

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96135633

A61k<sup>31</sup>/506(2006.01)

※ 申請日期：96.9.21

※IPC 分類：A61K<sup>31</sup>/496(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D<sup>401</sup>/14(2006.01)

A61P<sup>35</sup>/02(2006.01)

以Abl酪胺酸激酶抑制劑使費城陽性白血病之治療最佳化之方法

METHOD OF OPTIMIZING THE TREATMENT OF PHILADELPHIA-  
POSITIVE LEUKEMIA WITH ABL TYROSINE KINASE INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 美樂蒂 K 戴斯  
DICE, MELODI K.

2. 艾莉莎 A 哈賓  
HARBIN, ALISA A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 英沙 葛斯曼  
GATHMANN, INSA
2. 法蘭柯斯-查維爾 馬漢  
MAHON, FRANCOIS-XAVIER
3. 馬休 摩里馬德  
MOLIMARD, MATHIEU
4. 史蒂芬 皮卡德  
PICARD, STEPHANE
5. 彥方 王  
WANG, YANFENG

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 法國 FRANCE
3. 法國 FRANCE
4. 法國 FRANCE
5. 美國 U.S.A.

**四、聲明事項：**

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年09月22日；60/826,622

2. 美國；2006年10月05日；60/828,278

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種在人類患者群體中治療費城陽性白血病 (pH+白血病) 之方法。在一特定態樣中，本發明係關於一種在人類患者群體中治療慢性骨髓性白血病 (CML) 之方法。

### 【先前技術】

在 CML 中，造血幹細胞 (HSC) 中經相反平衡的染色體易位可產生 BCR-ABL 雜交基因。後者可編碼瘤原性 Bcr-Abl 融合蛋白。儘管 ABL 可編碼一經緊密調節的蛋白酪胺酸激酶，其在調節細胞增殖、黏著及細胞凋亡中起主要作用，但該 BCR-ABL 融合基因可編碼一構成型活化激酶，該激酶可轉變 HSC 以產生一顯示脫調節的克隆樣增生、減小的黏附至骨髓間質之能力、及減小的對誘變刺激物之細胞凋亡響應的表型，此可使其進行性地蓄積更多惡性轉變。所得粒細胞不能發育為成熟淋巴細胞，並釋放至循環系統中，導致成熟細胞缺乏及增強的感染敏感性。已有人對 Bcr-Abl 之 ATP 競爭性抑制劑進行了闡述，其可防止該激酶激活促有絲分裂的及抗細胞凋亡的途徑 (例如 P-3 激酶及 STAT5)，導致 BCR-ABL 表型細胞死亡並藉此提供一有效的抑制 CML 之療法。

在 2001 年 5 月，N-{5-[4-(4-甲基-哌嗪基-甲基)-苯甲醯胺基]-2-甲基苯基}-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶-胺之甲磺酸鹽 (甲磺酸伊馬替尼 (Imatinib)，STI571，Glivec®) 經 FDA 核可用於

在不能自 IFN- $\alpha$  療法獲益之患者中治療 CML。在 2000 年六月，首批 CML 患者參加了干擾素與 STI571 之國際隨機分組研究 (IRIS)。此大型的 3 期臨床試驗在規模及範圍方面皆係唯一的。IRIS 研究者召集了超過 16 個國家的 1000 名患者，以在 Glivec 與干擾素  $\alpha$  之間實施面對面地直接比較 (S.G. O'Brien, F. Guilhot, R.A. Larson 等人, N. Engl. J. Med. 2003, 348: 994-1004)。對於新診斷患有慢性期 CML (CML-CP) 之患者，400 毫克/日之劑量的伊馬替尼 (Imatinib) 已顯示出對 IFN+Ara-C 較好效力。近期，五年 IRIS 跟蹤數據顯示一在接受了首線伊馬替尼之患者中 87% 的完全細胞遺傳學反應 (CCR) 之估計累積率及及一 89% 之總存活率 (以 Druker BJ、Guilhot F、O'Brien SG 等人為代表的 IRIS 研究者, Five-Year Follow-up of Imatinib Therapy for Newly Diagnosed Myeloid Leukemia in Chronic-Phase Shows Sustained Responses and High Overall Survival. New Eng J Med 2006; 355:2408-17)。特別地，在治療開始之 18 個月內達到了 CCR 及主要分子反應 (MMR) 之患者在 60 個月時皆未發展至加速或損害階段。

人們對於在慢性 CML 之治療中對甲磺酸伊馬替尼之易變的反應仍未完全理解。先前研究著眼於對伊馬替尼之抗性的細胞機制。儘管藥代動力學監測係廣泛應用於不同的醫療專業 (例如神經病學、心臟病學、及精神病學) 中，其很少應用於臨床腫瘤學實踐中。在接受甲磺酸伊馬替尼治療之 CML 患者中進行的藥代動力學研究顯示，伊馬替尼之血

漿谷底(trough)濃度與甲磺酸伊馬替尼劑量相關，然而體重及體表卻不很重要。Peng等人測定了伊馬替尼之血漿谷底濃度並依照血漿濃度參數對伊馬替尼用藥法進行了調整(Peng B., Hayes M., Resta, D.等人, J. Clin. Oncol. 2004, 22, 935-942)。Mahon等人(Blood. 106(11, 第1部分). 2005年11月16日. 565A)測定了支持該治療用藥法之伊馬替尼血漿濃度。

### 【發明內容】

本發明係關於一種用於在接受Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑治療的人類CML患者中最小化或避免耐受性問題、效力缺乏及復發風險之方法。基於對在波爾多(Bordeaux)大學實施的研究及IRIS研究數據(在新診斷患有慢性期CML(CML-CP)之患者中使藥代動力學數據與細胞遺傳學及分子反應相關之數據)進行分析，現在令人驚奇地發現，使用Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑之CML治療可藉由以一種在各單個患者中達成特定最小血漿谷底濃度(Cmin)之方式調整施加給個體患者之Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑之劑量而進行最佳化。由於當向各患者投與相同劑量之Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑後Cmin值具有高患者相互差異性(如在IRIS研究中所觀察)，需要針對每個患者進行個體調整。本發明首次提供基於Cmin閾值(threshold)下限的針對單個CML患者之個體化治療時間表，其中該閾值下限據顯示與增大的存活機會相關聯。

CML屬於Ph+白血病之群組。本文所述利用CML患者群

體獲得的結果可直接轉移至整個Ph+白血病群組。其原因係Ph+白血病之特性化特徵係存在可產生Bcr-Abl融合蛋白之費城染色體。後面蛋白係所有Bcr-Abl抑制劑之靶標。

本文所用縮寫"Ph+ALL"表示費城染色體陽性急性淋巴母細胞性白血病。

本文所用術語"主要分子反應(MMR)"指一BCR-ABL轉錄物之3 log減少，其係較佳經12個月治療(例如12個月甲磺酸伊馬替尼治療)後利用實時定量的反轉錄酶聚合酶鏈反應自外周血進行定量。

本文所用術語"完全細胞遺傳性反應(CCR)"指於骨髓抽出物的至少20或25個處於細胞分裂中期之細胞中有0%為費城染色體陽性中期(Colombat M, Fort MP, Chollet C等人，Molecular remission in chronic myeloid leukemia patients with sustained complete cytogenetic remission after imatinib mesylate treatment. Haematologica 2006; 91:162-8.)。

本文所用術語"治療方法"亦係關於一種用於預防本文所提及之疾病的方法，即預防性地向健康患者投與一種含有Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑之醫藥組合物以防止發生本文所提及之疾病。

