



艾亭寧膜衣錠400毫克

Alvotinib 400mg Film-Coated tablets

衛部藥輸字 第 026614 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-12-22

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Alvotinib 的主要成份為imatinib mesylate。

100 毫克膜衣錠劑，可分剝：每顆錠劑含有100毫克的imatinib (以mesylate alpha crystals 為鹽基)。

400 毫克膜衣錠劑，可分剝：每顆錠劑含有400毫克的imatinib (以mesylate alpha crystals 為鹽基)。

1.2 賦形劑

錠劑組成: Microcrystalline Cellulose (E460), Low Substituted Hydroxypropyl Cellulose (E463), Povidone (E1201), Ethanol (96%), Crospovidone (Type A) (E1201), Silica colloidal anhydrous, Magnesium Stearate (E572)

膜衣組成: Hypromellose (E464), Macrogol 400, Talc (E553b), Red Iron Oxide (E172)

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

100毫克膜衣錠

深黃至棕橘色之圓型膜衣錠。一面印有“100”字樣而另一面有刻痕。

400毫克膜衣錠

深黃至棕橘色之橢圓型膜衣錠。一面印有“400”字樣而另一面有刻痕。

2 適應症

- 治療正值急性轉化期(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(CML) 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) 且併用化療之成年及兒童患者。
- 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 (PDGFR) 基因重組相關之骨髓發育不全症候群 (MDS)/ 骨髓增生性疾病 (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。
- 治療嗜伊紅性白血球增加症候群 (HES) 與/或慢性嗜伊紅性白血病 (CEL) 且有血小板衍生生長因子受體 (PDGFR) 基因重組之成人患者。
- 作為成人KIT(CD 117) 陽性胃腸道基質瘤完全切除後 (complete gross resection) 之術後輔助治

療。

- 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 (PDGFR) 基因重組之隆突性皮膚纖維肉瘤 (DFSP) 之成人患者。

說明

Imatinib 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 / 骨髓增生性疾病的血液學和細胞遺傳學反應率、系統性肥大細胞增生症與嗜伊紅性白血球增加症候群 / 慢性嗜伊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“藥效藥理特性”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 Imatinib 增加病人的存活。

3 用法及用量

3.1 用法用量

本藥須由醫師處方使用

Imatinib 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。

每日所需劑量若為 400 毫克或 600 毫克，則每日服用一次，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體積之液體中(100 毫克之錠劑泡於大約 50 公撮之液體中，400 毫克之錠劑泡於大約 200 公撮之液體中)並以湯匙攪拌。懸浮液應在錠劑崩解後立即服用。

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病人，建議每天使用 400 毫克 Imatinib；加速期或急性轉化期 (blast crisis) 的病人，建議每天使用 600 毫克 Imatinib。

只要對病人有治療效果，均應繼續使用 Imatinib 來治療。

在下列狀況下：疾病惡化(任何時間)、治療至少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，對慢性期病人的劑量可考慮由 400 毫克增至 600 毫克，而於加速期或急性轉化期(blast crisis) 的病人，其劑量可由 600 毫克增至最大劑量每日800 毫克。

兒童病人相關資料請參見特殊族群。

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成人病人，建議每天使用 600 毫克 Imatinib。

兒童病人相關資料請參見特殊族群。

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 / 骨髓增生性疾病的成人病人，建議每天使用 400 毫克 Imatinib。

治療系統性肥大細胞增生症的劑量

對於具有 FIP1L1-PDGFR 基因變異且無 D816V KIT 基因突變的系統性肥大細胞增生症成人病人，建議每天使用 400 毫克 Imatinib。

對於合併有嗜伊紅性白血球增加症(eosinophilia，此為一種FIP1L1-PDGFR-alpha融合激酶相關之血液學疾病)之系統性肥大細胞增生症病人，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，同時病人並無因藥物產生之副作用，那麼或可考慮將劑量從 100 毫克增加到 400 毫

克。

治療嗜伊紅性白血球增加症狀群 / 慢性嗜伊紅性白血病的劑量

對於嗜伊紅性白血球增加症狀群/慢性嗜伊紅性白血病的病人，建議每天使用 400 毫克 Imatinib。對出現有 FIP1L1-PDGFR-alpha 融合激酶之嗜伊紅性白血球增加症狀群/慢性嗜伊紅性白血病人而言，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，同時病人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。

只要對病人有治療效果，均應繼續使用 Imatinib 來治療。

治療胃腸道基質瘤的劑量

對無法手術切除或已經轉移的胃腸道基質瘤病人，Imatinib 的建議劑量是每天 400 毫克。

對於經評估證實未達到足夠療效且沒有藥物副作用發生的病人，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 Imatinib 治療直到病情進一步惡化為止。

Imatinib 作為成人病人胃腸道基質瘤完全切除後的術後輔助治療時，建議的劑量為每天 400 毫克，在臨床試驗中評估一年 Imatinib 治療與三年 Imatinib 治療，對於第二個臨床試驗(study SSG XVIII/AIO) 所定義的病人族群，建議給予治療三年。

Imatinib 輔助治療的最理想治療期目前並不清楚。

治療隆突性皮膚纖維肉瘤的劑量

對於隆突性皮膚纖維肉瘤的病人，建議每天使用 400 至 800 毫克 Imatinib。

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 Imatinib 引起嚴重的非血液學副作用，必須中止 Imatinib 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以合適劑量治療。

若膽紅素升高至正常值上限 3 倍以上或是肝酵素值升高至正常值上限的 5 倍以上時，應即停用 Imatinib 直到膽紅素降低至正常值上限的 1.5 倍以下以及肝酵素值低於正常值上限的 2.5 倍以下，治療才可以重新以較低的劑量開始。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 / 天 (mg/m²/day)。

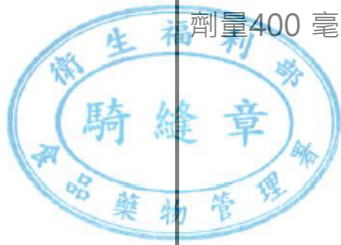
血液學方面的副作用

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 Imatinib 的劑量或停止 Imatinib 治療。

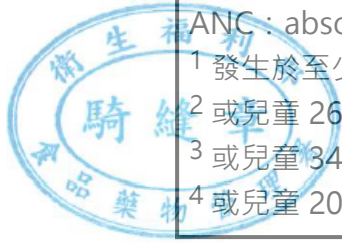
表1

嗜中性白血球減少症及血小板減少症之劑量調整：

合併有嗜伊紅性白血球增加症之系統性肥大細胞增生症及有FIP1L1-PDGFR-alpha 融合激酶之嗜伊紅性白血球增加症候群/慢性嗜伊紅性白血病(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 Imatinib 治療，直到 $ANC \geq 1.5 \times 10^9$ / 公升及血小板 $\geq 75 \times 10^9$ / 公升。 2. 以先前的劑量(例如：嚴重不良反應發生前)重新開始 Imatinib 的治療。
慢性骨髓性白血病之慢性期、骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病、系統性肥大細胞增生症、嗜伊紅性白血球增加症候群/慢性嗜伊紅性白血病和胃腸道基質瘤(起始	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 Imatinib 治療，直到 $ANC \geq 1.5 \times 10^9$ / 公升及血小板 $\geq 75 \times 10^9$ / 公升。 2. 以先前的劑量(例如：嚴重不良反應發生前)重新開始 Imatinib 的治



劑量400 毫克)		療。 3. 如果絕對嗜中性白血球數目再次 $< 1.0 \times 10^9/\text{公升}$ ，和/或血小板 $< 50 \times 10^9/\text{公升}$ ，則重覆步驟 1 的建議。之後，以 Imatinib 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) $< 1.0 \times 10^9/\text{公升}$ 和/或血小板 $< 50 \times 10^9/\text{公升}$	1. 停止 Imatinib 治療，直到 $\text{ANC} \geq 1.5 \times 10^9/\text{公升}$ 及血小板 $\geq 75 \times 10^9/\text{公升}$ 。 2. 以先前的劑量(例如：嚴重不良反應發生前)重新開始 Imatinib 的治療。 3. 如果絕對嗜中性白血球數目再次 $< 1.0 \times 10^9/\text{公升}$ ，和/或血小板 $< 50 \times 10^9/\text{公升}$ ，則重覆步驟1 的建議。之後，以 Imatinib 260 毫克/ m^2 重新開始治療。
加速期及急性轉化(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 ³)	¹ 絕對嗜中性白血球數目 $< 0.5 \times 10^9/\text{公升}$ 和/或 血小板 $< 10 \times 10^9/\text{公升}$	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 Imatinib 的劑量至400 毫克 ² 。 3. 若血球減少症仍持續達2週，則再減少 Imatinib 的劑量至300 毫克 ⁴ 。 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 Imatinib，直至病人 $\text{ANC} \geq 1 \times 10^9/\text{公升}$ ，以及血小板 $\geq 20 \times 10^9/\text{公升}$ 時，再以300 毫克 Imatinib 重新開始治療 ⁴ 。
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 $< 1.0 \times 10^9/\text{公升}$ 和/或血小板 $< 50 \times 10^9/\text{公升}$	1. 停止 Imatinib 治療，直到 $\text{ANC} \geq 1.5 \times 10^9/\text{公升}$ 及血小板 $\geq 75 \times 10^9/\text{公升}$ 。 2. 以 600 毫克的劑量重新開始 Imatinib 的治療。 3. 如果絕對嗜中性白血球數目再次 $< 1.0 \times 10^9/\text{公升}$ ，和/或血小板 $< 50 \times 10^9/\text{公升}$ ，則重覆步驟1 的建議。之後，以 Imatinib 400 毫克重新開始治療。



ANC: absolute neutrophil count 絕對嗜中性白血球數目

- ¹ 發生於至少治療一個月後
- ² 或兒童 260 毫克/平方公尺
- ³ 或兒童 340 毫克/平方公尺
- ⁴ 或兒童 200 毫克/平方公尺

3.3 特殊族群用法用量

兒童病人 (18歲以下)

尚無使用 Imatinib 於 2 歲以下患有慢性骨髓性白血病及 1 歲以下費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL) 之兒童的資料。至於使用Imatinib 於其他適應症之兒童的資料亦十分有限。

兒童的劑量必需根據其體表面積毫克/平方公尺 (mg/m²)。慢性期 CML、惡化期 CML 及費城染色體陽性急性淋巴性白血病的兒童建議劑量分別為每天 340 毫克 / 平方公尺 (mg/m²)。然而，兒童每日總劑量不得超過 600 毫克劑量。治療慢性骨髓性白血病及費城染色體陽性急性淋巴性白血病可依每日一次劑量之投予方式，對於慢性骨髓性白血病人者，可將其分成兩次投予 - 即於早晚各投予一次 (詳見“藥效藥理特性 ” 和“藥物動力學特性 ”)。

肝功能不全的病人

Imatinib 主要經由肝臟代謝。輕度、中度或重度肝功能不全的病人應投與最小的每日建議劑量 400 毫克，若產生病人無法忍受的毒性時，可降低劑量 (詳見“警語及注意事項 ” ，“副作用/不良反應 ” ，“藥物動力學特性 ” 和“藥效藥理特性 ” 章節)。

腎功能不全的病人

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人之起始劑量，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“藥物動力學特性 ” 與“藥效藥理特性 ”)，不過嚴重腎功能不全或接受血液透析的病人也可從 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。若產生病人無法忍受的毒性時，可降低劑量，或於療效不佳時，可增加劑量 (請參閱“警語及注意事項 ”)。

老年病人(65歲或以上)

在包含有 20% 以上病人的年紀超過 65 歲的 Imatinib 臨床試驗中，年齡對 Imatinib 的藥物動力學並無影響。因此，老年病人的 Imatinib 劑量毋須調整。

