患者合併使用 imatinib 與高劑量化學療法時，可觀察到轉胺酶升高及高膽紅素血症之暫時性肝臟毒性。其它例如伴有或不伴有表皮水腫之胸腺液腫、腹水、肺部水腫及體重快速增加等副作用，則可以當成“體液蓄積”的結果。這些副作用可以用以採中 Glivec 治療、和/或使用利尿劑、和/或其它適當的支持性方法來控制。然而，有少數的情況是嚴重或致命性的，曾有急性轉化期 (blast crisis) 的患者死於胸腺液瀉、鬱血性心臟衰竭及腎衰竭等多重症狀。兒童的安全性臨床試驗中無特殊的發現。

表 2 及表 3 之副作用按發生頻率排序，列於第一欄為最常發生者，發生頻率的定義：極常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100、< 1/10)、少見(≥ 1/1000、< 1/100)、罕見(≥ 1/10000、< 1/1000)、極罕見(< 1/10000)，包括個別報告。表 2 的每個頻率組中，依 CML 和 GIST 臨床試驗中副作用嚴重程度遞減來排列。

表 2　CML 和 GIST 臨床試驗的不良反應

感染	
少 見：	帶狀疱疹、單純疱疹、鼻咽炎、肺炎、竇炎、蜂窩組織炎、上呼吸道感染、流行性感冒、尿道感染、腸胃炎、敗血病。
罕 見：	真菌感染
血液及淋巴系統異常	
極常見：	嗜中性白血球減少症、血小板減少症、貧血
常見：	全血球減少症、熱性嗜中性白血球減少症
少 見：	血小板增多症、淋巴球減少症、骨髓抑制、嗜酸性白血球過多症、淋巴腺病變
罕 見：	溶血性貧血
代謝及營養異常	
常見：	厭食
少 見：	低血鈣症、食慾增加、低血磷症、食慾減低、脫水、痛風、高尿酸血症、高血鈣
	低、高血糖症、低血鈉症
罕 見：	血鉀過高、低血鎂症
精神異常	
常見：	失眠
少 見：	憂鬱、性慾降低、焦慮
罕 見：	精神混亂
神經系統異常	
極常見：	頭痛
常見：	暈眩、味覺障礙、感覺異常、失眠
少 見：	偏頭痛、嗜睡、暈暈、周邊神經病變、記憶損喪、坐骨神經痛、不寧腿症候群、震顫、腦出水
罕 見：	增加顱內壓力、抽搐、視神經炎
眼睛異常	
常見：	眼瞼水腫、淚液分泌減少、結膜出血、結膜炎、乾眼、視力模糊
少 見：	眼睛刺激、眼瞼痛、眼淚水腫、角膜出血、視網膜出血、驗綠炎、黃斑部水腫
罕 見：	白內障、青光眼、乳頭狀水腫
耳朵及耳迷路異常	
少 見：	眩暈、耳鳴、聽力喪失
心臟異常	
常見：	心悸、心搏過速、充血性心臟衰竭、肺水腫
罕 見：	心律不整、心房纖維性顫動、心搏停止、心肌梗塞、心絞痛、心包膜積水
血管異常*	
常見：	潮紅、出血
少 見：	高血壓、水腫、四肢發冷至冰冷、低血壓、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)
呼吸、胸部及縱膈異常	
常見：	呼吸困難、流鼻血、咳嗽
少 見：	胸腺液瀉、咽喉疼痛、咽喉炎
罕 見：	肌膜炎性的疼痛、肺纖維化、肺高壓、肺出血

腸胃道異常

極常見：

常見：

少 見：

罕 見：

噁心、腹瀉、嘔吐、消化不良、腹痛、
脹氣、腹脹、胃食道逆流、便秘、口乾、胃炎、
口腔炎、口部潰瘍、腸胃出血、打嗝、黑糞、食道炎、腹水、胃潰瘍、嘔血、
腎炎、吞嚥困難、腸臟炎、
結腸炎、鼻咽炎、發炎性腸道疾病

肝臟異常

常見：

少 見：

罕 見：

皮膚、皮下組織異常

極常見： 眼瞼周圍水腫、皮膚炎/濕疹/紅疹 || 常見： | 搔癢、臉部水腫、皮膚乾癢、紅腫、髮禿、夜間盜汗、光敏感反應 |
| 少 見： | 膿皰性皮疹、挫傷、出汗增多、癬癬疹、瘀血、較容易瘀傷、稀毛症、皮膚色素沈著不足、脫皮性皮膚炎、甲溝炎、毛囊炎、瘡癤、牛皮癬、紫斑症、皮膚色素沈著、大小出疹 |
| 罕 見： | 急性熱性嗜中性白血球皮膚病(亦稱為 Sweet's syndrome)、指甲變色、血管神經性水腫、水泡疹、多型性紅斑症、白血球破壞性血管炎(leucocytoclastic vasculitis)、史提夫-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)、急性廣泛性發疹樣膿疱症(AGEP) |