本文所用術語"調整該劑量"及"對...之劑量進行調整"較佳表示增加或減小所提及之劑量。在本發明之廣泛含義中，術語"調整該劑量"及"對...之劑量進行調整"涵蓋其中該劑量保持不變之情況。

本文所用術語"Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑"係指顯示抑制來自經轉染細胞之溶解產物的c-Abl或Bcr-Abl之有機化合物，其於活體外激酶分析中具有低於0.1  $\mu\text{M}$ 之IC50值，其中該活體外激酶分析係在由B.J. Druker 等人於Nat. Med.(1996年，2, 561-566)中所闡述之分析中的免疫沉澱物上實施。

因此，在一個較廣泛意義中，本發明係關於一種治療人類患者群體中Ph+白血病(例如CML或Ph+ALL)之方法，該方法包括以下步驟：

- (a) 向患有Ph+白血病之人類患者投與預定固定量之Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，
- (b) 自該等患者採集至少一份血樣，
- (c) 測定Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑或其代謝物之血漿谷底濃度(Cmin)以及MMR率，
- (d) 藉由例如受試者操作特徵(ROC)曲線分析法評估血漿谷底濃度對於MMR的辨別潛力及鑑定最佳靈敏度及特異性之Cmin閾值，及
- (e) 以一種在各單個患者中達成之Cmin等於或高於步驟(d)中所獲得的Cmin閾值之方式調整施用於該患者群體之個體患者及視情況將來患Ph+白血病之患者的Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥上可接受之鹽的劑量。

更具體而言，本發明係關於一種治療人類患者群體中CML之方法，該方法包括下述步驟：

- (a) 向有需要之人類 CML 患者投與預定固定量之 Bcr-Abl 酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，
- (b) 自該等患者採集至少一份血樣，
- (c) 測定 Bcr-Abl 酪胺酸激酶抑制劑或其代謝物之 Cmin 以及 MMR 率，
- (d) 藉由例如 ROC 曲線分析法評估血漿谷底濃度對於 MMR 的辨別潛力及鑑定最佳靈敏度及特異性之 Cmin 閾值，及
- (e) 以一種在各單個患者中達成之 Cmin 等於或高於步驟 (d) 中所獲得的 Cmin 閾值之方式調整施用於該患者群體之個體患者及視情況將來 CML 患者的 Bcr-Abl 酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥上可接受之鹽的劑量。

藉由上文所述方法，發現 Bcr-Abl 酪胺酸激酶抑制劑伊馬替尼之 Cmin 閾值應為約 800 奈克/毫升、更佳約 1000 奈克/毫升。在個體患者中血漿濃度之上限對應於濃度剛好低於產生劑量限制毒性 (DLT) 之血液濃度。通常，觀察到的上限範圍為約 3500 奈克/毫升，有時約 3000 奈克/毫升。

因此，在又一態樣中，本發明係關於一種治療人類患者中 Ph+ 白血病 (尤其 CML 或 Ph+ALL) 之方法，該方法包括以下步驟：

- (a) 向該患有 Ph+ 白血病之人類患者投與預定固定量之伊馬替尼或其醫藥上可接受之鹽，例如口服 400 毫克或 800 毫克之每日劑量的伊馬替尼單甲磺酸鹽，
- (b) 在例如治療之最初 12 個月內自該患者採集至少一份血

樣，

- (c) 測定伊馬替尼之Cmin，及
- (d) 以在該患者中達成至少800奈克/毫升、尤其介於約800及約3500奈克/毫升間之伊馬替尼之Cmin、較佳介於1000及約3000奈克/毫升間之伊馬替尼之Cmin的方式調整伊馬替尼或其醫藥上可接受之鹽之劑量。

在較廣泛意義中，本發明提供一種治療人類患者中Ph+白血病(尤其CML或Ph+ALL)之方法，其中以一種在該患者中保持至少800奈克/毫升、尤其介於約800及約3500奈克/毫升間之伊馬替尼之Cmin、較佳介於1000及約3000奈克/毫升間之伊馬替尼之Cmin之方式調整該伊馬替尼或其醫藥上可接受之鹽之劑量。

更具體而言，本發明係關於一種治療人類患者群體中CML之方法，該方法包括下述步驟：

- (a) 向該有需要之人類CML患者投與預定固定量之伊馬替尼或其醫藥上可接受之鹽，
- (b) 在例如治療之最初12個月內、尤其最初3個月內、更尤其最初30天內自該患者採集至少一份血樣，
- (c) 測定伊馬替尼之血漿谷底濃度(Cmin)，及
- (d) 以在該患者中達成至少800奈克/毫升、尤其介於約800及約3500奈克/毫升間之伊馬替尼之Cmin的方式調整伊馬替尼或其醫藥上可接受之鹽之劑量。

在後面方法中，較佳以在該患者中達成介於約1000與約3000奈克/毫升之間之伊馬替尼Cmin、更佳係約1000奈克/

毫升之Cmin的方式對伊馬替尼之醫藥上可接受之鹽之劑量進行調節。

伊馬替尼經由細胞色素P450系統進行代謝，CYP3A4係負責伊馬替尼代謝之主要同工酶，然而CYP1A2、CYP2D6、CYP2C9、及CYP2C19亦在較小程度上有幫助。在血液中觀察到了一種主要代謝產物，即N-{5-[4-(哌嗪基-甲基)-苯甲醯胺基]-2-甲基苯基}-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶-胺(CGP74588)，其具有與伊馬替尼相似的生物活性，並相當於患者中約20%的母體藥物血漿濃度。由於CYP酵素活性具固有差異性(Wilkinson GR, J Pharmacokinet Biopharm. 1996; 24:475-90.)，在CML患者中於伊馬替尼暴露中已經報告了高個體間差異性(Peng BM Hayes M, Resta D等人，J Clin Oncol. 2004; 22:935-42)。已經顯示，抑制或誘導CYP3A4同工酶之藥物可影響伊馬替尼藥代動力學(Bolton AE, Peng B, Hubert M等人，Cancer Chemother Pharmacol. 2004; 53:102-106; Dutreix C, Peng B, Mehring G等人，Cancer Chemother Pharmacol. 2004; 54:290-294; Smith PF, Bullock JM, Booker BM等人，Pharmacother. 2004; 24(11): 1508-1514; Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Clin Pharmacol Ther. 2004; 76:323-329)。

因此，在另一實施例中，本發明提供一種治療人類患者中CML之方法，該方法包括下述步驟：

(a)向該有需要之人類CML患者投與預定固定量之伊馬替尼或其醫藥上可接受之鹽，

(b)在治療之最初12個月內、尤其最初3個月內、更尤其最初30天內自該患者採集至少一份血樣，

(c)測定N-{5-[4-(哌嗪基-甲基)-苯甲醯胺基]-2-甲基苯基}-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶-胺 (CGP74588)之Cmin值，及

(d)以在該患者中達成至少150、尤其介於約150及約800奈克/毫升之間之N-{5-[4-(哌嗪基-甲基)-苯甲醯胺基]-2-甲基苯基}-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶-胺的Cmin值的方式調整伊馬替尼或其醫藥上可接受之鹽之劑量。

在後一方法中，以在該患者中達成介於約250及約700奈克/毫升之間的N-{5-[4-(哌嗪基-甲基)-苯甲醯胺基]-2-甲基苯基}-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶-胺之Cmin的方式調整伊馬替尼之醫藥上可接受之鹽之劑量。

此外，本發明係關於一種Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥上可接受之鹽於製造用於治療Ph+白血病之藥物之用途，其中