4 禁忌

(依文獻記載)

對於本藥品主成份或任一賦形劑過敏者，禁止使用本藥品。

5 警語及注意事項

(依文獻記載)

5.1 警語/注意事項

Imatinib 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)。

Imatinib 和 rifampicin 或其他強效 CYP3A4 誘導劑，ketoconazole 或其他強效 CYP3A4 抑制劑，CYP3A4 受質屬治療範圍狹窄的藥物 (如，cyclosporin 或 pimozide) 或 CYP2C9 受質屬治療範

圍狹窄的藥物 (如, warfarin 和其他 coumzrin 衍生物) 併用時, 應特別小心。

甲狀腺機能低下

已切除甲狀腺並進行 levothyroxine 替代之病人, 在 Imatinib 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激素 (Thyroid-Stimulating Hormone) 濃度。

肝毒性

肝功能不全病人(輕度、中度或重度), 應小心監測周邊血液之血球數及肝酵素 (見“用法用量”, “不良反應”, “藥效藥理特性”及“藥物動力學特性”章節)。

將imatinib 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況下, 應該將肝功能的監測列入考量 (請參閱“不良反應”)。

液體蓄積

大約有 2.5% 初診斷有慢性骨髓性白血病並且使用 Imatinib 的病人, 曾報告發生嚴重性液體蓄積的情形 (胸膜滲液、水腫、肺水腫、腹水、表皮水腫), 因此建議病人定期測量體重; 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, 這些副作用較容易發生在老年人和心臟病病人。因此, 心臟功能異常的病人應謹慎使用。

心臟疾病的病人

應小心監測患有心臟疾病或具心臟衰竭危險因子或腎衰竭病史的病人, 且有心臟衰竭或腎衰竭徵兆或症狀的病人應接受評估與治療。

對於同時患有嗜伊紅性白血球增加症候群 (HES) 並有心肌內 HES 細胞潛隱性浸潤情形的病人中, 於開始使用 imatinib 療法時, 有個案發生與 HES 細胞顆粒相關的心因性休克/左心室功能不全。這種狀況可在使用全身性類固醇治療、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伊紅性白血球的濃度升高有關。對於具有高濃度嗜伊紅性白血球之骨髓發育不全症候群 / 骨髓增生性疾病或系統性肥大細胞增生症病人, 以及患有嗜伊紅性白血球增加症候群 / 慢性嗜伊紅性白血病的病人, 應考慮使用心臟超音波檢查與血漿肌鈣蛋白 (troponin) 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。

腸胃道出血

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 位病人 (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 位病人 (5.4%) 出現胃腸道出血, 4 位病人 (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病人族群中, 腫瘤的出血亦會導致腸胃道出血。此外, 慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病及其他疾病等病人的上市後使用經驗, 曾有一種罕見的胃腸道出血—胃竇血管擴張 (GAVE) 的報告。因此, 應於病人開始 Imatinib 治療時及治療期間監測胃腸道徵狀, 必要時考慮停止 Imatinib 治療 (詳見“副作用/不良反應”章節)。

腫瘤溶解症

曾有使用 Imatinib 治療的慢性骨髓性白血病、胃腸道基質瘤、急性淋巴性白血病、及嗜伊紅性白血病的病人被通報發生腫瘤溶解症, 包括致命的案例。有發生腫瘤溶解症風險的病人是治療之前其腫瘤具有高增生速率或高腫瘤負荷, 這些病人應予以密切監視, 並採取適當措施。由於發生腫瘤溶解症的可能性, 建議開始使用 Imatinib 前, 必須先校正臨床上顯著的脫水現象, 並針對高尿酸情況進行治療 (請見“副作用/不良反應”章節)。

B型肝炎再活化

B肝病毒慢性帶原的病人在接受 BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor (TKI) (例如：imatinib)治療後可能發生B型肝炎再活化。在某些接受 BCR-ABL TKI 類藥物治療的案例中，出現過因急性肝臟衰竭或猛暴性肝炎而導致肝臟移植或死亡的結果。

病人在開始接受 imatinib 治療前應檢測是否有B型肝炎感染。而正在接受 imatinib 治療的病人應接受 B 型肝炎感染檢測以確認是否為慢性病毒帶原者。血清學檢測為 B 型肝炎陽性的病人(包括有活動性疾病的病人)應在開始使用 imatinib 治療前諮詢肝臟疾病和 B 型肝炎治療的專家，而在使用本品治療期間檢測為 B 型肝炎感染陽性的病人也應諮詢肝臟疾病和 B 型肝炎治療專家。需要 imatinib 治療的 B 型肝炎帶原者應於治療期間和結束治療後的幾個月內密切監測活動性 B 型肝炎感染的徵象和症狀。

兒童病人(18歲以下)

個案報告顯示，曾有使用 imatinib 的兒童與前青春期少年出現發育遲緩症狀。長期使用 imatinib 治療 CML 對兒童發育的長期影響依然未知，建議應嚴密監控接受 imatinib 治療 CML 未成年病人的發育情形(請見“副作用/不良反應”章節)。

5.3 操作機械能力

曾接到服用 Imatinib 的病人機械操作意外的通報，但大部分的通報案例並未懷疑是因為服用 Imatinib 而造成。應告知病人在服用 imatinib 治療的過程可能會發生如頭昏，視線模糊或是嗜睡的不良反應。因此，應建議病人若需開車或操作機器應格外小心。

5.4 實驗室檢測

血液學

使用 Imatinib 期間，必需定期實施完整的血球數目檢查，使用 Imatinib 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，加速期和急性轉化期的發生機率比慢性期高。有時必須減少 Imatinib 的劑量或中斷 Imatinib 的治療(如於“用法用量”所建議)。

肝功能

服用 Imatinib 的病人應定期監測肝功能(轉胺酶、膽紅素、鹼性磷酸鹽酵素)。如於“用法用量”之非血液學方面的副作用乙節中所建議，出現不正常的實驗室數據情況，應以減少 Imatinib 的劑量或中斷 Imatinib 的治療來處理。

腎功能

Imatinib 及其代謝物大部份不經由腎臟排泄，已知肌酸酐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 Imatinib 的藥物動力學狀態。對腎功能不全的病人來說，其 imatinib 血漿濃度似乎比腎功能正常的病人高，這可能是由於這些病人的 α - 酸糖蛋白 (AGP) (一種 imatinib 結合蛋白) 血漿濃度升高的關係。依測量肌輕度 (CrCL: 40-59 ml/min) 與重度 (CrCL: < 20 ml/min) 腎功能不全病人的酸酐清除率 (CrCL) 來分類，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”章節所建議，若產生病人無法忍受的毒性時，可降低 imatinib 之起始劑量。

長期使用 Imatinib 可能與腎功能的臨床顯著下降有關。因此，應在 Imatinib 治療開始前評估腎功能，並在治療期間進行密切監測，特別要注意表現出腎功能不全的病人。如果觀察到腎功能不全，應根據標準治療指南執行適當的處置和治療。

6 特殊族群注意事項

(依文獻記載)

6.1 懷孕

根據動物生殖試驗結果，懷孕婦女服用Imatinib會造成胎兒傷害。目前尚無臨床試驗關於imatinib使用於孕婦的資料。大鼠的生殖研究顯示，產前接觸相當於人類根據體表面積之最高建議劑量每日800毫克的imatinib mesylate，證實imatinib mesylate有致畸胎性(先天性畸形的發生率增加)。上市後，曾有服用Imatinib婦女發生自然流產及嬰兒先天性異常之通報。Imatinib用於懷孕期間應僅限於預期效益勝過對胎兒造成之潛在風險，且病人必須被告知使用Imatinib可能會對胎兒造成危險的可能性。

6.2 哺乳

風險摘要

Imatinib 和其活性代謝物皆會分佈到人類乳汁中，低劑量的Imatinib對嬰兒可能造成的影響不明。由於對於哺乳幼兒造成嚴重不良反應的可能性，建議授乳母親在接受Imatinib治療期間以及停止治療後至少15天切勿哺餵母乳。

人類資料

母乳與母體血液中 Imatinib 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占較大的比例。考量此藥物和其代謝物兩者的總和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約為治療劑量的10%左右。

6.3 有生育能力的女性與男性

女性

具有生育能力的女性，在Imatinib治療期間以及停止治療後至少15天，必須採用安全的避孕措施(使懷孕機率低於1%的方法)。持續並正確地使用高效率避孕措施可降低失敗的機率(每年低於1%)而達到生育控制。

生殖能力

尚未有針對男性病人在接受 Imatinib 治療後，藥物對男性生殖能力及精子生成能力影響的人體試驗。當男性病人對其生殖能力有所顧慮時，應向醫師進行諮詢。臨床前生育能力及早期胚胎發展試驗發現，投予高劑量的雄性老鼠隻睪丸與副睪的重量較輕，且活動精子減少現象，並未發現生育能力會受到影響。臨床前試驗中產前與產後的老鼠，其第一子代亦未受到 Imatinib的影響。

7 交互作用

(依文獻記載)

可能會改變 imatinib 血漿濃度的藥物

— 可能會增加 imatinib 血漿濃度的藥物

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 的量(imatinib 平均最高血中濃度增加 26%，曲線下面積增加 40%)，因此，同時使用 Imatinib 與 PCYP3A4 類抑制劑時必須十分小心。

— 可能會降低 imatinib 血漿濃度的藥物

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, 其另一名稱爲 St. John's Wort) 可能會顯著的降低 Imatinib 的濃度。14 位健康自願者預先服用多次劑量之 rifampin：每天 600 毫克共 8 天，接著服用 400 毫克之單一劑量 Imatinib，可使 Imatinib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} 、 $AUC_{(0\sim 24)}$ 和 $AUC_{(0\sim \infty)}$ 之值比較分別減少 54%、68%和 74%。而對於Imatinib治療惡性神經膠質瘤的病人，在服用酵素誘導型抗癲癇藥物 (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 的病人，Imatinib 的血漿 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 Imatinib 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酵素的治療劑。

血中濃度會被 Imatinib 改變的藥物

Imatinib 會增加 simvastatin(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 Imatinib 與治療濃度範圍狹窄的 CYP3A4 受質(例如cyclosporin 或 pimozide) 時，應非常謹慎。Imatinib 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。

Imatinib 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 Imatinib 時，在開始或停止 Imatinib 以及調整 Imatinib 劑量時，都需進行短期 PT 監測；或者可以考慮以低分子量的 heparin 代替 coumarins。

在體外試驗中，Imatinib 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 媒介之舒壓寧 (metoprolol) 代謝有輕度微的抑制效果，而使舒壓寧 (metoprolol) 的 C_{max} 與 AUC 增加約 23%。將 imatinib 與 CYP2D6 的受質 (如舒壓寧 (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。

於體外實驗，Imatinib 抑制了 acetaminophen 之葡萄糖醛酸作用 (o-glucuronidation)(治療濃度下之 K_i 值為 58.5 毫莫耳 / 升)。針對慢性骨髓性白血病人，以每天 400 毫克的劑量投予 Imatinib，連續 8 天，並於第 8 天投予1000 毫克的acetaminophen/paracetamol，不會改變 acetaminophen/paracetamol 的藥物動力學，且 Imatinib 的藥物動力學並未因單一劑量的 acetaminophen/paracetamol 而改變。目前未有針對併用每日劑量大於 400 毫克的 Imatinib，或長期併用 Imatinib 及 acetaminophen/paracetamol 的藥動學及安全性數據。

8 副作用/不良反應

(依文獻記載)