肌肉骨骼、結締組織及骨頭異常

極常見： 肌肉抽動及痙攣、肌肉骨骼疼痛包括肌肉痛、關節痛、骨頭疼痛* || 常見： | 關節腫脹 |
| 少 見： | 關節和肌肉痙直 |
| 罕 見： | 肌肉無力、關節炎 |

腎臟及泌尿系統異常

少 見： 腎臟疼痛、血尿、急性腎衰竭、增加排尿頻率 |

生殖系統及乳房異常

罕 見： 男性女乳症、勃起障礙、月經過多、月經失調、性功能障礙、乳頭疼痛、乳房變大、陰萎水腫 |

全身性異常及注射部位情況

極常見： 體液蓄積及水腫、疲倦 || 常見： | 虛弱、發熱、水腫、 |

圖 1 惡化的時間 (ITT 原則)

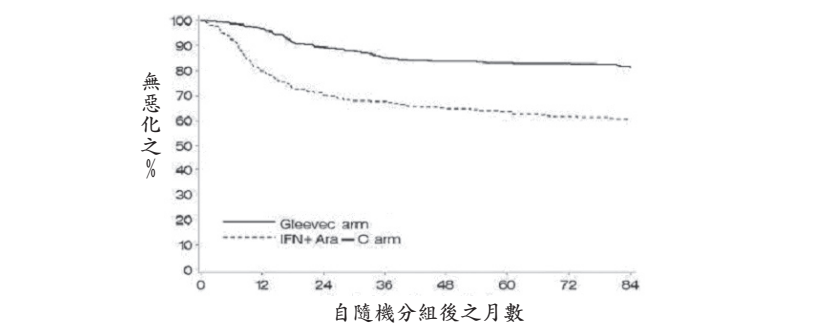
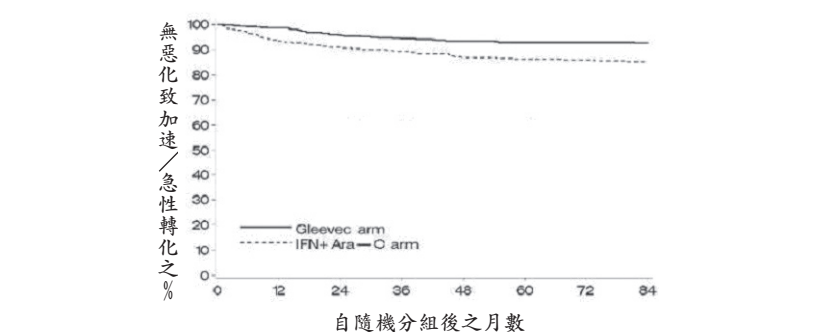


圖 2 惡化至加速期或急性轉化期的時間(ITT 原則)



在 Glivec 和 IFN+Ara-C 治療組中分別有 71 位(12.8%)與 85 位(15.4%)病人死亡。 84 個月之估計整體存活率在隨機分配之 Glivec 與 IFN+Ara-C 治療組中分別為 86.4% (83， 90) 與 83.3% (80， 87) (p=0.073, 指數系列法 log-rank test)。這項惡化時間的療效指標，受到「IFN+Ara-C 轉換至 Glivec」之高轉換率的強烈影響。此外，與 Glivec 治療組相比(n=50)，在轉換到 IFN 後有 8 人接受骨髓移植，在 IFN+Ara-C 治療組中(n=66)，在轉換到 Glivec 後有 38 人接受骨髓移植有較多病人在停止研究治療後，接受骨髓移植(BMT)。針對接受 BMT 後所發生之 48 位病人死亡情形進行檢查，估計其 84 個月之存活率分別為 89.6%(Glivec 治療組)與 88.1% (IFN+Ara-C 治療組) (p=0.200，指數系列法 log-rank test)。 Glivec 治療組中(BMT 之前) 只有 31 位(5.6%)病人的死亡與慢性骨髓性白血病有關， IFN+Ara-C 治療組則有 40 位(7.2%)。如果只考慮此類慢性骨髓性白血病相關之死亡，並檢查所有接受 BMT 後死亡，或因其他原因死亡之案例，那麼估計 84 個月之存活率則為 93.6%(Glivec 治療組)與 91.1% (IFN+Ara-C 治療組) (p=0.1，指數系列法 log-rank test)。同時就慢性期、初診斷之慢性骨髓性白血病患者，其接受 Glivec 治療之效果進一步進行回溯分析，來分析以 Glivec 資料以及另一項第三期研究的主要資料。此第三期研究使用 IFN+Ara-C (n=325)以完全相同的療程治療。此份已發表文件顯示 Glivec 在整體存活率上的表現優於 IFN+Ara-C (p<0.001)。在 42 個月時間內，47 位(8.5%) Glivec 病人死亡，而在 63 位(19.4%) IFN+Ara-C 病人死亡。