(a)向患有Ph+白血病之人類患者投與預定固定量之Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，

(b)自該等患者採集至少一份血樣，

(c)測定Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑或其代謝物之血漿谷底濃度(Cmin)以及MMR率，

(d)評估血漿谷底濃度對於MMR的辨別潛力及鑑定最佳靈敏度及特異性之Cmin閾值，及

(e)以一種在各單個患者中達成之Cmin等於或高於步驟(d)中所獲得的Cmin閾值之方式調整施用於該患者群體之個體

患者及視情況將來患Ph+白血病之患者的Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥上可接受之鹽的劑量。該Ph+白血病較佳為CML或Ph+ALL。在治療之最初12個月內、尤其在最初3個月內、特別在最初30天內採集至少一份血樣。

此外，本發明係關於伊馬替尼或其醫藥上可接受之鹽於製造用於治療Ph+白血病之藥物之用途，其中

- (a)向該患有Ph+白血病之人類患者投與預定固定量之伊馬替尼或其醫藥上可接受之鹽，例如口服400毫克或800毫克之每日劑量的伊馬替尼單甲磺酸鹽，
- (b)在治療之最初12個月內、尤其最初3個月內、例如最初30天內自該患者採集至少一份血樣，
- (c)測定伊馬替尼之血漿谷底濃度(Cmin)，及
- (d)以在該患者中達成至少約800、尤其介於約800及約3500奈克/毫升間之伊馬替尼、特別介於約1000及約3000間之伊馬替尼之Cmin的方式調整伊馬替尼或其醫藥上可接受之鹽之劑量。該Ph+白血病為費城染色體Ph+ALL或較佳CML。

在另一態樣中，本發明係關於伊馬替尼或其醫藥上可接受之鹽於製造用於治療Ph+白血病之藥物之用途，其中

- (a)向該患有Ph+白血病之人類患者投與預定固定量之伊馬替尼或其醫藥上可接受之鹽，例如口服400毫克或800毫克之每日劑量的伊馬替尼單甲磺酸鹽，
- (b)在治療之最初12個月內、尤其最初3個月內、例如最初30天內自該患者採集至少一份血樣，

(c)測定N-{5-[4-(哌嗪基-甲基)-苯甲醯胺基]-2-甲基苯基}-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶-胺之血漿谷底濃度(Cmin)，及

(d)以在該患者中達成至少約150奈克/毫升、尤其介於約150及約800奈克/毫升之間、較佳介於約250及約700奈克/毫升之間之N-{5-[4-(哌嗪基-甲基)-苯甲醯胺基]-2-甲基苯基}-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶-胺之Cmin的方式調整伊馬替尼或其醫藥上可接受之鹽之劑量。

在本發明一個實施例中，在本文步驟(a)中所述之預定固定量代表治療有效量。

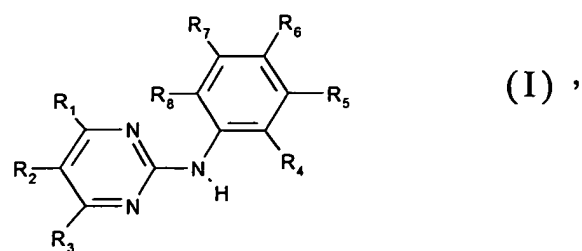
貫穿本發明，較佳地，(例如)以介於約200及約800毫克之間之口服日劑量、較佳以約400毫克之日劑量在步驟(a)中使用伊馬替尼之單甲磺酸鹽。

本文所述方法對於具有中間Sokal評分(ISS)之CML患者尤其有益。測定ISS之方法為業內熟練技術人員所瞭解。

本發明另一重要態樣係伊馬替尼或其醫藥上可接受之鹽(尤其甲磺酸伊馬替尼)於製造用於治療Ph+白血病之藥物中之用途，其中以在該患者中保持至少800奈克/毫升、例如約1000奈克/毫升之伊馬替尼Cmin的方式對該醫藥上可接受之鹽之劑量進行調整。

### 【實施方式】

可用於本發明之Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑係(例如)式I化合物，

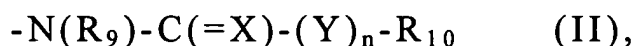


其中

$R_1$  為 4-吡嗪基；1-甲基-1H-吡咯基；胺基-或胺基-低碳數烷基-取代的苯基，其中該胺基在每一情況下係游離的、烷基化的或醯化的；於五員環碳原子處鍵結之 1H-吡啶基或 1H-咪唑基；或於環碳原子處鍵結且在氮原子處未經取代或由氧取代之未經取代的或經低碳數烷基取代的吡啶基；

$R_2$  及  $R_3$  各獨立為其他氫或低碳數烷基；

基團  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  及  $R_8$  中之一或兩個各係硝基、經氟取代之低碳數烷氧基或式 II 之基團



其中

$R_9$  為氫或低碳數烷基，

X 為氧代、硫代、亞胺基、N-低碳數烷基-亞胺基、羥亞胺基或 O-低碳數烷基-羥亞胺基，

Y 為氧或基團 NH，

n 為 0 或 1 且

$R_{10}$  係具有至少 5 個碳原子之脂肪族基團、或芳香族的、芳香族-脂肪族的、環脂族的、環脂族-脂肪族的、雜環的或雜環-脂肪族的基團，

且剩餘基團  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 及 $R_8$ 各獨立為其他氫；未經取代的或經游離的或烷基化的胺基、哌嗪基、六氫吡啶基、吡咯啶基或經嗎啉基取代的低碳數烷基；或低碳數烷醯基；三氟甲基；游離的、醚化的或酯化的羥基；游離的、烷基化的或醯化的胺基；或游離的或酯化的羧基，

或此具有至少一成鹽基團之化合物之鹽。

在美國專利申請案第5,521,184中、具體而言在其化合物請求項及操作實例之最終產物中一般性地且明確地揭示了式I化合物，特此將其標的物以引用的方式併入本申請案中。在式I化合物之上文定義中，該等基團及符號具有美國專利第5,521,184號中所提供之含義。較佳地，式I化合物為4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)苯基]-苯甲醯胺(伊馬替尼)。伊馬替尼亦可根據WO03/066613中所揭示方法進行製備。

就本發明而言，伊馬替尼較佳以其單甲磺酸鹽形式施用。伊馬替尼單甲磺酸鹽亦可根據美國專利第6,894,051號中之方法進行製備，特此將其標的物以引用的方式併入本文中。同樣包括相應的多晶形體，例如晶體變體，該專利中對其進行了揭示。

在上文所述之步驟(a)中，具體而言，一介於約200及約800毫克之間、例如400毫克之伊馬替尼單甲磺酸鹽係經口投與。伊馬替尼單甲磺酸鹽可呈美國專利第5,521,184號、第6,894,051號、第2005-0267125號或WO2006/121941中所闡述劑型投藥。

可用於本發明之其他適宜的Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑揭示於美國專利第2006-0142577號、WO2004/005281、WO2005/123719、WO2006/034833及WO2000/62778中。後面專利申請案揭示Dasatanib(BMS 354825)。在本發明一實施例中，Dasatanib係用作本文所述方法中之Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑。

在本文所述方法之步驟(b)中所需自CML患者採集一血樣可藉由業內當前標準方法實施。用於測定伊馬替尼及N-{5-[4-(哌嗪基-甲基)-苯甲醯胺基]-2-甲基苯基}-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶-胺之血漿谷底濃度C<sub>min</sub>之適宜方法由R. Bakhtiar R等人闡述於J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2002 Mar 5;768(2):325-40中。