8.1 臨床重要副作用/不良反應

末期的慢性骨髓性白血病或惡性胃腸道基質瘤的病人，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 Imatinib 為每天一次口服給藥，大致上慢性骨髓性白血病人對其耐受性良好，包括兒科病人在內。大部份成人病人經歷的副作用皆為輕微至中等程度。在臨床試驗中，初診斷的病人因產生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期病人佔 4%，加速期病人佔 4%，急性轉化期 (blast crisis) 的病人則 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 Imatinib 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，但這些症狀皆極容易處理。在所有 Imatinib 的臨床試驗中，表皮水腫是一個常見的副作用，大部份病人主訴症狀為眼眶周圍及下肢的水腫；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療法，或是某些病人藉由減少 Imatinib 的劑量，皆可解決此水腫的問題。

整體而言，此藥物 400 毫克和 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的發生率相似。在第 III 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病人，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人合併使用 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膜滲液、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，這些副作用可以採中止 Imatinib 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) 的病人死於胸膜滲液、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。

8.2 臨床試驗經驗

臨床試驗藥物不良反應摘要表

臨床試驗中的藥物不良反應皆依 MedDRA 系統器官類別列出(表 2 及表 3)。在各個系統器官類別中，藥物不良反應依發生頻率由高至低列出。在各個頻率分組中，藥物不良反應依嚴重性由高而低列出。此外，各個不良反應的相對應發生頻率類別以下列慣用方式(CIOMS III)來表示:極常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$, $< 1/10$)、少見($\geq 1/1000$, $< 1/100$)、罕見($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)、極罕見($< 1/10000$)。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 帶狀疱疹、單純疱疹、鼻咽炎、肺炎¹、竇炎、蜂窩組織炎、上呼吸道
見: 感染、流行性感冒、尿道感染、腸胃炎、敗血病

罕 真菌感染
見:

血液及淋巴系統異常

極常 嗜中性白血球減少症、血小板減少症、貧血
見:

常 全血球減少症、熱性嗜中性白血球減少症
見:

少 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
見: 巴腺病變

罕 溶血性貧血
見:

代謝及營養異常

常 厭食

見:

少 低血鉀症、食慾增加、低血磷症、食慾減低、脫水、痛風、高尿酸血症、高血鈣症、高血糖症、低血鈉症

罕 血鉀過高、低血鎂症

見:

精神異常

常 失眠

見:

少 憂鬱、焦慮、性慾降低、焦慮

見:

罕 精神混亂

見:

神經系統異常極常 頭痛²

見:

常 暈眩、味覺障礙、感覺異常、失眠

見:

少 偏頭痛、嗜眠、暈厥、周邊神經病變、記憶損傷、坐骨神經痛、不寧腿症候群、震顫、腦出血

罕 增加顱內壓力、抽搐、視神經炎

見:

眼睛異常

常 眼瞼水腫、流淚液分泌增加、結膜出血、結膜炎、乾眼、視力模糊

見:

少 眼睛刺激、眼睛痛、眼眶水腫、鞏膜出血、視網膜出血、瞼緣炎、黃斑部水腫

罕 白內障、青光眼、乳頭狀水腫

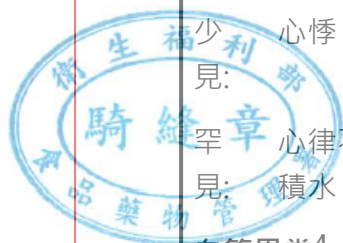
見:

耳朵及耳迷路異常

少 眩暈、耳鳴、聽力喪失

見:

心臟異常



少 心悸、心搏過速、充血性心臟衰竭³、肺水腫

見:

罕 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

見: 積水

血管異常⁴

常 潮紅、出血

見:

少 高血壓、血腫、硬腦膜下血腫(Subdural hematoma, SDH)

見: 、四肢發冷末稍冰冷、低血壓、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)

呼吸、胸部及縱膈異常

常 呼吸困難、流鼻血、咳嗽

見:

少 胸膜滲液⁵、咽喉疼痛、咽炎

見:

罕 肋膜炎性的疼痛、肺纖維化、肺高壓、肺出血

見:

腸胃道異常

極常 噁心、腹瀉、嘔吐、消化不良、腹痛⁶

見:

常 脹氣、腹脹、胃食道逆流、便秘、口乾、胃炎

見:

少 口腔炎、口部潰瘍、腸胃出血⁷、打嗝、黑糞、食道炎、腹水、胃潰

見: 瘍、嘔血、唇炎、吞嚥困難、胰臟炎

罕 結腸炎、憩室炎、發炎性腸道疾病

見:

肝膽異常

常 增加肝臟酵素分泌

見:

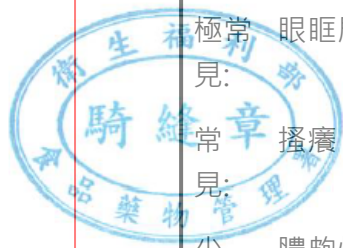
少 膽紅素過高血症、肝炎、黃疸

見:

罕 肝衰竭⁹、肝壞死⁹

見:

皮膚、皮下組織異常



極常 眼眶周圍水腫、皮膚炎/濕疹/紅疹

見:

常 搔癢、臉部水腫、皮膚乾燥、紅斑、禿髮、夜間盜汗、光敏感反應

見:

少 膿皰性皮疹、挫傷、出汗增加、蕁麻疹、瘀血、較容易瘀傷、稀毛

見:

症、皮膚色素沈著不足、脫皮性皮膚炎、甲破損、毛囊炎、
瘀斑、牛皮癬、紫斑症、皮膚色素沈著、大出疹

罕 急性熱性嗜中性白血球皮膚病(亦稱為 Sweet's syndrome)、指甲變

見:

色、血管神經性水腫、水泡疹、多型性紅斑症、白血球
破裂性血管炎(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 肌肉抽筋及痙攣、肌肉骨骼疼痛包括肌肉痛、關節痛、骨頭疼痛⁸

見:

常 關節腫脹

見:

少 關節和肌肉僵直

見:

罕 肌肉無力、關節炎

見:

腎臟及泌尿系統異常

少 腎臟疼痛、血尿、急性腎衰竭、增加排尿頻率

見:

生殖系統及乳房異常

少 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

見:

痛、乳房變大、陰囊水腫

全身性異常及注射部位情況

極常 體液蓄積及水腫、疲倦

見:

常 虛弱、發熱、水腫、發冷、發燒

見:

少 胸部疼痛、身體不適

見:

臨床研究中

極常 體重增加

見:

常 體重減少

見:

少 血中肌酐酸增加、血中鹼性磷酸鹽酵素增加、增加血中乳酸去氫酶、

見: 血中鹼性磷酸鹽酵素增加

罕 血澱粉(酶) 增加

見:

¹ 肺炎最常被轉化型 CML 與 GIST 病人通報。

² 頭痛最常發生於 GIST 病人。

³ 以病人 - 年為基礎，並相較於與慢性 CML GIST 病人比較之下，心臟方面的不良反應 (包括充血性心臟衰竭) 於轉化型 CML 病人中較為常見。

⁴ 潮紅最常發生於 GIST 病人，而出流血 (血腫、出血) 於 GIST 病人與轉化型 CML(CML-AP 與 CML-BC) 病人中最常見。

⁵ 相較於慢性 CML 病人，胸膜積水較常被 GIST 病人與轉化型 CML(CML-AP 與 CML-BC) 病人通報。

^{6/7} 腹痛與胃腸出血最常發生於 GIST 病人。

⁸ 相較於 GIST 病人，肌肉骨骼疼痛及其相關不良反應在 CML 病人中較為常見。

⁹ 曾有部分因肝衰竭與肝壞死而致死的病例通報。

實驗室檢查的異常

血液學方面

在所有的臨床試驗中，與慢性骨髓性白血病相關的血球減少症(尤其是嗜中性白血球減少症及血小板減少症) 為一常發生的副作用；如果劑量高達 750 毫克者 (Phase I 試驗)，其發生血球減少症的頻率更高。然而，血球減少症亦與疾病的階段有關係。初診斷為 CML 的病人，其血球缺乏症的發生率較其它 CML 病人為低。急性轉化期 (blast crisis) 及加速期的病人，其發生第三及第四級嗜中性白血球減少症 (絕對嗜中性白血球數目小於 1.0×10^9 /公升)，及血小板減少症 (血小板數目小於 50×10^9 /公升) 的頻率，較初診斷為慢性期(嗜中性血球 16.7%，血小板缺乏症為 8.9%) 高出 4 至 6 倍；例如，急性轉化期 (blast crisis) 及加速期發生嗜中性白血球減少症，及血小板減少症的頻率各為 59~64% 及 44~63%。初診斷為慢性骨髓性白血病慢性期病人發生第四級嗜中性白血球減少症 (絕對嗜中性白血球數目小於 0.5×10^9 /公升)，及血小板減少症(血小板數目小於 10×10^9 /公升) 的頻率各為 3.6% 及小於 1%。嗜中性白血球減少症及血小板減少症發作的平均期間各為 2 至 3 週及 3 至 4 週，通常可以採取減少 Imatinib 的劑量或中斷 Imatinib 的治療而解除此副作用，但也有少數的個案因此而中斷 Imatinib 的治療。在慢性骨髓性白血病的兒科病人中，最常出現的毒性反應為第三級或第四級血球減少症，包含嗜中性白血球減少症、血小板減少症與貧血。這些狀況通常出現在開始治療後的前幾個月。

對無法手術切除或轉移的胃腸道基質瘤的病人 (B2222 試驗)，發生第三級和第四級貧血的頻率分別為 5.4% 和 0.7%，其中有些是因為胃腸道或腫瘤出血而引起。第三級和第四級嗜中性白血球減少症發生頻率分別為 7.5% 和 2.7%。有 0.7% 的病人出現第三級血小板減少症，沒有病人發生第四級的血小板減少症。白血球和嗜中性白血球球的降低主要發生在治療開始的前 6 週，之後即相當穩定。

生化檢驗方面

慢性骨髓性白血病 (CML) 病人會出現嚴重性轉胺酶升高(少於 5% 的病人)或膽紅素升高(少於 1%病人)的情形，此副作用通常亦可藉由減少 Imatinib 的劑量或中斷 Imatinib 的治療而解除，其發作的平均期間大約為 1 週。少於 1% CML 的病人曾因肝功能檢測發現有異常情形而永遠停用 Imatinib。於 B2222 試驗中，發現第 3 或 4 級胃腸道基質瘤病人的 SGPT (血清 glutamic pyruvic transferase) 升高 6.8%，SGOT (血清 glutamic oxaloacetic transferase) 升高 4.8%。膽紅素的升高在 3% 以下。曾發現細胞溶解性及膽汁鬱滯性肝炎與肝衰竭的病例，有些人可能導致死亡。

8.3 上市後經驗

曾於 Imatinib 上市後經驗與額外臨床研究中通報的不良反應類型如下。這些包括自發性的病例通報，以及來自較小型或正在進行之臨床研究、延伸評估計畫的嚴重不良反應。因為這些所通報的反應來自於大小不定的族群，因此無法確實估計其發生頻率或確立與 imatinib 暴露濃度的因果關係。

表3 上市後通報的不良反應

感染

未 B型肝炎再活化
知：

神經系統異常

少 腦水腫
見：

眼睛異常

罕 玻璃體出血
見：

心臟異常

罕 心包炎、心包膜填塞
見：

血管性疾病

少 血栓/栓塞
見：

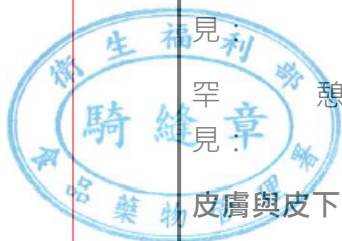
極罕 過敏性休克
見：

呼吸、胸部及縱膈異常

少 急性呼吸衰竭¹、間質性肺臟疾病
見：

腸胃道異常

少 無動性腸阻塞/腸阻塞、腫瘤出血/腫瘤壞死、胃腸道穿孔²



見：

罕

見：

憩室炎、胃竇血管擴張(Gastric Antral Vascular Ectasia, GAVE)