細胞遺傳學反應的程度對 Glivec 病人之長期效果有明顯的影響。在 12 個月有完全細胞學遺傳反應(部分細胞學遺傳反應)的病人估計有 96% (93%) 的人在 84 個月時不會惡化為 AP/BC，而在 12 個月時無主要細胞學反應的病人則只有 81% 不會惡化為晚期之慢性骨髓性白血病的比例 (整體 p<0.001，介於完全細胞學遺傳反應與部分細胞學遺傳反應之間 p=0.25)。以第 18 個月為界，其估計比率分別為 99%、90% 與 83%；同時，完全細胞學遺傳反應與部分細胞學遺傳反應之間具備顯著統計差異 (p<0.001)。

分子學的監測提供了額外的重要預後指標。有完全細胞學遺傳反應且 Bcr-Abl 轉錄量在 12 個月降低至少 3 個對數的病人，與有完全細胞學遺傳反應但降低對數少於 3 的病人相比較，前者在 60 個月繼續維持無惡化狀況的機率較大(95% 比 89%， p=0.068)。同時，該數率亦顯著大於在 12 個月無完全細胞學遺傳反應的病人 (70%，p<0.001)。如果只考慮惡化至 AP/BC 的病人，其估計比率分別為 100%、95% 與 88%(整體 p<0.001，完全細胞學遺傳反應併有或無主要分子反應(MMR), p=0.007)。若以第 18 個月為界來看，估計在60個月時無AP/BC之比率，有完全細胞學遺傳反應與主要分子反應的病人為100%，而沒有完全細胞學遺傳反應但無主要分子反應的病人其比率为98%；無完全細胞學遺傳反應病人之比率則只有 87% (整體 p<0.001，完全細胞學遺傳反應併有或無主要分子反應，p=0.105)。

在此研究中，每日劑量可以從400毫克增加到600毫克，然後再由每天600毫克增加到每天800毫克。進行42個月追蹤發現，有 11 位病人在 3 個月時得到完全血液學反應，12 個月時獲得主要細胞遺傳學反應，而接受每天劑量400毫克的病人則確喪失(在4週內)其細胞遺傳學反應。在這11位病人中，有 4 位病人劑量增加到每天 800 毫克，其中有 2 位重新獲得細胞遺傳學反應(1 部份恢復，1 位完全恢復，後者同時也達到分子反應)，而其他 7 位未增加劑量的病人，只有 1 位重新獲得完全細胞遺傳學反應。40 位劑量增加到每天800毫克的病人，與劑量增加前的病人(n=551)相比，其出現某些副作用的比例較高。這些較常出現的副作用包括腸胃道出血、肝結膜炎、以及轉氨酶或膽紅素升高。其他副作用出現的頻率則較少或一樣。

使用經確效的 FACT-BRM 儀器測量生活品質，在所有相關領域的評估及通報中，Glivec 組相較於 IFN 組的分數均顯著較高。QoL 數據顯示使用 Glivec 治療的病患可以維持他們的整體安適感。慢性期、干擾素無效者：532 位患者以400 毫克的 imatinib 開始治療，這些患者主要來自三類族群-血液科未能緩解(29%)、基因染色體未能緩解(35%)、或對干擾素無法忍受者(36%)。這些患者之前曾接受過平均均十四個月的干擾素治療，其劑量為 ≥ 25 × 10IU/週，且均屬於較末期之慢性期，距診斷出疾病的時間平均為 32 個月。此研究的主要效果評估為細胞遺傳學反應率(完全加上部份反應，骨髓中有 0-35% 為費城染色體陽性)。