## 實例

以下實例係說明性的，但並非對本文所揭示之本發明範圍加以限制。該等實例僅欲推薦實踐本發明之方法。在各實例中所用由醫藥組合物之重量百分比表示的成份數量於下文中給出。

### 實例1-波爾多研究之研究設計、統計學分析及結果

#### 患者

此研究中所包括之患者係處於慢性期或加速期CML中。在Bordeaux醫院中心之血液及血液病科(CHU de Bordeaux)中及在Institut Bergonié(地區癌症中心)中對其進行跟蹤觀察。對所有患者實施至少12個月的口服標準劑量甲磺酸伊馬替尼(即對於慢性期CML患者或加速期CML患者分別每

日一次400毫克或600毫克)治療。在研究人群中，介於2004年6月及2006年3月之間實施血樣採集，以便對介於伊馬替尼血漿谷底濃度與對治療之反應之間的聯繫進行測試。淘汰標準係：不到一年之前起始甲磺酸伊馬替尼療法、甲磺酸伊馬替尼療法之前或期間之急性轉化期、所實施血液採集超出谷底濃度時間範圍、對治療之依從性差、確定在Bcr-Abl之激酶結構域中存在基因突變。

### 對療法之反應的量化

利用習用的骨髓細胞分裂中期之細胞遺傳學分析法評定對甲磺酸伊馬替尼療法之細胞遺傳學反應。細胞遺傳學應答細胞定義為具有CCR，即在骨髓抽出物中至少25個處於分裂中期之細胞中有0%處於費城染色體陽性的分裂中期 (Colombat M, Fort MP, Chollet C 等人, Haematologica 2006;91:162-8.)。利用實時定量的反轉錄酶聚合酶鏈反應分析法來評定BCR-ABL轉錄物水平並對分子反應進行量化 (Colombat M, Fort MP, CholletC 等人, 參見上文)。簡言之，採集經EDTA抗凝的外周血來實施RNA萃取，隨後實施實時定量反轉錄酶聚合酶鏈反應。利用標準方法自患者外周血細胞萃取出全部RNA。根據近期經提議用於結果調和之建議對BCR-ABL轉錄物實施量化 (Hughes TP, Deininger M, Hochhaus A 等人, Blood 2006;108:28-37.)。因此，利用ABL基因作為基因對照給出結果並將其表示為BCR-ABL/ABL之百分比。藉由在40名慢性期CML患者中於任何治療前自所採集血液量測BCR-ABL/ABL之比率計

算出標準化基線。對於每個試樣，利用該基線來評價及評定BCR-ABL轉錄物減小。將MMR定義為經12個月之甲磺酸伊馬替尼療法後至少3 log之BCR-ABL轉錄程度之減小 (Hughes TP, Kaeda J, Branford S 等人，International Randomised Study of Interferon versus STI571 (IRIS) Study Group. N Engl J Med 2003;349:1423-32.)。

### 伊馬替尼血漿谷底濃度之量化

在介於最後投藥後21與27小時之間之穩態時採集用於伊馬替尼血漿定量之血樣。伊馬替尼血漿谷底濃度係使用與電噴離子化串列質譜結合的高效液相層析法進行測定 (Titier K, Picard S, Ducint D 等人，Ther Drug Monit 2005; 27:634-40. [Erratum, Ther Drug Monit 2005;27:810.])。甲磺酸伊馬替尼之純參照試樣及其內標(伊馬替尼-D8)係由Novartis友好捐助(Rueil-Malmaison, France)。自200微升血漿實施由液液萃取步驟組成之試樣製備過程。然後，將5微升萃取液注射至層析系統上。高效液相層析法單元由Masslynx® software 捐贈的Alliance® 2690分離模組 (Waters, Milford, MA, USA)組成。在反相柱(X-Terra® RP18, [100x2.1毫米, 5微米], Waters)上用梯度乙腈甲酸鹽緩衝液對伊馬替尼及伊馬替尼-D8實施分離。合計運行時間分析係以0.3毫升每分鐘之流率進行6分鐘。使用串列質譜(QuattroMicro®, Waters, Milford MA, USA)利用陽離子模式下的電噴離子化介面實施伊馬替尼定量。對於伊馬

替尼及其內標將錐體電壓設定為40伏，對於該兩種化合物將碰撞能設定為30電子伏。在多反應監測轉變中對伊馬替尼及伊馬替尼-D8實施檢測。為定量化伊馬替尼，相對於  $m/z$  502.2  $\rightarrow$  394.1 反應(內標)量測對應於  $m/z$  494.2  $\rightarrow$  394.1 反應(伊馬替尼)之峰面積。藉由第二特定多重反應監測轉變對伊馬替尼鑒定加以證實： $m/z$  494.2  $\rightarrow$  217.2。

### 統計分析

關於數量變數，當適宜時利用 Student 檢驗法或魏克森 (Wilcoxon) 等級檢驗法對介於兩群組之間的平均數實施比較。當存在兩個以上群組時，使用變量分析法或克-瓦二氏 (Kruskal-Wallis) 檢驗法。關於數量變數，當適宜時利用  $\chi^2$  檢驗法或費雪 (Fisher) 精確檢驗法實施比例比較。在穩態下，伊馬替尼血漿谷底濃度之差異性係藉由以下參數表示：平均血漿谷底濃度、標準偏差 (SD)、變異係數、中值、第一及第三四分位數、最大及最小量測的血漿谷底濃度。

先後對於 CCR 及 MMR，關於其伊馬替尼平均血漿谷底濃度對應答者群組及未應答患者群組實施比較。對介於 MMR 與以下變數之間的可能聯繫進行研究：定量特徵，例如年齡及 Sokal 評分；及定性特徵，例如性別、Sokal 風險組、在甲磺酸伊馬替尼療法之起始時的加速期 CML、甲磺酸伊馬替尼治療開始前干擾素之投與、甲磺酸伊馬替尼之日劑量水平。對介於 BCR-ABL 轉錄程度與自甲磺酸伊馬

替尼治療開始之日期至分子分析之日期之階段時間之間的所有關係進行評價。

利用多變量對數回歸模型(在年齡及性別上經調整)實施ROC曲線分析，以便評估伊馬替尼血漿谷底濃度對於MMR之辨別潛力，及鑑定最佳靈敏度及特異性之血漿閾值。將結果表示為經調整之勝算比(odds ratio)；95%信賴區間；沃爾德(Wald)檢驗之P值。

對於統計檢驗，報告雙側P值( $P < 0.05$ 表明顯著性)。所有分析皆利用SAS軟體(9.1版，Cary, NC, USA)實施。

#### 研究所包括的患者

在該研究中考慮使用95名CML患者。因發現處於急性轉化期而排除一名患者。因不適當的血液採集(即超出了伊馬替尼谷底濃度測定時限實施的採集)而排除了24名患者。因經確認對伊馬替尼療法具有弱依從性而排除了一名患者：此患者不能發生血液學反應及具有低於10奈克/毫升之血漿濃度。因在Bcr-Abl之激酶結構域中鑒定出G250E突變而排除了一名患者。最終，研究包括68名CML患者。分別每日一次用400毫克及600毫克伊馬替尼對15名患者及18患者進行治療。

#### 患者中伊馬替尼血漿谷底濃度之差異性

在表1.1中顯示甲磺酸伊馬替尼之各每日給藥方案(毫克400毫克及600毫克)之伊馬替尼血漿谷底濃度差異。該等伊馬替尼濃度具有自181至2947奈克/毫升之高可變性，此

證實了先前所闡述介於受試者間針對給定日劑量之伊馬替尼血漿谷底濃度之高度差異性(Peng B, Hayes M, Resta D 等人, J Clin Oncol 2004;22:935-42.)。