皮膚與皮下組織異常

少

掌蹠紅斑觸痛症候群、脂膜炎 (包括結節性紅斑)

見：

罕

苔蘚樣角化、扁平苔癬、天皰瘡

見：

極罕

中毒性表皮壞死症

見：

未

伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應(DRESS)、假性紫

知：

質症(Pseudoporphyria)

肌肉骨骼、結締組織異常

極常

停藥後之肌肉骨骼疼痛 (包括肌肉痛、四肢疼痛、關節痛、骨頭痛、及脊椎痛)

見：

少

骨壞死

見：

罕

橫紋肌溶解症/肌病

見：

未

兒童發育遲緩

知：

生殖異常

極罕

出血性黃體/ 出血性卵巢囊腫

見：

良性、惡性與未明示性質的腫瘤 (包括囊腫與息肉)

罕

腫瘤溶解症候群

見：

¹ 晚期疾病、重度感染、重度嗜中性白血球減少症與其他嚴重共病狀況 (concomitant conditions) 的病人中，曾有致死的病例通報

² 曾有部分因胃腸道穿孔而致死的病例通報。

9 過量

(依文獻記載)

使用高於治療劑量的情形很有限，文獻中曾有自發通報關於 Imatinib 過量的個別案例，一般而言，這些藥物過量案例後來都得到緩解或是完全康復。一旦藥物過量的情形發生，應密切注意病人的狀況，並根據症狀給予適當治療。

在不同劑量時曾經通報的事件如下：

成人藥物過量：

1,200 至 1,600 毫克(用藥期間介於 1 到 10 天不等)：噁心、嘔吐、腹瀉、皮疹、紅斑、水腫、腫脹、疲勞、肌肉抽搐、血小板減少症、全血球減少症、腹痛、頭痛、食欲不振。1,800 至 3,200 毫克(高達每天 3,200 毫克服用 6 天)：虛弱、肌痛、CPK 上升、膽紅素上升、胃腸疼痛。6,400 毫克(單一劑量)：文獻中有一個案例通報出現噁心、嘔吐、腹痛、發燒、臉部浮腫、嗜中性白血球計數降低、轉胺酶上升。

8 至 10 克(單一劑量)：曾通報的副作用包括嘔吐、胃腸疼痛。

幼兒藥物過量：

一位 3 歲男童服用單一劑量 400 毫克後出現嘔吐、腹瀉、食慾缺乏，另一位 3 歲男童服用單一劑量 980 毫克後則出現白血球計數降低和腹瀉。

10 藥理特性

(依文獻記載)

10.1 作用機轉

Imatinib 為小分子蛋白酪氨酸激酶抑制劑 (small molecule protein-tyrosine kinase inhibitor)，可有效抑制 BCR-ABL 激酶及許多酪氨酸激酶受體：KIT 為幹細胞因子受體癌因子是 KIT 前致癌基因 (KIT proto-oncogene)，膠原蛋白的接受器 (DDR1 及 DDR2)，群落刺激因子 (CSF-1R) 與血小板衍生生長因子 α 和 β (PDGFR- α 及 PDGFR- β) 所產生的蛋白質。Imatinib 亦可抑制受到調節不良激酶活性影響之細胞訊號產生。

10.2 藥效藥理特性

藥理分類

BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制劑。ATC 編碼：L01EA01

Imatinib 是一個蛋白質—酪氨酸激酶的抑制劑，在體外及體內細胞均可以有效地抑制 Bcr-Ab1 酪氨酸激酶。Imatinib 能選擇性地抑制細胞增生，並誘導帶有 Bcr-Ab1 的細胞株、費城染色體呈陽性反應的慢性骨髓性白血病 (CML)，及急性淋巴性白血病 (ALL) 病人體內的新鮮白血球細胞，產生細胞凋亡的作用。由取自病人體內末梢血液及骨髓細胞而進行的細胞株變形分析中，證實 imatinib 對慢性骨髓性白血病病人的 Bcr-Ab1 陽性細胞株具有選擇性的抑制作用。

在體內試驗中，單獨使用 imatinib 對動物體內的 Bcr-Ab1 陽性腫瘤細胞具有抑制腫瘤的作用。此外，imatinib 也是血小板生長因子 (PDGF)、幹細胞因子 (SCF) 與 KIT 接受器之酪氨酸激酶的抑制劑，它可抑制血小板生長因子與幹細胞因子媒介之細胞作用。體外試驗顯示 imatinib 對於表現活化的突變 KIT 的胃腸道基質瘤細胞具有抑制增生以及誘導細胞凋亡的作用。血小板生長因子受體 (PDGFR) 或 ABL 酪氨酸激酶因融合多種對手蛋白而產生組成活化情形，或 PDGF 之組成產生，這些都與 MDS/MPD、HES/CEL 與 DFSP 之發病有關。此外，KIT 或 PDGFR 的組成活化則與 SM 之發病有關。Imatinib 可抑制受到調節不良的 PDGFR、KIT 與 ABL 激酶活性影響之細胞訊號產生與細胞增生。

10.3 臨床前安全性資料

有關評估 imatinib 的研究包括安全性藥理學、重複劑量的毒性、基因毒性、致癌性及幼童方面的毒性。與 imatinib 相關的藥理作用之標的器官包括骨髓、周邊血液、淋巴組織、性腺及腸胃道；其他標的器官還包括肝臟及腎臟。

Imatinib 對老鼠具有胚胎毒性及致畸胎性。

幼齡老鼠(出生後第 10 至 70 天)發展毒性試驗並無新確認的目標器官。幼齡動物毒性試驗，在兒童建議最高劑量 340 毫克/平方公尺之平均暴露量約 0.3 至 2 倍時發現會有短暫影響生長及延遲陰道張開及包皮分開。而且兒童建議最高劑量 340 毫克/平方公尺之平均暴露量約 2 倍時發現幼齡動物(大約在離乳期)死亡。

在大鼠的 2 年致癌性試驗中，投予 15、30 和 60 毫克/公斤/天的劑量，發現雄鼠於 60 毫克/公斤/天的劑量及雌鼠於 30 毫克/公斤/天的劑量下，壽命減少，且具統計上意義。於死亡老鼠的組織病理檢查發現，兩性均有心肌病變，雌鼠有慢性進行性腎病變，主要死因為包皮腺乳頭狀瘤。發生腫瘤病變的標的器官為腎臟，膀胱，尿道，包皮及陰蒂腺體，小腸，副甲狀腺，腎上腺，非腺體胃。對發生腫瘤的各標的器官，未觀察到病變的劑量 (no observed effect levels, NOEL) 如下：腎臟，膀胱，尿道，小腸，副甲狀腺，腎上腺及非腺體胃為 30 毫克/公斤/天，包皮及陰蒂腺體為 15 毫克/公斤/天。

引發包皮/陰蒂腺體乳頭狀瘤/癌的劑量為 30 及 60 毫克/公斤/天，約相當於人體每日投予 400 毫克或 800 毫克劑量(依據曲線下面積計算)的 0.5 至 4 倍或 0.4 至 3 倍，兒童每日投予 340 毫克/平方公尺劑量(依據曲線下面積計算)的 0.4 至 3 倍。發生腎臟腺瘤/癌，膀胱及尿道乳頭腺瘤，小腸癌，副甲狀腺癌，良性及惡性腎上腺髓質瘤及非腺性胃瘤的劑量為 60 毫克/公斤/天。

大鼠的致癌性試驗結果和人體的相關性尚未知。分析臨床試驗的安全性資料及自動提報的不良反應報告，並無證據顯示以 imatinib 治療的病人，整體惡性腫瘤的發生率較一般大眾高。

在較早期的前臨床試驗中未發現的非腫瘤病變的器官有心血管系統，胰臟，內分泌腺及牙齒。最重要的病變包括心臟肥大及擴張，造成有些動物的心臟功能不全。

11 藥物動力學特性

(依文獻記載)

Imatinib 藥物動力學

Imatinib 劑量從 25 至 1000 毫克的藥物動力學均曾被評估過。在用藥第一天及第七天或第二十八天，分析血漿藥物動力學的數據，因為在這個時候已達到恆定狀態的藥物濃度。

吸收

Imatinib 的平均絕對生體可用率為 98%，血漿中 imatinib 曲線下面積的變異係數介於 40-60% 之間。當與高脂肪食物同時使用時，imatinib 的吸收率較空腹時稍許地減少(血中最高濃度降低 11%，到達最高血中濃度的時間期則延長為 1.5 小時)；其曲線下面積稍微地減少 7.4%。

分佈

根據體外試驗，如在臨床上使用的 imatinib 濃度下，其與血漿蛋白質的結合能力大約是 95%，大部份是與白蛋白及 alpha-acid- 醣蛋白結合，另外少許與脂蛋白結合。

生物轉化/代謝

在人體內，imatinib 主要的循環代謝物為 N-demethylated piperazine 衍生物 (CGP 71588)，其在體外測得的效力與原藥類似，此代謝產物的血漿曲線下面積只有 imatinib 的 16%。N-demethylated 代謝物和血漿蛋白結合與原藥類似。

排泄

根據口服 ^{14}C 標記 imatinib 後，大約有 81% 的 imatinib 於 7 天之內排泄於糞便(劑量的 68%)及尿液(劑量的 13%)中，大約 25% 的劑量以未改變之原型排泄出體外(5% 於尿液中，20% 於糞便中)，其餘則以代謝物的方式排除。

血漿中由單劑量 PK 研究可估計平均排除半衰期為 13.5 小時。

血漿藥物動力學

健康自願者口服 imatinib 後，其半衰期約為 18 小時，故建議每天口服一次即可。平均曲線下面積與

前量增加呈線性的關係，且與 25-1000 毫克劑量呈等比例的關係。重覆給予 imatinib 時，並不會改變其動力學，而在恆定狀態時，其累積量為 1.5-2.5 倍。

特殊族群

根據群體藥物動力學的分析，年齡與 imatinib 分佈體積的關係很小 (65 歲以上的病人增加 12%)，在臨床上不具意義。體重 50 公斤的病人，其 imatinib 的廓清率約為 8.5 公升 / 小時，但對於體重 100 公斤的病人，其廓清率則增加為 11.8 公升 / 小時，這樣的改變程度並不代表劑量須按體重來調整。性別不會影響 imatinib 的動力學。

在第 III 期試驗之初診斷 CML 病人的進一步族群藥物動力學分析顯示共變量 (covariates) 和共同投藥對清除率和分佈體積的影響不大，因此，並不需進行劑量之調整。

兒童(18歲以下)

和成人體內相似，在第 I 期和第 II 期試驗中兒童口服 imatinib 之後均可迅速被吸收。兒童口服 260 和 340 毫克 / 平方公尺分別可達到成人 400 毫克和 600 毫克劑量的效果。重覆每日一次的劑量之後，比較其 AUC_(0~24) 於第 8 天和第 1 天在 340 毫克 / 平方公尺劑量濃度顯示其藥物之累積為 1.7 倍。

根據一項針對血液疾病的兒童病人 (慢性骨髓性白血病 (CML)，及費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (ALL)，或以 imatinib 治療之其他血液相關疾病) 所進行的群體藥物動力學分析，imatinib 的清除率會隨體表面積增加而提高。經校正體表面積的影響後，其他如年紀、體重、及身體質量指數等表徵並不會對 imatinib 的曝露量造成臨床上顯著的影響。此分析確認兒童病人在服用每日一次 260 毫克 / 平方公尺 (不超過每日 400 毫克) 或 340 毫克 / 平方公尺 (不超過每日 600 毫克) 可達到與成人每日服用 400 毫克和 600 毫克劑量相似的曝露量。