在此試驗中，65% 的患者得到主要的細胞遺傳學反應，而獲得完全反應者為 53% 的患者(表 5)，獲得完全血液反應的患者則高達 95%。

加速期：總計有 235 位加速期患者納入此研究。最初的 77 位患者以 400 毫克 imatinib 開始治療，後來試驗計畫經修訂後，改以 600 毫克 imatinib 為起始劑量，來治療其他的 158 位患者。其主要的效果評估為血液反應的比率，其根據為血液反應已無白血病的證據(例如：慢性期從骨髓及骨髓中清除，但未末骨髓中則沒有完全恢復)，或已回復成慢性骨髓性白血病後的慢性期。71.5% 的患者符合達到血液反應(表 6)；值得注意的是，27.7% 的患者獲得主要的細胞遺傳學反應，達到完全反應者則為 20.4%。那些以 600 毫克 imatinib 治療的患者，目前無惡化存活期及整體存活活期的估計中位數分別為 22.9 個月及 42.5 個月。在一項多變異性分析中中，接受 600 毫克 imatinib 患者在疾病進行時間上有改善，與血小板數目、血液紅母細胞以及血紅素≥ 10 公克 / 公升等因素無關。**骨髓性急性期轉化 (blast crisis)：**統計有 260 位急性轉化期 (blast crisis)骨髓性白血病病患納入臨床試驗，其中 95 位(37%)病患在進入加速期或急性轉化期 (blast crisis)接受化學治療(曾經治療組)，另外 165 位(63%)則未接受過治療(未治療組)。最初的 37 位病患以 400 毫克 imatinib 開始治療，後來則以試驗計畫書修正，其中 的 223 位病患則改以 600 毫克 imatinib 開始治療。試驗的主要效果評估是受試者的血液反應率，包括完全血液反應、無白血病的證據或恢復至骨髓性白血病的慢性期，所採用的標準與之前的追蹤試驗一樣。試驗結果顯示，31% 的患者達到血液反應(未治療組 36%，曾經治療組 22%)，接受 600 毫克 imatinib 治療的效果亦比接受 400 毫克的，分別是 33% 及 16%(p=0.0220)。目前預估存活時間中位值，未曾治療組及曾經治療組分別是 7.7 個月及 4.7 個月。

表 6 IMATINIB 臨床試驗中骨髓性白血病患者的反應

	0110 號試驗 第 37 個月的資料 慢性期 interferon 治療無效者 (n=532)	0109 號試驗 第 40.5 個月的資料 加速期 (n=235)	0102 號試驗 第 38 個月的資料 骨髓性急性性轉化期 (n=260)
	病患 % (CI95%)		
血液學反應	95% (92.3-96.3)	71% (65.3-77.2)	31% (25.2-36.8)
完全血液反應 (CHR)	95%	43.3%	8%
無白血病的證據 (NEL)	無數據	12%	5%
恢復為慢性期 (RTC)	無數據	17%	18%
主要的細胞遺傳學反應 ¹	65% (61.2-69.5)	28% (22.0-33.9)	15% (11.2-20.4)
完全部份	53%	20%	7%
部份	12%	7%	8%

¹ 血液學反應的標準(所有的反應必須於 4 週後確定)

CHR：0110 號試驗(白血球 < 10 × 10⁹ /公升，血小板 < 450 × 10⁹ /公升，骨髓中骨髓細胞則上後骨髓細胞<5%，血液中沒有紅細胞及骨髓細胞，嗜中性白血球<20%，與無白血球反應)。0102 號試驗及 0109 號試驗 (絕對嗜中性白血球數目 (ANC) ≥ 1.5 × 10⁹ /公升，血小板 ≥ 100 × 10⁹ /公升，無血液紅母細胞，骨髓母細胞<5%，以及無骨髓外疾病)

NEL：與 CHR 的標準相同，但其絕對嗜中性白血球數目 (ANC) ≥ 1 × 10⁹ /公升，且血小板 ≥ 20 × 10⁹ /公升(只限於 0102 及 0109 號試驗)

RTC：骨髓和周邊血液的胚母細胞 < 15%，骨髓和周邊血液的胚母細胞加上前骨髓細胞 < 30%，周邊血液的嗜中性白血球 < 20%；除了脾臟及肝臟外，無骨髓外疾病