表 1.1 患者 (n=68)\* 間伊馬替尼血漿谷底濃度之差異性。

| 日劑量水平 | 圍繞平均數之離散度 |      |      | 中值   | Q 25 † | Q 75 ‡ | 最小數 | 最大數  |
|-------|-----------|------|------|------|--------|--------|-----|------|
|       | 平均值       | SD § | CV † |      |        |        |     |      |
| 400毫克 | 1058      | 557  | 52.6 | 997  | 722    | 1285   | 181 | 2947 |
| 600毫克 | 1444      | 710  | 49.2 | 1315 | 902    | 1629   | 603 | 2922 |

\*伊馬替尼血漿谷底濃度之變化參數以奈克/毫升表示並針對甲磺酸伊馬替尼之各每日給藥方案(400毫克(50名患者)及600毫克(18名患者))進行報告。該等數據係由該研究之68名CML患者於穩態下實施的血樣採集分析(利用與電噴-離子化串聯(tandem)質譜偶合的高效液相層析法)產生。

† Q 25係第一個四分位數。

‡ Q 75係第三個四分位數。

§ SD係標準偏差。

† CV係以百分比表示的變異係數。

#### 根據對伊馬替尼反應的患者特徵

在研究所包括的68名CML患者中，經至少一年治療後有56人達成了CCR。在具有CCR之患者(56名患者)及不具有CCR之患者(12名患者)中，平均( $\pm$ SD)伊馬替尼血漿谷底濃度分別為 $1123.3 \pm 616.6$ 奈克/毫升及 $694.2 \pm 556.0$ 奈克/毫升( $P=0.02$ )。關於分子反應，表1.2中總結了68名CML患者之主要特徵，分類為具有MMR或不具有MMR患者。平均伊

馬替尼血漿谷底濃度在具有MMR之群組(1452.1±649.1奈克/毫升)顯著高於不具有MMR之群組(869.3±427.5奈克/毫升, P<0.001)。甲磺酸伊馬替尼每日劑量在具有或不具有MMR之患者之間未發現顯著差異。此外,對伊馬替尼之MMR與下述特徵不相關:臨床數據(年齡,性別)、在甲磺酸伊馬替尼療法開始時的加速期CML、在甲磺酸伊馬替尼治療前投與干擾素。此外,對治療之MMR在統計學上與甲磺酸伊馬替尼療法開始與分子分析之間所經過的時間不相關:在具有及不具有MMR之群組中平均(±SD)值分別為986.5±427天及966.5±560天(P=0.87)。四組患者根據分子分析之日期比較(利用克-瓦二氏(Kruskal-Wallis)檢驗法):在甲磺酸伊馬替尼治療開始之560天內(16名患者)、在甲磺酸伊馬替尼治療開始後之560與900天之間(18名患者)、在甲磺酸伊馬替尼治療開始後900與1325天之間(17名患者)、在甲磺酸伊馬替尼治療開始後超過1325天(17名患者)。該試驗顯示,BCR-ABL轉錄程度於四個群組之間無顯著差異(P=0.48)。因此,在此研究中分子反應率無時間依賴性。

表 1.2 根據對伊馬替尼療法之分子反應的患者特徵。

| 特徵           | 不具有MMR * |               | 具有MMR |                | P 值 †  |
|--------------|----------|---------------|-------|----------------|--------|
|              | 數目 ‡     | 數據 §          | 數目    | 數據             |        |
| 定量特點         |          |               |       |                |        |
| 伊馬替尼血漿谷底濃度 † | 34       | 869.3 ± 427.5 | 34    | 1452.1 ± 649.1 | <0.001 |
| 年齡           | 34       | 50.7 ± 13.6   | 34    | 51.7 ± 13.7    | 0.76   |
| Sokal 評分     | 32       | 0.9 ± 0.4     | 33    | 1.0 ± 0.4      | 0.33   |

## 定性特點

|                |    |      |    |      |      |
|----------------|----|------|----|------|------|
| 性別             |    |      |    |      | 0.09 |
| 男性             | 24 | 70.6 | 17 | 50.0 |      |
| 女性             | 10 | 29.4 | 17 | 50.0 |      |
| Sokal風險組       |    |      |    |      | 0.69 |
| < 0.8          | 15 | 44.1 | 14 | 41.2 |      |
| [ 0.8-1.2 ]    | 12 | 35.3 | 11 | 32.4 |      |
| > 1.2          | 5  | 14.7 | 8  | 23.5 |      |
| 加速期CML         |    |      |    |      | 0.58 |
| 否              | 26 | 76.5 | 24 | 70.6 |      |
| 是              | 8  | 23.5 | 10 | 29.4 |      |
| 在投與伊馬替尼之前投與干擾素 |    |      |    |      | 0.62 |
| 否              | 15 | 44.1 | 13 | 38.2 |      |
| 是              | 19 | 55.9 | 21 | 61.8 |      |
| 每日伊馬替尼劑量       |    |      |    |      | 1.00 |
| 400毫克          | 25 | 73.5 | 25 | 73.5 |      |
| 600毫克          | 9  | 26.5 | 9  | 26.5 |      |

\*MMR指主要分子反應(3 log BCR-ABL轉錄程度之減小)。  
將68名CML患者之主要特徵劃分成具有MMR之自彼等及不具有MMR之彼等。

† 利用針對定量變數之Student檢驗法及針對定量變數之 $\chi^2$ 檢驗法對P值進行評定。

‡ 數目係患者數。

§ 數據係定量特點之平均值(±標準偏差)。數據係定性特點之百分比。

| 以奈克/毫升表示伊馬替尼血漿谷底濃度。

### 主要分子反應之伊馬替尼血漿谷底閾值

濃度-效應ROC曲線分析測試伊馬替尼血漿谷底濃度對於MMR之辨別潛力(圖1)。對於後者,ROC曲線下方的面

積為0.775，其中最佳靈敏度(76.5%)及特異性(70.6%)位於1002奈克伊馬替尼/毫升之血漿閾值處。此1002奈克/毫升之閾值與MMR之存在顯著相關(經調整之勝算比，7.83；95%信賴區間，2.58至23.76； $P < 0.001$ )。伊馬替尼血漿谷底濃度之盒狀圖顯示對於具有MMR之患者(34名患者，中值=1350.2奈克/毫升)及不具有MMR之彼等(34名患者，中值=885.5奈克/毫升)圍繞中值之離散度(圖2)。在具有MMR之群組中，34名患者中有26名患者(76.5%)具有超過1002奈克/毫升閾值之伊馬替尼血漿谷底濃度，且無患者具有低於493.6奈克/毫升(1微莫耳/升)之伊馬替尼血漿谷底濃度，其係最初所闡述的導致活體外BCR-ABL陽性細胞死亡所需之目標濃度。在不具有MMR之群組中，在34名患者中有24名患者(70.6%)具有低於1002奈克/毫升閾值之伊馬替尼血漿谷底濃度，且有7名患者(20.6%)具有低於493.6奈克/毫升之伊馬替尼血漿谷底濃度(1微莫耳/升)。

## 實例2-對IRIS研究數據之分析

在此研究中，在治療第一個月後(第29天)於穩態下的伊馬替尼血漿谷底濃度據證明係顯著的針對CML患者長期臨床反應之預後共變。

伊馬替尼暴露之差異性具有臨床含意。CCR之達成係一CML中臨床益處之有效替代及一初始抗白血病功效之適宜判定標準。達CCR及在CCR患者中達MMR之時間在具有分組於四分位數中的不同伊馬替尼血漿暴露之患者之間顯著不同( $p < 0.025$ )。經過一年達成CCR之患者在一個月後具有