器官功能不全

Imatinib 及其代謝物只有少量經由腎臟排泄。與正常腎功能者相比，輕度與中度腎功能不全之病人其血漿濃度較高。此增加量大約為 1.5 至 2 倍，並伴隨著 1.5 倍 AGP (imatinib 與此蛋白強力結合) 的血漿濃度升高。由於腎臟僅代表少量的 imatinib 排泄途徑，故腎功能不全之病人與正常腎功能者可能有類似的 imatinib 游離藥物清除率。(詳見“用法用量”、“警語及注意事項”和“藥物動力學特性”章節)。

雖然藥物動力學分析結果顯示個體間有相當大的差異性，與肝功能正常者比較，肝功能不全病人的平均 imatinib 濃度並未見增加 (詳見“用法用量”、“警語及注意事項”、“藥效藥理特性”和“藥物動力學特性”章節)。

12 臨床試驗資料

(依文獻記載)

對慢性骨髓性白血病進行的臨床試驗

Imatinib 治療慢性骨髓性白血病的療效是經由對血液學和細胞遺傳學反應以及無惡化存活期 (progression free survival) 的整體評估而定。

三個大型跨國際開放性且非對照之 Phase II 臨床試驗，曾以費城染色體陽性 (Ph+) 的末期、急性轉化期 (blast crisis) 或加速期之慢性骨髓性白血病病人者，或之前用 α -干擾素 (IFN) 治療無效之費城染色體陽性 (Ph+) 白血病或慢性期的慢性骨髓性白血病人為試驗對象，來評估 imatinib 的治療效果。另一個大型、開放性、多中心、國際性隨機分派的第 III 期試驗則以初診斷為 Ph+CML 的病人進行試驗。此外，兒童的治療則進行於兩次的第 I 期試驗中，以及一項開放性、多中心、單一治療組的第 II 期試驗中。

在上述所有的試驗中，38~40% 的病人大於 60 歲，而 10-12% 的病人大於 70 歲。

慢性期、初診斷：此第 III 期試驗為比較單一 Imatinib 藥劑及干擾素 - α (IFN) 併合阿糖胞 (cytarabine/Ara-C) 之間的療效。缺乏反應 [缺乏於第 6 個月之完全血液學反應 (CHR)、白血球增加

、於 24 個月無主要細胞學遺傳反應 (McyR)]、喪失反應 (喪失 CHR 或 McyR 反應) 或嚴重耐受不良的病人可交叉接受不同的治療方法。Imatinib 治療組中，病人每天服用 400 毫克藥物。干擾素 - α (IFN) 治療組中，病人皮下注射 5 MIU/ 平方公尺 / 天，標的劑量之 IFN，並且配合每月 10 天之 Ara-C 20 毫克 / 平方公尺 / 天的皮下注射。

從 16 個國家中之 177 所醫療中心隨機選擇總數 1,106 位病人進行試驗，每組試驗的病人各為 553 位。兩組之間的基本特性大致相同。平均年齡為 51 歲(在 18~70 歲之間的範圍)，年齡 ≥ 60 歲的病人佔 21.9%。其中男性佔 59% 及女性佔 41%；89.9% 為高加索人及 4.7% 為黑人。試驗結束之後，(最後一名病人加入七年後) Imatinib 和 IFN 組之第一線藥物的治療時間中位數分別為 82 和 8 個月。而 Imatinib 之第二線藥物的治療時間中位數為 64 個月。隨機取樣至 Imatinib 組的 60% 病人仍接受第一線藥物的治療。在這些病人中，服用 Imatinib 的平均劑量為 403 ± 57 毫克。整體來說，接受第一線 Imatinib 的病人中，每天的平均劑量為 406 ± 76 毫克。隨機取樣至 IFN 組的病人由於有較高的停藥率和轉換率，故僅有 2% 仍接受第一線藥物的治療。IFN 的治療組中，停止使用第一線藥物治療最普遍的理由為同意下之停藥 (14%)，以及轉換成 Imatinib 治療最普遍的理由為對治療的嚴重耐受不良 (26%) 及惡化 (14%)。評估試驗的主要療效評估指標為其無惡化存活期。發生下列情形之一時可定義為惡化：惡化至加速期或急性轉化期 (AP/ BC)、死亡、缺乏完全血液學反應 (CHR) 或主要細胞學遺傳反應 (McyR)，或經適當治療的病人雖未達到完全血液學反應 (CHR) 的程度但白血球數有增加現象。次要療效終點的評估為主要細胞學遺傳反應、血液學反應、分子反應 (molecular response; 評估微量疾病殘留，minimal residual disease)、達到加速期或急性轉化期和存活率。其各種反應的資料列於表 4。

表4 初診斷為 CML 之試驗的反應(第 84 個月的資料)

	Imatinib	IFN+Ara-C
(最佳反應比例)	人數=553	人數=553
血液學反應		
CHR 比例人數(%)	534 (96.6)*	313 (56.6)*
[95% CI]	[94.7 ; 97.9]	[52.4 ; 60.8]
細胞遺傳學反應		
主要反應人數(%)	490 (88.6)*	129 (23.3)*
[95%CI]	[85.7 ; 91.1]	[19.9 ; 27.1]
完全細胞遺傳學反應人數(%)	456 (82.5)*	64 (11.6)*
部分細胞遺傳學反應人數(%)	34 (6.1)	65 (11.8)
分子反應		
於12個月產生主要反應(%)	40*	2*
於24個月產生主要反應(%)	54	NA**

資料來源：臨床試驗結果報告表 9~2，9~6

* $p < 0.001$ ，費雪精準試驗(Fisher's exact test)

**資料不足，僅有 2 名病人的資料

血液學反應標準 (在 ≥ 4 週之後確認全部的反應)：

白血球 $< 10 \times 10^9$ / 公升；血小板 $< 450 \times 10^9$ / 公升；血中骨髓細胞 + 多形核白血球 $< 5\%$ ；無血液胚芽母

細胞和前骨髓細胞；嗜鹼性細胞 <20%；無髓外細胞。

細胞遺傳學反應標準：完全(轉變期 0% Ph+)；部分(1~35%)；輕微(36~65%)或最低 (66~95%)。主要反應 (0~35%) 結合完全和部分的反應。

主要分子反應標準：與標準基值比較，周邊血液的 Bcr -Abl 轉錄量降低 ≥ 3 個對數 (以即時定量可逆轉錄酶分析法 RT-PCR 測量)。

使用 Kaplan-Meier 法對第一線藥物的治療進行評估完全血液學反應率、主要細胞遺傳學反應率、以及完全細胞遺傳學反應率，而在最後檢驗日時檢測為無反應的情形。使用此方法針對第一線

Imatinib 治療所估計的累積反應率列於表 5。

表 5 第一線 Imatinib 之估計累積反應

治療月數	完全血液學反應 (%CHR)	主要細胞遺傳學反應(%McyR)	完全細胞遺傳學反應(%CcyR)
12 個月	96.4%	84.6%	69.5%
24 個月	97.2%	89.5%	79.7%
36 個月	97.2%	91.1%	83.6%
48 個月	98.2%	91.9%	85.2%
60 個月	98.4%	91.9%	86.7%
84 個月	98.4%	91.9%	87.2%

為進行長期結果分析，將隨機分配到 Imatinib 治療組的病人與隨機分配到 IFN 治療組的病人進行比較。在病情惡化前轉換至其他治療的病人在當時並沒有檢查，而這些病人在轉換治療後所發生的任何情況都將歸因於其原始隨機分配之治療。

進行七年追蹤後，Imatinib 治療組有 93 位病人 (16.8%) 出現惡化：其中 37 位 (6.7%) 惡化至 AP/BC，31 位 (5.6%) 喪失主要的細胞遺傳學反應，15 位 (2.7%) 喪失完全血液學反應或白血球數目增加，而有 10 位 (1.8%) 為與慢性骨髓性白血病無關之死亡。相較之下，IFN+Ara-C 治療組中有 165 位病人 (29.8%) 出現惡化，而其中 130 位於第一線 IFN+Ara-C 治療時發生。

在 Imatinib 治療組中，估計在第 84 個月的無惡化存活率為 81.2% [95% CI (78, 85)]，而對照組 ($p < 0.001$) (圖 1) 為 60.6% [95% CI (59, 69)]。Imatinib 組的每年惡化率，在研究開始後第一年為 3.3%，第二年為 7.5%，以及研究後第三、第四、第五、第六、第七年分別為 4.8%、1.7%、0.8%、0.3% 和 2.0%。

在 Imatinib 治療組中，84 個月的無惡化與加速期或急性轉化期之比率遠高於 IFN 治療組 (92.5% [90,95] 與 85.1% [82, 89], $p < 0.001$) (圖 2)。每年惡化率會隨治療時間而降低：疾病惡化到加速期或急性轉化期的年比率從第一年到第七年分別為 1.5%、2.8%、1.6%、0.9%、0.5%、0% 和 0.4%。

圖1 惡化的時間 (ITT 原則)

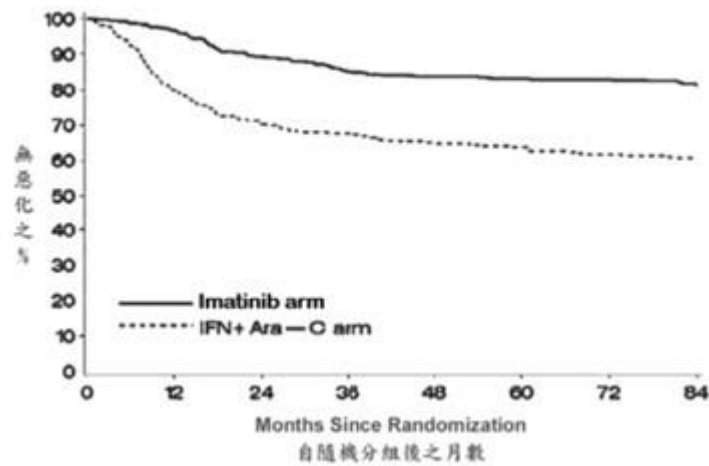
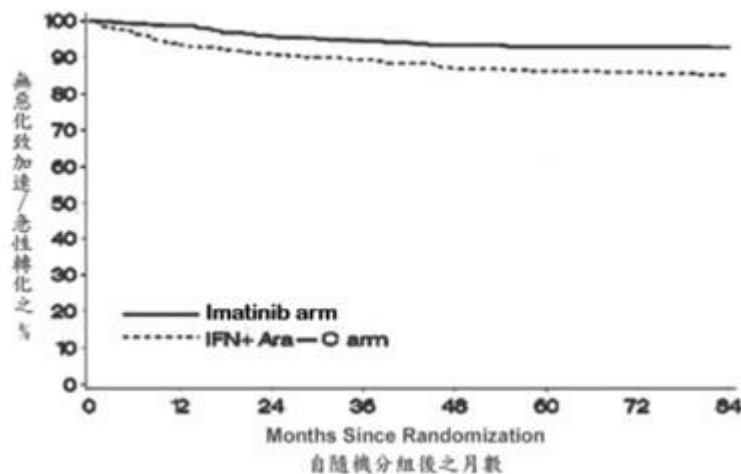


圖 2 惡化至加速期或急性轉化期的時間(ITT 原則)



在 Imatinib 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 Imatinib 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 Imatinib」之高轉換率的強烈影響。此外，與 Imatinib 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 Imatinib 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% (Imatinib 治療組) 與 88.1% (IFN+Ara-C 治療組) ($p=0.200$ ，指數系列法 log-rank test)。Imatinib 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%)。如果只考慮此類與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% (Imatinib 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病人，其接受 Imatinib 治療之效果進一步進行回溯分析，來分析以上 Imatinib 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 Imatinib 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%) Imatinib 病人死亡，而有 63 位 (19.4%) IFN+Ara-C 病人死亡。