BM=bone marrow，PB=peripheral blood 周邊血液

² 基因染色體反應的規範

主要的反應包括完全的與部份的反應：完全的 (0% 費城染色體中期)，部份的(1-35%)。

兒科病人：51 位初診斷、同時未接受治療之慢性期的慢性骨髓性白血病兒科病人已納入一項開放性、多中心、單一治療組之第 II 期臨床試驗中，在沒有以劑量限制毒性的情況下，這些病患以 Glivec 340 毫克 / 平方公升 / 天持續接受治療。經過 8 週治療後，Glivec 治療達到完全血液學反應者佔 78%。此高比例之完全血液學反應率選擇隨著 65% 的完全細胞遺傳學反應，與成人病患的結果相當。此外，在 81% 呈現主要細胞遺傳學反應的病患中，有 16% 達到部份細胞遺傳學反應。大多數達到完全細胞遺傳學反應的病患是在第 3 到第 10 個月之間達到，其平均反應時間中位數為 5.6 個月(以 Kaplan-Meier 法估計)。第 1 期漸增劑量的試驗中包括慢性期 CML(人數 =15)或處於急性轉化期或 Ph+ 急性白血病 CML(人數 =16)總數為 31 位的兒科病人。此族群先前曾接受大量治療，其中 45% 事先曾接受 BMT 以及 68% 事先曾接受多種藥物的化學治療。其中位數年齡為 14 歲(從 3 歲至 20 歲)。 CML 的病人中，28% 年齡介於 2–12 歲，以及 50% 為介於 12–18 歲。 Glivec 的治療劑量分別為 260 毫克 / 平方公升 / 天(人數 =6)、340 毫克 / 平方公升 / 天(人數 =11)、440 毫克 / 平方公升 / 天(人數 =8)以及 570 毫克 / 平方公升 / 天(人數 =6)。13 位病人有可供應用的 CML 和細胞學資料，達到完全或部分分的細胞遺傳學反應分別為 7 位(54%)和 4 位(31%)，其血液學及細胞遺傳學反應 (MCyR)比例為 85%。

用於費城染色體陽性急性性淋巴性白血病(Ph+ALL)之臨床研究

總計約有 758 位初診斷或復發性 / 難治性費城染色體陽性急性性淋巴性白血病患者被納入 10 項臨床試驗中，其中 9 項試驗無對照組，而 1 項試驗為隨機分配。

用於初診斷之費城染色體陽性急性性淋巴白血病

在針對 55 位 55 歲以上之初診斷病患，比較 imatinib 治療組與化學療法之對照試驗(ADE10)中，發現單獨使用 imatinib 治療比化療有較高的完全血液學反應率(96.3% 與 50%；p=0.0001)。對化學療法無反應或反應不佳之 11 名病患施以 imatinib 搶救療法時，結果有 9 人(81.8%)達到完全血液學反應。經過 2 週治療後，此臨床療效與接受 imatinib 的病患在其 Bcr-Abl 轉錄量比接受化學療法的病患降低較多有關 (p=0.02)。於治療第 8 週時，對於接受 imatinib 治療與鞏固化療(consolidation chemotherapy)的所有病患，兩種治療組的 Bcr-Abl 轉錄量卻完全相同。如研究設計的基礎所預期，雖然對於達到完全分子反應以及維持微量疾病殘留的病患，其緩解時間(p=0.01)與無惡化存活率(p=0.02)有較好的結果，但就病人的緩解時間、無惡化存活率、或整體存活率方面並未發現任何差異。

如表 7 所示，在 211 位初診斷費城染色體陽性急性性淋巴性白血病患者所參與的 4 項無對照組之臨床試驗中(AAU02、ADE04、AJ101 和 AUS01)，其研究結果與上述結果一致。 Imatinib 合併化療所產生之完全血液學反應率為 93%(158 位可評估病人)中有 147 位病人達到此反應)，主要細胞遺傳學反應率為 90%(21 位可評估病人)中有 19 位達到反應)。完全分子反應率則為 48%(102 位可評估病人)中有 49 位達到此反應)。

同樣的，由 49 位 55 歲以上、初診斷為費城染色體陽性急性性淋巴性白血病的病患所參與的 2 項無對照組之臨床試驗(AFR09 和 AIT04)中，imatinib 與類固醇併用，配合加上或未加上化學治療的狀況下，其整體病患完全血液學反應率為 89%，在 39 位可評估病患之完全分子反應率為 26%，於 3 項研究 (AFJ01、AUS01 和 AFR09)結果，無惡化存活期(DFS)與整體存活期(OS)均持續超過一年，優於歷史對照組(DFS p<0.001; OS p=0.01)。

表 7 初診斷為 Ph+All 病患接受 imatinib 之療效

試驗	AAU02 Imatinib 和 CHT	ADE04 Imatinib 和 CHT	AJ101 Imatinib 和 CHT	AUS01 Imatinib 和 CHT	AFR09 Imatinib 和 CHT/類固醇	AIT04 Imatinib 和類固醇	ADE10 ¹ Imatinib	CHT
	第 2 群體							
N (可評估 CHR 12 之病患數)	45	80	21	29	18	27	26	
CHR (%)	58	95	96	95	72	100	96	50*
95% C.I.	28- 85	85- 99	89- 99	76- 100	53- 87	82- 100	81- 100	30- 70
歷史對照組之 CHR [CHT]			51 (p<0.0001)	61- 94 (p<0.01)	29 (p=0.003)			
N(整體數)	24	47	80	20	30	19	28	27
1 年無惡化存活期 (%)	NA	NA	61 ± 6	87	60	-	54	
無惡化存活期中位數(m)	-	-	-	-	-	15	-	
1 年整體存活期 (%)	61 ± 13*	NA	76 ± 5	-	68	-	54	
2 年整體存活期 (%)	-	NA	-	75**	-	-	-	
整體存活期中位數(m)	-	-	-	-	20	-	-	
CHR = 完全血液學反應 CHT = 化學療法 m = 月數 NA = 無資料 * p<0.01 * 在加入後 ** 前 20 位初診斷與復發性 / 難治性病患								
* 所有病患，包括初診斷、復發性病患與慢性骨髓性白血病急性性轉化期的病患								