伊馬替尼之穩態濃度，其高於未達CCR之彼等。在於該研究期間成了CCR之患者中總 $C_{min}$ 值在統計學上顯著較高(平均1009奈克/毫升對812奈克/毫升)。置此，保持伊馬替尼谷底濃度處於或高於1000奈克/毫升可能對於CCR具有重要性。此結論與在實例1中所發現的約100奈克/毫升之閾值相一致。

在此分析中，在第一及繼後月份期間，我們假定患者堅持接受伊馬替尼療法。然而，儘管患者提交了此試驗期間之服藥記錄，但此仍係未知變數。儘管堅持接受療法對於藥代動力學分析之準確性及有效性而言係關鍵決定因素，但合理的是，假定在此經良好監測的臨床研究中伊馬替尼及CGP74588之血漿濃度在第29天時處於穩態。參加此研究之患者係最近經診斷患有危及生命之疾病且處於治療初期，即一當存在接受日劑量之伊馬替尼(一經相當良好耐受之藥物)之強烈動機的時間點。對於大多數患者而言在此研究中不太可能存在高程度的未堅持使用伊馬替尼之情況。在參加伊馬替尼治療組之553名患者中，將近20%患者因臨床原因而具有一至600-800毫克每日劑量之劑量升級，至劑量升級之中值時間係22個月(數據未示出)。未堅持使用伊馬替尼之情況在CML患者中已進行了記錄，且可能影響了臨床反應及介於臨床反應與PK最小暴露。之間的相關性。

我們觀察到了介於MMR率與伊馬替尼暴露之間之相關性。估計MMR率在具有低伊馬替尼濃度之患者中顯著較

低；在所有患者中估計僅有25%具有小於647奈克/毫升伊馬替尼濃度者在1年時達成MMR，然而40%具有較高伊馬替尼濃度之患者在1年內達成了該反應。經4年後，與80%之處於Q4中之患者(且72%之患者處於四分位數間(IQ)範圍內)相比較，估計53%處於Q1中之患者達成了MMR(儘管係低穩態(第29天)伊馬替尼水平)。MMR係長期有效性及存活率之預兆。缺少MMR之患者具有增大的疾病增進速率。因此，針對具有低伊馬替尼穩態濃度之患者進行早期劑量調整可改善長期有效性。

除CCR及MMR反應率外，伊馬替尼PK谷底濃度顯示稍微與無事件存活率相關，然而未達成統計學顯著性差異。無事件存活率係一複雜的事件，其可能會與諸如其他治療之可及性、在治療期後期內之患者內劑量升級等許多不同因素混淆。然而，具有低伊馬替尼谷底濃度之患者往往具有一較具有較高伊馬替尼濃度之患者差的EFS。如所預期，伊馬替尼暴露係與停藥率相關。與處於中四分位數及上四分位數之患者相比較，處於下四分位數中之患者具有最高停藥率。令人感興趣的是，停藥原因之一係關於不能令人滿意之療效，其與來自介於臨床反應(CCR或MMR)與伊馬替尼四分位數濃度間之相關分析的發現相一致。

本報告闡述伊馬替尼在穩態下之濃度。對於主要活性代謝物CGP74588觀察到了類似結果。然而，考慮該代謝物對伊馬替尼暴露相對較小之影響(20%)，血漿中母體藥物之量測代表生物活性之主要活性組份。若(例如)藉由CYP

誘導物或抑制劑改變了伊馬替尼之代謝物，則可能需要對伊馬替尼及代謝物兩者皆進行量測。

總之，用標準400毫克劑量經首月治療後所量測的伊馬替尼穩態血漿暴露與長期細胞遺傳學反應及分子反應相關聯。考慮到該暴露之大的個體間差異性，包括年齡、性別、及體形大小在內之患者統計情況對於伊馬替尼血漿暴露具有極微小的影響。在慢性期CML患者中保持血漿谷底濃度處於或高於約1000奈克/毫升之平均群體濃度可能對於CCR及MMR反應、無事件存活率、及令人滿意的治療效果具有重要意義。任何可能影響伊馬替尼暴露之因素(例如藥物吸收、代謝、及指定藥物間之相互作用)皆可能藉以影響達成最大治療益處之能力。關於治療期間伊馬替尼血液暴露之信息具有擔當一有價值工具之可能性並有益於先期性確效。

#### 方法

將該分析中所包括之患者列入IRIS試驗，並隨機對其指定以400毫克/天用伊馬替尼開始治療。該研究設計及隨機使用伊馬替尼之全部553名患者的特徵(包括年齡、性別、體重、體表面積)以及結論以前已有闡述(O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA等人，N Eng J Med. 2003;348:994-1004.)。

在該研究群體中CCR之比率(定義為在至少20個經檢測細胞中有0% Ph+分裂中期細胞)及在先前達成了CCR之受試者中之主要分子反應(MMR，定義為 $\geq 3 \log$  BCR-

ABL/BCR 比率自一標準化基線之減小)以前已有報告 (O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA 等人, 參見上文)。

此實例集中關注彼等具有可用PK量測之351名患者。對無事件存活率(EFS)實施長達5年之評價, 並自參加該臨床試驗起對其進行量測直至發生任一下述事件: 因任何原因之死亡、失去MMR、失去完全血液學反應、或進展至加速期或發作期。對活著的患者實施存活最終隨訪之檢查。對CCR實施長達5年的評價。在治療起始後僅對MMR之達成實施了24個月的分析, 此乃因在該時間點之後僅得到有限數據。關於交換至其他治療組、不良事件、不滿意之療效、及其他原因(包括過程異常、不再需要研究藥物(BMT)、違反協議、受試者反悔、錯過回訪、及死亡)對於經五年治療後對患者之安排(具有可用PK信息)及停止原因進行了製表。

#### 藥代動力學試樣分析

在第2天伊馬替尼給藥前(即首次服藥後24小時)採集血漿試樣並在第29天(穩態谷底濃度)再次採集。藉由液相層析法及串連質譜法(LC/MS/MS)對伊馬替尼及CGP74588之血漿濃度進行測定。對於伊馬替尼及CGP74588之定量的限制係5奈克/毫升; 該分析完全有效(Bakhtiar R, Lohne J, Ramos L, Khemani L, Hayes M, Tse F; J Chromatog B Anal Technol Biomed Life Sci. 2002;768:325-40.)。在較低之定量限制下準確性及精確性係 $104\% \pm 6\%$ 而超過4-10,000奈克/毫升之整個濃度範圍時係 $99\% \pm 5\%$ 至 $108\% \pm 5\%$ 。

## 數據分析

對在首次劑量後且在穩態下伊馬替尼及其代謝物之谷底血漿濃度( $C_{min}$ 值)進行分析並回顧性地利用臨床反應(包括CCR及MMR)以及經2及5年治療後之患者安排實施相關分析。對PK谷底濃度與年齡、性別、體重及體表面積之相關性進行評定。將第2天及第29天之伊馬替尼及CGP74588血漿谷底濃度分組至四個四分位數中。下四分位數(Q1)包括具有最低觀測濃度值之25%之患者的數據，然而四分位數Q2及Q3分別在中值濃度下方及上方擴展25%。上四分位數(Q4)包括具有最高濃度值之25%的患者。針對所有分析將中間50%之數據(即排除Q1及Q4)合併，並共同稱為中間四分位數(IQ)。視情況使用此三個群組(Q1、IQ及Q4)進行分層。利用乘積極限法(Kaplan-Meier method)對細胞遺傳學反應及分子反應率進行估計，並用對數秩檢驗法對該等層探究性的加以比較。藉由斯皮爾曼(Spearman)秩相關係數對介於谷底濃度與統計變異值之間的相關性進行評價。