細胞遺傳學反應的程度對 Imatinib 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 個月時無主要細胞遺傳學反應的病人在 84 個月時則只有 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間之 $p = 0.25$)。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，該機率亦顯著大於在 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% 和 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%，而有完全細胞學遺傳反應但無主要分子反應的病人其比率為 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 個月追蹤後發現，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 毫克的病人則確認喪失 (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 位部份恢復，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、結膜炎、以及轉胺酶或膽紅素升高。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，Imatinib 組相較於 IFN 組的分數均顯著較高。QoL 數據顯示使用 Imatinib 治療的病人可以維持他們的整體安適感。

慢性期、干擾素無效者：532 位病人以 400 毫克的 imatinib 開始治療，這些病人主要來自三類族群——血液相未能緩解 (29%)、基因染色體未能緩解 (35%)、或對干擾素無法忍受者 (36%)。這些病人之前曾接受過平均十四個月的干擾素治療，其劑量為 $\geq 25 \times 10^6 \text{IU/週}$ ，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% 的病人得到主要的細胞遺傳學反應，而獲得完全反應者為 53% 的病人 (表 5)，獲得完全血液反應的病人則高達 95%。

加速期：總計有 235 位加速期病人納入此研究。最初的 77 位病人以 400 毫克 imatinib 開始治療，後來試驗計劃書經修訂後，改以 600 毫克 imatinib 為起始劑量，來治療其他的 158 位病人。

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：胚母細胞從骨髓及骨骼中清除，但未梢血液中則沒有完全恢復)，或已回復成慢性骨髓性白血病的慢性期。71.5% 的病人確定有達到血液反應 (表 6)；值得注意的是，27.7% 的病人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 治療的病人，目前無惡化存活期及整體存活期的估計中位數分別為 22.9 個月及 42.5 個月。在一項多重變異性分析中，接受 600 毫克 imatinib 病人在疾病進行時間上有改善，與血小板數目、血液胚母細胞以及血紅素 ≥ 10 公克 / 公升等因素無關。

骨髓性急性轉化期 (blast crisis)：總計有 260 位急性轉化期 (blast crisis) 骨髓性白血病病人納入臨床試驗中。其中 95 位 (37%) 病人在進入此試驗前，曾在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 (未曾治療組)。最初的 37 位病人以 400 毫克 imatinib 開始治療，後來因試驗計畫書修正，其他的 223 位病人則改以 600 毫克 imatinib 開始治療。

試驗的主要療效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加速期試驗一樣。試驗結果顯示，31% 的病人達到血液反應 (未曾治療組 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

好，分別33%及16%($p=0.0220$)。目前預估存活時間中間值，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人者的反應

	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 骨髓性急性轉化期 (n=260)
病人%(CI _{95%})			
血液學反應 ¹	95% (92.3-96.3)	71% (65.3-77.2)	31% (25.2-36.8)
完全血液學反應(CHR)	95%	42%	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 ²	65% (61.2-69.5)	28% (22.0-33.9)	15% (11.2-20.4)
完全	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 $< 10 \times 10^9$ /公升，血小板 $< 450 \times 10^9$ /公升，血液中骨髓細胞加上後髓細胞 $< 5\%$ ，血液中沒有母細胞及前骨髓細胞，嗜鹼性白血球 $< 20\%$ ，與無骨髓外無關)。0102 號試驗及 0109 號試驗 (絕對嗜中性白血球數目 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9$ /公升，血小板 $\geq 100 \times 10^9$ /公升，無血液胚母細胞，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) $\geq 1 \times 10^9$ /公升，且血小板 $\geq 20 \times 10^9$ /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 $< 30\%$ ，周邊血液的嗜鹼性白血球 $< 20\%$ ；除了脾臟及肝臟外，無骨髓外疾病

BM = bone marrow 骨髓；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，這些病人以 Imatinib 340 毫克/平方公尺 / 天持續接受治療。經過 8 週治療後，Imatinib 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還伴隨著 65% 的完全細胞遺傳學反應，與成人病人的結果相當。此外，在 81% 呈現主要細胞遺傳學反應的病人中，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人是在第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 I 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。Imatinib 的治療劑量分別為 260 毫克/平方公尺/天

(人數=6)、340毫克/平方公尺/天(人數=11)、440 毫克/平方公尺/天(人數=8)以及 570 毫克/平方公尺/天(人數=6)。13 位病人有可供應用之 CML 和細胞學資料，達到完全或部分的細胞遺傳學反應分別為 7 位 (54%) 和 4 位 (31%)，其主要細胞遺傳學反應 (MCyR) 比例為 85%。

用於費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ALL) 之臨床研究

總計約有 851 位初診斷或復發性 / 難治性費城染色體陽性急性淋巴性白血病人者被納入 11 項臨床試驗中，其中 10 項試驗無對照組，而 1 項試驗為隨機分配。851 位病人中，93 位為兒童病人(包含 4 位年齡介於 18-22 歲間)於一項開放式、多中心及非隨機分配第三期臨床試驗。

用於初診斷之費城染色體陽性急性淋巴性白血病

在針對 55 位 55 歲以上之初診斷病人，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 名病人施以 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 的病人在其 Bcr-Abl 轉錄量比接受化學療法的病人降低較多有關 ($p=0.02$)。於治療第 8 週時，對於接受 imatinib 治療與鞏固化療 (consolidation chemotherapy) 的所有病人，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人，其緩解時間 ($p=0.01$) 與無惡化存活率 ($p=0.02$) 有較好的結果，但是就病人的緩解時間、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淋巴性白血病人所參與的 4 項無對照組之臨床試驗中(AAU02、ADE04、AJP01 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 位達到此反應)。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淋巴性白血病之病人所參與的 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，其整體病人之完全血液學反應率為 89%，在 39 位可評估病人之完全分子反應率為 26%。於 3 項研究(AJP01、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 成人病人接受 imatinib 之療效

試驗	AAU02	ADE04	AJP01	AUS01	AFR09	AIT04	ADE10 ^s	
	Imatinib 和 CHT	Imatinib 和 CHT	Imatinib 和 CHT	Imatinib 和 CHT	Imatinib 和 CHT/類固醇	Imatinib 和類固醇	Imatinib	CHT
第 2 群體								
N (可評估 CHR 之病人數)	12	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			51 (p<0.001)	61 - 94 (p<0.01)	29 (p=0.003)			
[CHT]								
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/ 難治性病人
 & 所有病人，包括初診斷、復發性病人與慢性骨髓性白血病急性轉化期的病人

兒童病人

高危險之急性淋巴性白血病的兒童及青少年(young adult)病人 (定義為五年無事件存活率 [Event-Free-Survival; EFS] 小於 45% 者)，接受引導性化療後納入一項多中心、非隨機分配的臨床試驗。該試驗評估費城染色體陽性急性淋巴性白血病的兒童及青少年 (young adult) 次族群，使用 Imatinib(340 毫克 / 平方公尺 / 每日) 併用密集化學療法治療的安全性及有效性。試驗收納接受密集化學治療和經歷兩回化學治療且接受適當 HLA 配對捐贈者的造血幹細胞移植之費城染色體陽性急性淋巴性白血病病人者。共有 92 位合適的費城染色體陽性急性淋巴性白血病的兒童及青少年(young adult) 病人，其年齡中位數為9.5 歲 (1-21 歲的病人)，其中 64% 為男性，75% 為白種人，9% 為亞洲 / 太平洋島民，5% 為黑種人。在接續的 5 個 Cohort 組

別，自 Cohort 1 至 Cohort5 漸續提早使用 Imatinib 以及增加給藥期間，Cohort 1 組使用最少量的 Imatinib 而 Cohort5 組則使用最高量的 Imatinib。

共有 50 位費城染色體陽性急性淋巴性白血病病人分配到 Cohort 5 組，接受 Imatinib 併用化學療法治療，其中 30 位只接受 Imatinib 和化學療法治療，20 位在接受Imatinib 併用化學療法治療後進行造血幹細胞移植，隨後持續 Imatinib 治療。Cohort 5 組病人自引導 (induction) 後化療第一療程開始接受每日 Imatinib治療，一直持續至維持性化療第 1 至第 4 療程；在第五~十二療程的維持性化療期間，每個療程 56 天的治療期間給予 28 天的 Imatinib 治療；進行造血幹細胞移植的病人在造血幹細胞移植 (HSCT) 前接受 42 天的 Imatinib 給藥，並在移植後立即開始接受 28 週 (196 天)

Imatinib 治療。試驗結果顯示 Cohort 5 組的四年無事件存活率 (Event-Free-Survival; EFS) 的估計值為 70 % (95 % CI: 54, 81) , 而僅給化學療法未使用 Imatinib 之歷史對照組 (historical control) 為 31.6% ; Cohort 5 組之無事件存活率的追蹤期中位數為 40.5 個月。

用於復發性 / 難治性費城染色體陽性急性淋巴性白血病

當復發性 / 難治性費城染色體陽性急性淋巴性白血病病人使用 imatinib 做為單一治療時，429 位中可評估反應之病人有 66 位，其血液學反應率為 33%(完全血液學反應率為 12%)，主要細胞學遺傳反應率為23%。(註記：在這 429 位病人中，有 353 位病人於擴展評估計畫 (expanded access program) 中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淋巴性白血病人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 位可評估病人之整體存活期中位數範圍為 5 到 9 個月。在 14 位使用 imatinib 合併導入化學療法的病人中，12位可評估病人之完全血液學反應率為92%，而 8 位可評估病人之主要細胞遺傳學反應率為 100%。針對 4 位病人進行分子反應評估，其中 2 位有完全反應。

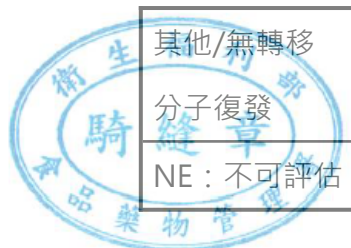
因缺乏治癒性的療法，一群 146 位 55 歲以上復發性或難治性病人接受 imatinib 做為單一療法，進行個別分析。146 位病人中共有 14 位病人每天以 600 毫克 imatinib 治療並可以評估其反應；其中有 5 位病人 (35%)達到完全血液學反應，7 位病人 (50%) 達到主要細胞遺傳學反應。註記的是，有 4 位以較低劑量 imatinib (每天 400 毫克)進行治療之病人並沒有反應，代表 imatinib 使用劑量不足。在整個 146 位病人中，無惡化存活期的中位數範圍為 2.8 到 3.1 個月，整體存活期中位數範圍為 7.4 到 8.9 個月。

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Imatinib 於不同病人族群(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。共有 185 位病人參加此試驗，包含 7 位骨髓發育不全症候群 / 骨髓增生性疾病病人、45 位血液學疾病病人及 40 位各種實體腫瘤 (solid tumors) 病人。這些病人每天以 400 毫克 Imatinib 進行治療。納入之病人年齡範圍介於 20 到 86 歲。另有 24 位年齡在 2 至 79 歲之骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病人者，散見於 12 份已發表之個案報告與一項臨床試驗中。除了 3 位病人接受較低劑量治療外，其餘病人則接受每天 400 毫克之Imatinib 治療。在總共 31 位進行治療之骨髓發育不全症候群 / 骨髓增生性疾病中，有 14 位(45%)達到完全血液學反應，9 位 (29%) 達到完全細胞遺傳學反應 (39%，包含主要以及部份反應之病人)。值得注意的是，導致 14 位可評估病人 PDGFR 基因的重組常與染色體 t5q33 或 t4q12有關之惡性腫瘤的轉移相關。這些病人都達到血液學反應 (12 位達到完全反應)。14位病人中有 11 位產生細胞遺傳學反應(9 位病人達到完全反應)。在 16 位沒有出現與 PDGFR 基因重組相關轉移之病人中，只有 2 位 (13%) 達到完全血液學反應，1 位 (6%) 達到主要細胞遺傳學反應。另有一位於骨髓移植後出現 PDGFR基因重組的病人，呈現分子反應。在 B2225 試驗中，7 位接受治療病人之治療時間中位數為 12.9 個月(範圍從 0.8 至 26.7 個月)，而在已發表文獻中，有反應病人之治療時間中位數範圍則在 1 週到 18 個月以上。結果如表 8 所示。