用於復發性 / 難治性費城染色體陽性急性性淋巴性白血病

當復發性 / 難治性費城染色體陽性急性性淋巴性白血病患使用 imatinib 做為單一治療時，429 位中可評估反應之病患共有 66 位，其血液學反應率為 33%(完全血液學反應為 12%)，主要細胞遺傳反應率為 23%。(註記：在這 429 位病患中，有 353 位病患於擴展評估計畫(expanded access program)下接受治療但未收集主要反應資料。) 429 位復發性 / 難治性費城染色體陽性急性性淋巴白血病患者從開始到惡化的時間中位數範圍為 1.9 到 3.1 個月，而 409 位可評估病患之整體存活活期中位數範圍為 5 到 9 個月。在 14 位使用 imatinib 合併導入化學療法的病患中，12 位可評估病患之完全血液學反應率為 92%，而 8 位可評估病患之主要細胞遺傳學反應率為 100%。針對 4 位病患進行分子反應評估，其中 2 位有完全反應。因缺乏治癒性的療法，一群 146 位 55 歲以上復發性或難治性病患接受 imatinib 做為單一療法，進行個別分析，146 位病患中有 14 位病患每天以 600 毫克 imatinib 治療並可以評估其反應；其中有 5 位病患(35%)達到完全血液學反應，7 位病患(50%)達到主要細胞遺傳學反應。註記的是，有 4 位以較低劑量 imatinib (每天 400 毫克)接受治療之病患並沒有反應，代表 imatinib 使用劑量不足。在整個 146 位病患中，無惡化存活活期的中位數範圍為 2.1 個月，整體存活活期中位數範圍為 7.4 到 8.9 個月。

用於骨髓發育不全症候群 / 骨髓增生性疾疾病之臨床試驗

一項開放性、多中心第II期臨床試驗(B2225試驗)針對Glivec對於不同病患族群(患有與Abl、Kit或PDGFR蛋白質酪氨酸激酶相關且威脅生命之疾病)進行療效測試。此試驗共納入185位病患(包括45位血液學疾病病患與140位各種實體腫瘤患者)，有14位嗜伊紅性白血球增加症候群 / 慢性嗜伊紅性白血病患者每天以 100 至 1000 毫克 Glivec 治療，這些病患的年齡範圍介於 16 到 64 歲。另有162位年齡在11到78歲之嗜伊紅性白血球增加症候群 / 慢性嗜伊紅性白血病患者，已於35份發表之個案報告與個案系列中通報。這些病患則接受每天75至800毫克的Glivec治療。在總共176位就嗜伊紅性白血球增加症候群 / 慢性嗜伊紅性白血病患者接受治療之病患中，有107位(61%)達到完全血液學反應，16位(30%)達到部份血液學反應(整體反應率為70%)。在已發表之報告及B2225試驗的176位接受治療的病患中，進行其中117位細胞遺傳學異常之評估。這117位病患中，61位有FIP1L1-PDGFR-alpha融合激酶的陽性反應，所有具有FIP1L1-PDGFR-alpha融合激酶陽性反應的病患，均達到完全血液學反應。有115位病患以FIP1L1-PDGFR-alpha融合激酶反應為陰性或未知，其中62位(54%)達到完全(n=46)或部份(n=16)血液學反應，結果如表10所示。

表 8 骨髓發育不全症候群 / 骨髓增生性疾病的反應

	N (病患數)	完全血液學反應 (%)	細胞遺傳學反應 (%)
整體人數	31	45	39
與染色體 15 相關	12	83	83
與染色體 14 相關	2	100	50
其他 / 無轉移	16	13	6
分子復發	1	NE	NE
NE：不可評估			