## 結果

### 人口統計及伊馬替尼及其代謝產物之血漿谷底濃度

統計數據係自總共351名患者(221名男性及130名女性)獲得。男性患者平均體重為 $85.9 \pm 16.8$ (SD)公斤(中值，83.6，及範圍，52.9至163.3)，女性患者體重為 $72.4 \pm 18.1$ 公斤(中值，68.9，及範圍，40.0至133.0)。男性患者體表面積(BSA)為 $2.0 \pm 0.2$ 米<sup>2</sup>(中值，2.0，及範圍，1.53至2.8)，女性患者體重為 $1.8 \pm 0.2$ 米<sup>2</sup>(中值，1.75，及範圍，1.35至

2.54)。該群體之中值年齡為50歲(範圍，18至70歲)。在PK次級研究中具有可評價試樣之351名患者中，238名患者堅持研究(67.8%)、10名患者進行了交叉(2.8%)、113名患者(32.2%)因下述原因中斷了伊馬替尼研究：不滿意的療效(n=51, 14.5%)；不良事件(n=15, 4.3%)；死亡(n=6, 1.7%)；骨髓移植(n=11, 3.1%)；反悔(n=15, 4.3%)；或其他原因，例如過程異常、違反協議、錯過回訪、或管理問題(n=15, 4.3%)。

經第1首次400毫克劑量後，伊馬替尼及CGP74588之24小時谷底濃度分別係 $517.7 \pm 369.6$ 奈克/毫升及 $82.7 \pm 47.4$ 奈克/毫升。在第29天時，伊馬替尼及CGP74588之谷底濃度分別係 $979.0 \pm 529.6$ 奈克/毫升及 $241.9 \pm 105.5$ 奈克/毫升；代謝物與母體藥物濃度比係 $0.268 \pm 0.085$  (n=351)。基於同一受試者第2天及第29天之谷底濃度，與穩態之累積比據估計對於伊馬替尼係 $2.21 \pm 1.15$ 及對於CGP74588係 $3.38 \pm 1.54$ 。表4中顯示穩態伊馬替尼谷底濃度之分佈。有19名患者具有在用於分析之第4四分位數中所包括的 $>2000$ 奈克/毫升之第29天谷底濃度。

女性患者中伊馬替尼血漿谷底濃度稍微高於男性患者(分別為 $1078 \pm 514.5$ 奈克/毫升對 $921 \pm 530.8$ 奈克/毫升，且差異為17.2%)，其原因可能係介於性別間的體重差異(18.7%)。代謝物CGP74588之血漿谷底濃度遵照一相似模式，然而代謝物/母體藥物比在男性患者及女性患者中相同。如圖5中所示在伊馬替尼之穩態谷底濃度與體重( $r^2=$

0.015)及BSA ( $r^2=0.038$ )兩者之間具有弱相關性。假定介於體重及谷底濃度之間存在一簡單的線性關係，一自40公斤至120公斤之體重增加將導致一估計的約280奈克/毫升之谷底濃度減小。在谷底濃度(或代謝物/母體藥物比)與患者年齡( $r^2=0.02$ )之間亦存在弱相關性。再次做一簡單化的線性關係假設，當年齡自20歲增加至70歲時伊馬替尼谷值水平增加295奈克/毫升。然而，由於個體間存在大的血漿谷底濃度差異性，年齡、性別、及BW或BSA對伊馬替尼最小暴露之該等影響往往不具有臨床顯著性。

#### PK暴露與臨床反應之相關性

表2.1列示了由四分位數分組之伊馬替尼、CGP74588之穩態谷底濃度及其比率。將Q2及Q3中之谷底暴露合併為IQ以代表該群體之中間50%。圖6(上版面)顯示第5年時的CCR反應率在不同的伊馬替尼谷底濃度四分位數之間顯著不同( $p=0.0125$ )。該差異主要歸因於在Q1組中存在一較低的CCR率( $p=0.005$ ，Q1組對其他組)。關於穩態血漿暴露濃度，對於第2年時的MMR率觀察到了同樣的傾向。Q1組中患者具有較其他合併組低之MMR率，然而在三個單獨四分位數組之間未達成統計學顯著差異( $p=0.08$ )。在最終達成了CCR之患者中伊馬替尼谷底暴露顯著高於彼等未達成CCR之患者，分別係 $1009\pm544$ 奈克/毫升對 $812\pm409$ 奈克/毫升( $p=0.01$  圖7)。在彼等MMR反應者與非MMR反應者之間未觀察到PK暴露之顯著差異。實施至多24個月的MMR率之統計學分析，乃因之後僅得到有限數據。

關於伊馬替尼谷底濃度在無事件存活率(EFS)中顯示存在一種傾向，在Q1組中存在一較其他四分位數相對更弱的EFS。然而，利用現有數據未達成統計學顯著差異(圖8)。在患者安排(或中斷)與PK谷底濃度之間觀察到了相似的相關性傾向(表2.3)。經2年治療後，與IQ及Q4組中之84.3%及89.5相比較，正在進行之患者的數目在Q1組中較低，75.9%。經5年治療後，正在進行之患者的數目對於Q1、IQ、及Q4分別為58.6%、72.5%、及76.7%。中斷之主要原因似乎與不滿意的療效有關，經2年治療後在Q1、IQ、及Q4中分別為10.3%、6.2%、及4.7%，經5年治療後分別為18.4%、14.6%、及8.1%。經2或4年治療後，與不良事件相關之中斷或與死亡相關之中斷率在不同四分位數組之間係相似的。與在Q1組及IQ組中分別係4.6%及3.4%相比較，在Q4組中不存在交換至其他治療組(干擾素組)之患者。交換大部分發生於開始治療後第一年或第二年中。

臨床反應(CCR、MMR或存活率)或患者安排亦與代謝物CGP74588之谷底濃度相關，乃因母體藥物與代謝物濃度係高度相關的(0.76，斯皮爾曼相關係數)。接受第一次劑量後谷底血漿濃度亦顯示與CCR及MMR反應之相關性，但顯示具有較穩態谷底濃度更小的預測性。

表 2.1 按照四分位數伊馬替尼及 CGP74588 之穩態谷底濃度  
(平均(±SD) [範圍])

| 第29天數據          | 全部<br>N=351                  | 四分位數1<br>N=87                 | 四分位數2及3<br>N=178              | 四分位數4<br>N=86                 |
|-----------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 伊馬替尼(奈克/毫升)     | 979 (±529.6)<br>[153, 3910]  | 490 (±119.7)<br>[153, 644]    | 889 (±148.2)<br>[647, 1170]   | 1661 (±602.0)<br>[1180, 3910] |
| CGP74588(奈克/毫升) | 242 (±105.5)<br>[50.2, 841]  | 153 (±48.5)<br>[50.2, 322]    | 236 (±65.8)<br>[105, 455]     | 343 (±126.1)<br>[160, 841]    |
| CGP74588/伊馬替尼   | 0.27(±0.085)<br>[0.11, 0.84] | 0.32 (±0.106)<br>[0.15, 0.84] | 0.27 (±0.068)<br>[0.11, 0.51] | 0.21 (±0.052)<br>[0.13, 0.36] |