表8 骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病之反應

	N	完全血液學反應	細胞遺傳學反應
	(病人數)	(%)	(%)
整體人數	31	45	39
與染色體 t5 相關	12	83	83
與染色體 t4 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、多中心第 II 期臨床試驗(B2225 試驗)來測試Imatinib 對於不同病人族群 (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 位病人接受治療，包括 5 位系統性肥大細胞增生症病人、45 位血液學疾病病人、140 位各種實體腫瘤 (solid tumors)病人。系統性肥大細胞增生症病人以每天 100 至 400 毫克 Imatinib 進行治療。這些病人的年齡範圍介於 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病人，已於 10 份發表之個案報告與個案系列中通報。這些病人亦接受每天 100 至 400 毫克之Imatinib 治療。在總共 30 位就系統性肥大細胞增生症接受治療之病人中，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 位接受治療的病人中，有 21 位病人進行細胞遺傳學異常之評估。這 21 位病人中，8 位有 FIP1L1-PDGFR-alpha 融合激酶。具有這類細胞遺傳學異常之病人大多為男性，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 位病人顯示在近膜區(juxtamenbrane region) 有 Kit 突變(一為 Phe522Cys，一為 K509I)。16 位病人有未知或未偵測到之細胞遺傳學異常。4 位病人顯示有 D816V 突變(其中一位反應者同時患有慢性骨髓性白血病與系統性肥大細胞增生症)。在審查的文獻中，大多數 D816V c-Kit 突變之病人被認為無法以 Imatinib治療。在B2225試驗中，5 位接受治療病人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，有反應病人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	病人數	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%)
* 病人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之臨床試驗

一項開放性、多中心之第 II 期臨床試驗(B2225 試驗)針對Imatinib 對於不同病人族群(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。此試驗之 185 位病人(包括 45 位血液學疾病病人與 140 位各種實體腫瘤病人)中，有 14 位嗜伊紅性白血球增加症候群 / 慢性嗜伊紅性白血病病人每天以 100 至 1000 毫克 Imatinib 治療。這些病人的年齡範圍介於 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病人者，已於 35 份發表之個案報告與個案系列中通報。這些病人則接受每天 75 至 800 毫克之 Imatinib 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接受治療之病人中，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 位接受治療的病人中，進行其中 117 位細胞遺傳學異常之評估。這 117 位病人中，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人，均達到完全血液學反應。有 115 位病人其 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之反應

細胞遺傳學異常	病人數	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，病人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 / 胸部 / 縱隔、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。兩項試驗共納入 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 毫克的病人如果疾病惡化可以轉而接受 800 毫克 Imatinib。這兩項試驗的設計是為了比較這兩個劑量組病人對藥物的反應率、無惡化存活期和整體存活期；參與病人的年齡中位數是 60 歲 (範圍從 17 到 94 歲；第 25 到 75 百分位年齡從 50 到 69 歲)；男性病人占有所有納入病人的 58%；所有病人均有 CD117 陽性、無法手術切除和 / 或轉移性惡性胃腸道基質瘤 (GIST) 的病理診斷。

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

	Imatinib 400 毫克 N=818	Imatinib 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人。

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明顯的差異；在第 III 期試驗中·計算出 1640 病人的整體無惡化存活期為 21 個月[95% CI = 19.4-22.5]·而整體存活期則為48.8 個月 [95% CI = 46.3-51.6]。約 5.1%的病人經證實達到完全反應·約 47.5% 的病人有部份反應。病人對這兩種劑量的普遍耐受度良好·共有 5.4% 的病人因為毒性問題退出試驗。

針對病人因為病情惡化由每天 400 毫克治療組轉到每天 800 毫克治療組 (n=347)·在交叉後暴露於 Imatinib 的時間中位數為 3.4 個月、平均為 7.7 個月·整體存活期則是 14.3 個月[95% CI = 12.2-16.7]·這些病人中有 19.3% 在 48 個月時仍存活。

一個開放性、隨機的跨國性 Phase II 臨床試驗·以無法開刀或已經轉移的惡性胃腸道基質瘤(GIST)病人為試驗對象來評估 imatinib 的療效·共 147 位病人·分別接受 400 毫克或 600 毫克Imatinib 治療·口服投予一天一次長達 36 個月。病人平均年齡18 到 83 歲·惡性胃腸道基質瘤的病理診斷皆為 Kit 陽性·且都是無法開刀切除或是已經轉移。

主要療效的評估是目標反應率·病人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% 的病人達到完全反應、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

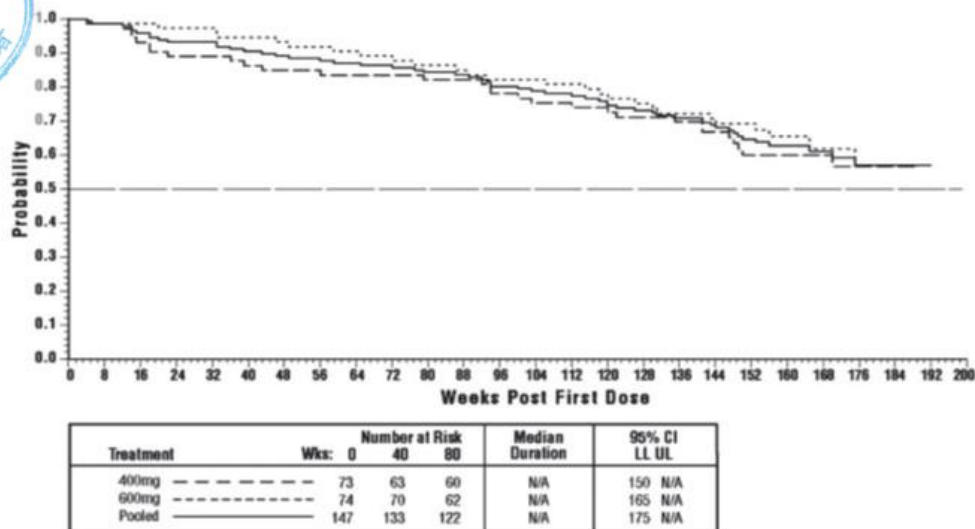
最佳反應	所有劑量 (n=147) 400 毫克 n = 73 600 毫克 n =74
	n (%)
完全反應	1(0.7)
部份反應	98 (66.7)
病情穩定	23 (15.6)
病情惡化	18 (12.2)
不可評估	5 (3.4)
未知	2 (1.4)

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(追蹤期中位數為 31 個月)後·達到部份反應的病人數目相當顯著。達到反應的時間中位數為13 週 (95%C.I.=12-23)。對於具有反應的病人·其治療失敗的時間中位數為 122 週(95%C.I.=106-147)；而對於試驗族群整體·治療失敗的時間中位數為 84 週 (95%C.I.=71-109)。目前尚未達到整體存活率之中位數；經過 36 個月的追蹤·Kaplan-Meier之估計存活率為 68%(圖 3)。此外·病情穩



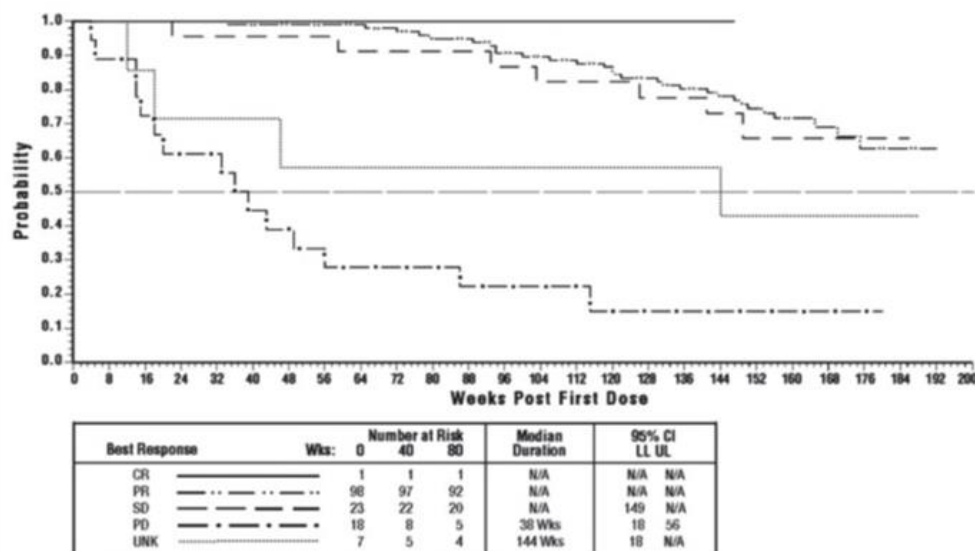
定病人和產生部份反應病人的存活率並無差異 (圖 4)。

圖 3 自試驗開始之 Kaplan-Meier 整體存活率估計值(以治療組分類)



危險比 (hazard ratio) : 0.852 · 指數系列法 (Log rank test) $p=0.5537$

圖 4 自試驗開始之 Kaplan-Meier 總體存活率估計值(以最佳反應分類)



胃腸道基質瘤輔助治療的臨床試驗

一項多中心、雙盲、長期、以安慰劑為對照組的第 III 期臨床試驗 (Z9001)，是以 Imatinib 作為輔助治療進行研究，共有 773 位病人參加。病人年齡介於 18 到 91 歲，納入的病人具有原發性胃腸道基質瘤的組織學診斷，經免疫化學法分析證實會表現 KIT 蛋白質，且腫瘤最長處 ≥ 3 公分，參加此試驗前 14 到 70 天內已經完整接受初步原發性胃腸道基質瘤切除術；切除後，病人被隨機分配到兩個試驗組的其中之一：接受每天 400 毫克 Imatinib 為期一年，或是對應之安慰劑為期一年。

本試驗的主要試驗終點為無復發存活期 (RFS)，定義為從隨機分配當天起到病人復發或因任何原因死亡為止的時間。

Imatinib 治療組的 RFS 顯著較長，約 75% 的病人在 38 個月時無復發，安慰劑對照組則是 20 個月 (95% CI 分別為[30-無法估計]；[14- 無法估計])；(危險比 = 0.398 [0.259-0.610], $p<0.0001$)。試驗後一年，Imatinib 治療組 (97.7%) 相較於對照組 (82.3%) 有顯著較佳的整體無復發存活期 ($p<0.0001$)；也就是說，與安慰劑相較，Imatinib 可以降低復發風險達約 89% (危險比 = 0.113)

[0.049-0.264])。

第二個開放性第三期臨床試驗 (SSG XVIII/AIO) · 比較胃腸道基質瘤病人手術後接受每天一次 400 毫克 Imatinib 治療 12 個月及 36 個月的治療結果且病人具有下列任一條件：腫瘤直徑大於 5 公分且有絲分裂數 (mitotic count) 大於 5/50 HPF；或腫瘤直徑大於 10 公分且有絲分裂數不限或腫瘤大小不限且有絲分裂數大於 10/50 HPF 或腫瘤破裂進入腹膜腔(peritoneal cavity)。共有 397 位病人同意並隨機分配進入試驗 (治療 12 個月有 199 位病人；治療 36 個月有 198 位病人)，中位年齡為 61 歲(範圍 22 歲至 84 歲)。後續追蹤的中位時間為 54 個月 (自隨機分配至資料截止)，其中第一位病人從進入隨機分配至資料截止為 83 個月。