用於治療系統性肥大細胞增生症之臨床試驗

進行一項開放性、多中心之第II期臨床試驗(B2225試驗)來測試Glivec對於不同病患族群(患有與Abl、Kit或PDGFR蛋白質酪氨酸激酶相關且威脅生命之疾病)之療效。此試驗共有185位病患接受治療，包括5位系統性肥大細胞增生症病患、45位血液學疾病病患、140位各種實體腫瘤(solid tumors)患者。系統性肥大細胞增生症患者以每天 100 至 400 毫克 Glivec 進行治療。這些病患的年齡範圍介於 49 到 74 歲，另有 25 位年齡在 26 到 85 歲之系統性肥大細胞增生症患者，已於 10 份發表之個案報告與個案系列中通報。這些病患亦接受每天 100 至 400 毫克的 Glivec 治療。在總共 30 位系統性肥大細胞增生症接受治療之病患中，有 10 位(33%)達到完全血液學反應，9 位(30%)達到部份血液學反應(整體反應率為 63%)。在已發表之報告及 B2225 試驗的 30 位接受治療的病患中，進行其中 21 位細胞遺傳學異常之評估。這 21 位病患中，8 位有 FIP1L1-PDGFR-alpha 融合激酶，具有這類細胞遺傳學異常之病患大多為男性，且患有與系統性肥大細胞增生症相關之嗜伊紅性白血球增加症。有 2 位病患顯示在近距離(juxtaembrane region)有 Kit 突變(一為 PheS22Cys，一為 K590I)。16 位病患有未知或未偵測到之細胞遺傳學異常。4 位病患顯示有 D816V c-Kit 突變之病患患有慢性骨髓性白血病與系統性肥大細胞增生症)。在審查的數據中，大多數 D816V c-Kit 突變之病患被認為無法以 Glivec 治療。在 B2225 試驗中，5 位接受治療病患之治療時間中位數為 13 個月(範圍從 1.4 到 22.3 個月)，而在已發表文獻中，有反應病患之治療時間中位數範圍則在 1 個月到 30 個月以上。結果如表 9 所示。

表 9 系統性肥大細胞增生症之反應

細胞遺傳學異常	病患數	完全血液學反應	部份血液學反應
FIP1L1-PDGFR-alpha 融合激酶(或 CHIC2 缺失)	8	8	0
近膜區突變	2	0	2
未知或未偵測到之細胞遺傳學異常	16	1	7
D816V 突變	4	1*	0
整體總數	30	10 (33%)	9 (30%)
* 病患同時患有慢性骨髓性白血病與系統性肥大細胞增生症			

用於治療嗜伊紅性白血球增加症候群 / 慢性嗜伊紅性白血病的臨床試驗

一項開放性、多中心之第 II 期臨床試驗(B2225 試驗)針對 Glivec 對於不同病患族群(患有與 Abl、Kit 或 PDGFR 蛋白質酪氨酸激酶相關且威脅生命之疾病)進行療效測試。此試驗共 185 位病患(包括 45 位血液學疾病病患與 140 位各種實體腫瘤患者)，有 14 位嗜伊紅性白血球增加症候群 / 慢性嗜伊紅性白血病患者每天以 100 至 1000 毫克 Glivec 治療，這些病患的年齡範圍介於 16 到 64 歲。另有 162 位年齡在 11 到 78 歲之嗜伊紅性白血球增加症候群 / 慢性嗜伊紅性白血病患者，已於 35 份發表之個案報告與個案系列中通報。這些病患則接受每天 75 至 800 毫克的 Glivec 治療。在總共 176 位就嗜伊紅性白血球增加症候群 / 慢性嗜伊紅性白血病患者接受治療之病患中，有 107 位(61%)達到完全血液學反應，16 位(30%)達到部份血液學反應(整體反應率為 70%)。在已發表之報告及 B2225 試驗的 176 位接受治療的病患中，進行其中 117 位細胞遺傳學異常之評估。這 117 位病患中，61 位有 FIP1L1-PDGFR-alpha 融合激酶的陽性反應，所有具有 FIP1L1-PDGFR-alpha 融合激酶陽性反應的病患，均達到完全血液學反應。有 115 位病患以 FIP1L1-PDGFR-alpha 融合激酶反應為陰性或未知，其中 62 位(54%)達到完全(n=46)或部份(n=16)血液學反應，結果如表 10 所示。

表 10 嗜伊紅性白血球增加症候群 / 慢性嗜伊紅性白血病的反應

細胞遺傳學異常	病患數	完全血液學反應	部份血液學反應
FIP1L1-PDGFR-alpha 融合激酶反應為陽性	61	61	0
FIP1L1-PDGFR-alpha 融合激酶反應為陰性	56	12	9
未知之細胞遺傳學異常	59	34	7
整體總數	176	107 (61%)	16 (9%)

此外，試驗主持人在個案報告中提出，病患於病徵學及其他器官功能不全的異常方面出現改善。出現改善之器官系統包括心臟、神經、皮膚 / 皮下組織、呼吸 / 胸膈 / 縱膈、肌肉骨骼 / 結締組織 / 血管以及腸胃道。