本試驗的主要試驗終點為無復發存活期 (RFS)，定義為從隨機分配當天起到病人復發或因任何原因死亡為止的時間。

以 Imatinib 治療 36 個月的無復發存活期顯著較長於治療 12 個月 (整體危險比 = 0.46 [0.32, 0.65], $p < 0.0001$ (表 13, 圖 5)。治療 12 個月及 36 個月的無復發存活期事件分別為 84 (42%) 及 50 (25%)。

此外，治療 36 個月的整體存活期顯著長於 12 個月 (危險比 = 0.45 [0.22, 0.89], $p = 0.0187$) (表 13, 圖 6)。在 12 個月及 36 個月治療組的死亡案例分別為 25 及 12。

表13以Imatinib 治療 12 個月及 36 個月的結果 (SSGXVIII/AIO Trial)

	12 個月治療組	36 個月治療組
無復發存活期	%(CI)	%(CI)
12 個月	93.7 (89.2-96.4)	95.9 (91.9-97.9)
24 個月	75.4 (68.6-81.0)	90.7 (85.6-94.0)
36 個月	60.1 (52.5-66.9)	86.6 (80.8-90.8)
48 個月	52.3 (44.0-59.8)	78.3 (70.8-84.1)
60 個月	47.9 (39.0-56.3)	65.6 (56.1-73.4)
整體存活率		
36 個月	94.0 (89.5-96.7)	96.3 (92.4-98.2)
48 個月	87.9 (81.1-92.3)	95.6 (91.2-97.8)
60 個月	81.7 (73.0-87.8)	92.0 (85.3-95.7)

圖 5 自試驗開始之 Kaplan-Meier 主要試驗終點- 無復發存活率(以治療組分類)

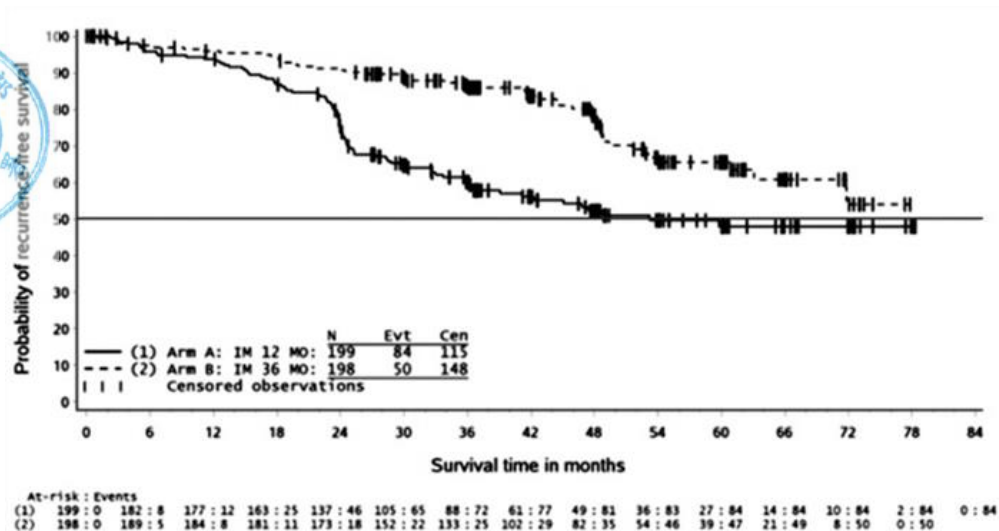
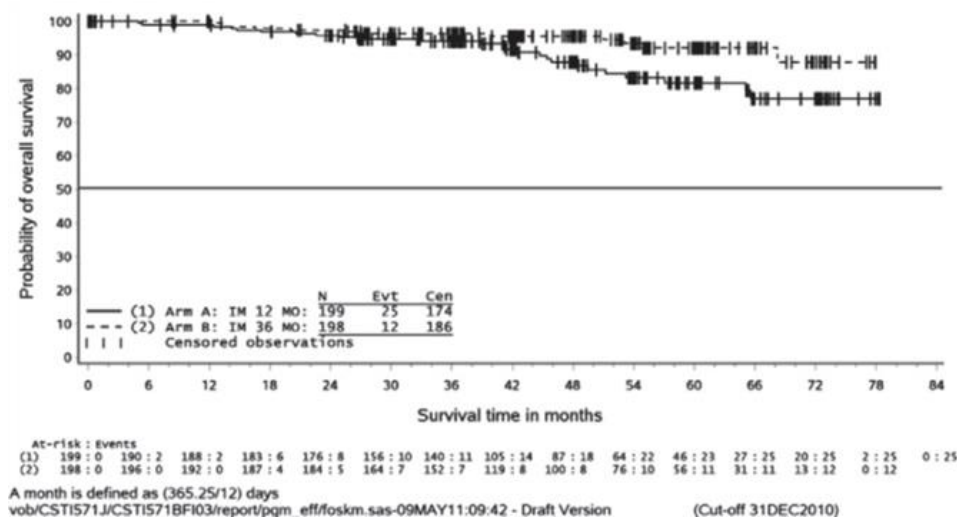


圖 6 自試驗開始之 Kaplan-Meier 整體存活率估計值(以治療組分類)

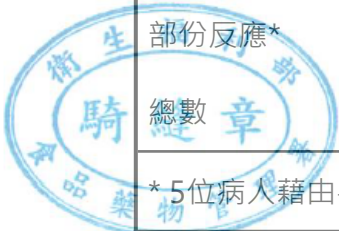


用於隆突性皮膚纖維肉瘤之臨床試驗

一項開放性、多中心之第 II 期臨床試驗(B2225試驗)針對Imatinib於不同病人族群(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 位病人[包括45 位血液學疾病人者，140 位各種實體腫瘤 (solid tumors) 病人]，其中 12 位為隆突性皮膚纖維肉瘤病人。在實體腫瘤病人中，主要之療效指標乃是基於其客觀反應率。實體腫瘤病人每天施以800 毫克 Imatinib治療。隆突性皮膚纖維肉瘤之病人年齡範圍介於 23 到 75 歲。納入之隆突性皮膚纖維肉瘤病人是屬於轉移性病人或切除手術後之局部復發性病人，在試驗開始時即認定未來不會接受切除手術。另有 6 位年齡在 18 個月到 49 歲之接受 Imatinib 治療隆突性皮膚纖維肉瘤病人，已於 5 份發表之個案報告中通報。接受隆突性皮膚纖維肉瘤治療的總族群為 18 位病人，其中 8位有轉移的狀況。在已發表文獻中，所通報之成年病人是以每天 400 毫克(4 個案例)或 800 毫克(1 個案例)的 Imatinib進行治療。兒科病人則於開始時以 400 毫克 / 平方公尺 / 天 治療，而後增加到 520 毫克 / 平方公尺 / 天。治療反應如表 14 所示。

表 14 18 位隆突性皮膚纖維肉瘤病人以 imatinib 治療之反應率

腫瘤反應	病人數	%
完全反應	7	39



部份反應*	8	44
總數	15	83
* 5位病人藉由手術使疾病消失(無疾病)		

18 位病人中的 12 位，有些達到完全反應(7位)，有些則達到部份反應後再藉由手術使疾病消失(5 位病人，包括一名兒童)；總完全反應率為67%。另有 3 位病人達到部份反應，使整體反應率達到 83%。在 8 位有轉移之病人中，5位有反應 (62%)，而其中的 3 位為完全反應 (37%)。在 B2225 試驗中，治療時間中位數為6.2 個月 (時間最長為 24.3 個月)；而在已發表文獻中，治療時間中位數範圍則在 4 週到 20 個月以上。

用來治療肝功能不全之臨床試驗

於一項針對不同程度肝功能不全病人(輕度，中度及重度，詳見表 15 之肝功能分級)的試驗中，和肝功能正常的受試者比較之下，肝功能不全病人的 imatinib 平均濃度(使用劑量正常化之 AUC)並未相對增加。於此研究中，每日投予 500 毫克 Imatinib 治療輕度肝功能不全病人仍是安全的，每日投予 300 毫克於其他程度之肝功能不全病人仍是安全的。雖然只投予每日 300 毫克於中度至重度肝功能不全病人，藥物動力學分析指出使用 400 毫克的劑量仍視為安全(詳見“用法用量”、“警語及注意事項”、“副作用/不良反應”和“藥物動力學特性”章節)。

表15 肝功能分級

肝功能不全	肝功能試驗
輕度	總膽紅素：= 1.5 ULN SGOT：> ULN (也可能是正常值或當總膽紅素 > ULN，SGOT < ULN)
中度	總膽紅素：> 1.5-3.0 ULN SGOT：任何值
重度	總膽紅素：> 3-10 ULN SGOT：任何值

ULN = 正常值上限

SGOT = 血清麩胺酸苯醋酸轉胺酶(serum glutamic oxaloacetic transferase)

用來治療腎功能不全之臨床試驗

於一項針對不同程度腎功能不全病人(輕度，中度及重度，詳見表 16 之腎功能分級)的試驗中，腎功能不全病人的平均 imatinib 濃度(使用劑量正常化之AUC)較腎功能正常的受試者增加了 1.5 至 2 倍，並伴隨著 α - 酸糖蛋白 (AGP，一種與 imatinib 強力結合之蛋白質) 血漿濃度的升高。並沒有發現 Imatinib 的濃度與腎功能不全之程度有相關性。研究中發現，每日使用 800 毫克治療輕度腎功能不全病人是安全的，每日投予 600 毫克於中度腎功能不全病人是安全的。由於納入試驗之病人數有限，故並未測試 800 毫克之劑量於中度腎功能不全病人。

同樣地，僅納入 2 位重度腎功能不全病人使用低劑量(100 毫克)治療，並未對其進行較高劑量的測試。沒有正在接受血液透析的病人納入試驗中。根據文獻，接受血液透析之末期腎臟病病人對於每天使用 400 毫克的 Imatinib 劑量耐受性良好。PK 結果顯示，此類病人之 imatinib 及其代謝物 CGP74588 之血漿濃度落入正常腎功能病人的範圍內。透析並不會干擾 imatinib 之血漿動力學。由於腎臟僅代表少量的 imatinib 排泄途徑，故重度腎功能不全以及接受透析之病人可使用 400 毫克做為治療之起始劑量。然而，對於這些病人仍建議必須小心使用。若產生病人無法忍受的毒性時，可

調降劑量；或於療效不佳時，可增加劑量（詳見“用法用量”、“警語及注意事項”和“藥物動力學特性”章節）。

表 16 腎功能分級

腎功能不全	腎功能測試
輕度	CrCL = 40-59 mL/min
中度	CrCL = 20-39 mL/min
重度	CrCL = < 20 mL/min

CrCL = 肌酸酐清除率(Creatinine Clearance)

13 包裝及儲存

13.1 包裝

8-1000 錠鋁箔盒裝

13.2 效期

標示於外包裝。超過盒外標示的有效期限，請勿使用。

13.3 儲存條件

勿貯存於超過 30°C 的溫度中，防潮，並須貯存於原來的包裝中。

13.4 儲存注意事項

請置於孩童無法取得處。

製造廠

REMEDICA LTD.

AHARNON STREET, LIMASSOL INDUSTRIAL ESTATE,
LIMASSOL 3056, CYPRUS

美時化學製藥股份有限公司南投廠

南投縣南投市新興里成功一路 30 號

藥商

美時化學製藥股份有限公司

台北市信義區松仁路 277 號 17 樓