用於治療無法手術切除或轉移性胃腸道基質瘤的臨床試驗

有兩項針對無法手術切除或轉移性胃腸道基質瘤(GIST)的開發性、隨機分配、多中心的第III期臨床試驗(SWOG、EORTC)；這兩項試驗的設計極為相似，讓我們得以進行預先定義的安全性和療效合併分析。共納入1,640 位病人，經 1：1 隨機分配分成兩組，分別持續接受口服400毫克和800毫克 q.d.的藥物，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。接受400毫克的病患如果疾病惡化可以轉而接受800毫克 q.d.的藥物。這兩項試驗的設計是為了比較這兩個劑量組病患對藥物的反應率、無惡化存活期和整體存活期；參與病患的年齡中位數是60歲(範圍從17到94歲；第25到75百分位年齡從50到69歲)；男性病患占所有納入病患的58%；所有病患均有CD117陽性、無法手術切除和 / 或轉移性惡性胃腸道基質瘤(GIST)的病理解斷。

其中一項臨床試驗(EORTC)的主要目標為評估無惡化存活期(PFS)，而次要目標則是評估整體存活期(OS)；另一項臨床試驗(SWOG)的主要目標為評估整體存活期，次要目標則是評估無惡化存活期。這兩項臨床試驗所得到的數據合併後，進行計畫的 OS 和 PFS 分析，所得到的結果如表 11 所示。

表 11 第 III 期胃腸道基質瘤臨床試驗所得的整體存活期、無惡化存活期和腫瘤反應率

	Glivec 400 毫克 N=818	Glivec 800 毫克 N=822	總合 N=1640
無惡化存活期(月) (50% 中位數) [95% CI]	18.9 [17.4； 21.2]	23.2 [20.8； 24.9]	21.0 [19.4； 22.5]
整體存活期(月) [95% CI]	49.0 [45.3； 60.0]	48.7 [45.3； 51.6]	48.8 [46.3； 51.6]
最佳整體腫瘤反應			
完全反應(CR)	43 (5.3%)	41 (5.0%)	84 (5.1%)
部分反應(PR)	377 (46.1%)	402 (48.9%)	779 (47.5%)
尚未證實(NC)*	235 (28.7%)	224 (27.3%)	459 (28.0%)
疾病惡化	103 (12.6%)	78 (9.5%)	181 (11.0%)
失聯	60 (7.3%)	77 (9.4%)	137 (8.4%)

*NC 包含有反應(但未確定是何種反應)，無任何改變以及無疾病惡化的病患。

合併試驗的追蹤期中位數為 37.5 個月(第 25 到 75 百分位為 19 到 46 個月)。和 400 毫克治療組比較(18.9 個月[95% CI = 17.4-21.2]) (p=0.03)，800 毫克治療組的 PFS 有統計上顯著的改善(23.2 個月[95% CI = 20.8-24.9])，但是這兩組的整體存活期並無顯著性的差異；在第III期試驗中，計算出1640病患的整體無惡化存活期為 3.4 個月、平均為 3.1 個月，而整體存活活期則為 48.8 個月[95% CI = 46.3-51.6]。約 5.1% 的病患經證實達到完全反應，約 47.5% 的病患則有部份反應。病患對這兩種劑量的普遍耐受度良好，共有 5.4% 的病患因為毒性問題退出試驗。一個開放性、隨機的跨國性Phase I 臨床試驗，以無法開刀或已經轉移的惡性胃腸道基質瘤(GIST)患者為試驗對象來評估 imatinib 的療效，共 147 位患者，分別接受400毫克或600毫克 Glivec 治療，口服給予一天一次長達 36 個月。患者平均年齡 18 到 83 歲，惡性胃腸道基質瘤的病理解斷皆為 Kit 陽性，且都是無法開刀切除或已經轉移。主要療效的評估是目標反應率，病患至少有一處腫瘤的大小是可以測量的，治療反應以 Southwestern Oncology Group (SWOG) 的標準加以判定。於此試驗中，83% 的病患達到完全反應、部份反應或疾病穩定。結果如表 12 所示。

表 12 STIB2222 試驗(胃腸道基質瘤)之最佳腫瘤反應

	所有劑量 (n=147)
400 毫克 n= 73	
600 毫克 n= 74	
	N (%)
最佳反應	
完全反應	1 (0.7)
部份反應	98 (66.7)
病情穩定	23 (15.6)
病情惡化	18 (12.2)
不可評估	5 (3.4)
未知	2 (1.4)

兩組接受不同治療劑量病人間的反應率並無差別。期中分析時，病情穩定的病人在經過較長期的治療(追蹤期12-23 個月)後，達到部份反應的病患數目相當顯著。達到反應的時間中位數