表 2.2 不同穩態伊馬替尼谷底濃度四分位數的 CCR 及  
MMR 率 (%)

| 結果                     | 四分位數1<br>(n=87)  | 四分位數2及3<br>(n=178) | 四分位數4<br>(n=86)  |
|------------------------|------------------|--------------------|------------------|
| CCR (%[95% CI])        |                  |                    |                  |
| 1年                     | 59 [48, 70]*     | 71 [64, 78]        | 73 [63, 83]      |
| 2年                     | 73 [63, 83]      | 80 [73, 86]        | 84 [75, 92]      |
| 4年                     | 81 [71, 91]      | 87 [81, 93]        | 89 [82, 96]      |
| MMR (%) 在具有CCR之患者中     |                  |                    |                  |
| 1年                     | 43 [28, 59]      | 56 [47, 66]        | 55 [41, 68]      |
| 2年                     | 63 [49, 78]      | 78 [69, 86]        | 86 [76, 96]      |
| 4年                     | 65 [50, 80]      | 83 [75, 91]        | 90 [81, 100]     |
| 至CCR之時間<br>(月[95% CI]) | 8.3 [2.7, 56.9]  | 5.7 [2.7, 50.4]    | 5.6 [2.8, 55.3]  |
| 至MMR之時間 在具有CCR之患者中(月)  | 16.7 [2.8, 59.0] | 11.5 [2.7, 59.0]   | 12.2 [2.8, 52.4] |

表 2.3 基於穩態伊馬替尼谷底濃度分組的經 2 及 5 年治療後  
之患者安排

| 結果         | 四分位數1<br>(n=87)<br>n (%) | 四分位數2 and 3<br>(n=178)<br>n (%) | 四分位數4<br>(n=86)<br>n (%) |
|------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| 經2年後之安排    |                          |                                 |                          |
| 正在進行之患者的數目 | 66 (75.9)                | 150 (84.3)                      | 77 (89.5)                |
| 交換至其他治療組   | 4 (4.6)                  | 6 (3.4)                         | 0 (0)                    |
| 中斷治療       |                          |                                 |                          |
| 1. 不滿意效果   | 9 (10.3)                 | 11 (6.2)                        | 4 (4.7)                  |
| 2. 不良事件    | 3 (3.4)                  | 5 (2.8)                         | 2 (2.3)                  |

|                |           |            |           |
|----------------|-----------|------------|-----------|
| 3. 死亡          | 0         | 3 (1.7)    | 1 (1.2)   |
| 4. 其他*         | 9 (10.3)  | 9 (5.1)    | 2 (2.3)   |
| <b>經5年後之安排</b> |           |            |           |
| 正在進行之患者的數目     | 51 (58.6) | 129 (72.5) | 66 (76.7) |
| 交換至其他治療組       | 4 (4.6)   | 6 (3.4)    | 0 (0)     |
| <b>中斷治療</b>    |           |            |           |
| 1. 不滿意效果       | 16 (18.4) | 26 (14.6)  | 7 (8.1)   |
| 2. 不良事件        | 4 (4.6)   | 5 (2.8)    | 6 (7.0)   |
| 3. 死亡          | 1 (1.1)   | 4 (2.2)    | 1 (1.2)   |
| 4. 其他*         | 15 (17.2) | 14 (7.9)   | 6 (7.0)   |

\*其他包括：程序異常、不再需要研究藥物(BMT)、違反協議、患者反悔、錯過隨訪、管理問題。

### 【圖式簡單說明】

圖1 ROC曲線分析。實施受試者操作特徵(ROC)曲線分析，以便評估伊馬替尼血漿谷底濃度對於MMR之辨別潛力及鑑定最佳靈敏度及特異性之血漿閾值。ROC曲線下方的面積(AUC)為0.775，其中最佳靈敏度(76.5%)及特異性(70.6%)位於1002奈克/毫升之血漿閾值處。此1002奈克/毫升之閾值與MMR之存在顯著相關(經調整之勝算比(odds ratio)，7.83；95%信賴區間，2.58至23.76； $P < 0.001$ )。

圖2盒狀測繪圖。MMR指主要分子反應(3 log BCR-ABL轉錄程度之減小)。該圖顯示對於具有MMR之患者(34名患者，中值=1350.2奈克/毫升)及不具有MMR之彼等(34名患者，中值=885.5奈克/毫升)圍繞中值之離散度。穿過各盒之線為中值。底邊緣係第一四分位數且頂邊緣係第三四分位數。誤差線代表最小及最大值。較低線顯示493.6奈克/毫升(1微莫耳/升)目標濃度，係導致活體外BCR-ABL陽性細胞死亡所需要的濃度。較高線顯示針對CML治療中伊馬

替尼谷底濃度之1002奈克/毫升有效血漿閾值。

圖3顯示在皆獲得了相同日劑量之400毫克甲磺酸伊馬替尼之患者中於IRIS研究中所觀察到的伊馬替尼C<sub>min</sub>濃度之差異性。

圖4顯示以每天400毫克在第29天時伊馬替尼谷底濃度之分佈(n=351)。

圖5顯示伊馬替尼谷底濃度與體重(BW)或體表面積(BSA)之關係。

圖6顯示CCR或MMR與伊馬替尼谷底濃度之關係(第29天)。

圖7顯示與達成了CCR之CML-CP患者中及未達成CCR之CML-CP患者對應的血漿谷底濃度。各盒之頂壁及底壁代表第75百分位數及第25百分位數。該盒上方及下方的觸鬚線(誤差線)指示第90及第10百分位數，且點代表第95及第5百分位數。

圖8繪示基於伊馬替尼PK谷底濃度四分位數分組的無事件存活率(EFS)。最低線繪示Q1組，Q2-Q3組對應於位於中間之線而最高線代表Q4組。

## 五、中文發明摘要：

本發明提供一種治療人類患者群體中費城陽性(Ph+)白血病(例如費城染色體陽性急性淋巴母細胞性白血病(Ph+ALL)或慢性骨髓性白血病(CML))之方法，該方法包括下述步驟：

- (a) 向患有Ph+白血病之人類患者投與預定固定量之Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑(例如伊馬替尼(Imatinib))或其醫藥上可接受之鹽，
- (b) 自該等患者採集至少一份血樣，
- (c) 測定Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑或其代謝物之血漿谷底濃度(trough level)(Cmin)以及MMR率，
- (d) 評估血漿谷底濃度對於MMR之辨別潛力及鑑定最佳靈敏度及特異性之Cmin閾值(threshold)，及
- (e) 以一種在各單個患者中達成之Cmin等於或高於步驟(d)中所獲得的Cmin閾值之方式調整施用於該患者群體之個體患者及視情況將來患Ph+白血病之患者的Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥上可接受之鹽的劑量。

## 六、英文發明摘要：

The present invention provides a method of treating Philadelphia positive (Ph+) leukemia, such as Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) or chronic myeloid leukemia (CML), in a human patient population comprising the steps of

- (a) administering a predetermined fixed amount of a Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor, such as Imatinib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof to human patients suffering from a Ph+leukemia,
- (b) collecting at least one blood sample from said patients,
- (c) determining the plasma trough level (Cmin) of the Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor or of a metabolite thereof as well as the MMR rates,
- (d) assessing a discrimination potential of trough plasma concentrations for MMR and identifying a Cmin threshold for optimal sensitivity and specificity and
- (e) adjusting the dose of the inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase or a pharmaceutically acceptable salt thereof applied to the individual patients from said patient population and, optionally, future patients suffering from a Ph+leukemia in a manner that a Cmin is achieved in each single patient equal to or higher than the Cmin threshold obtained under step (d).

十一、圖式：

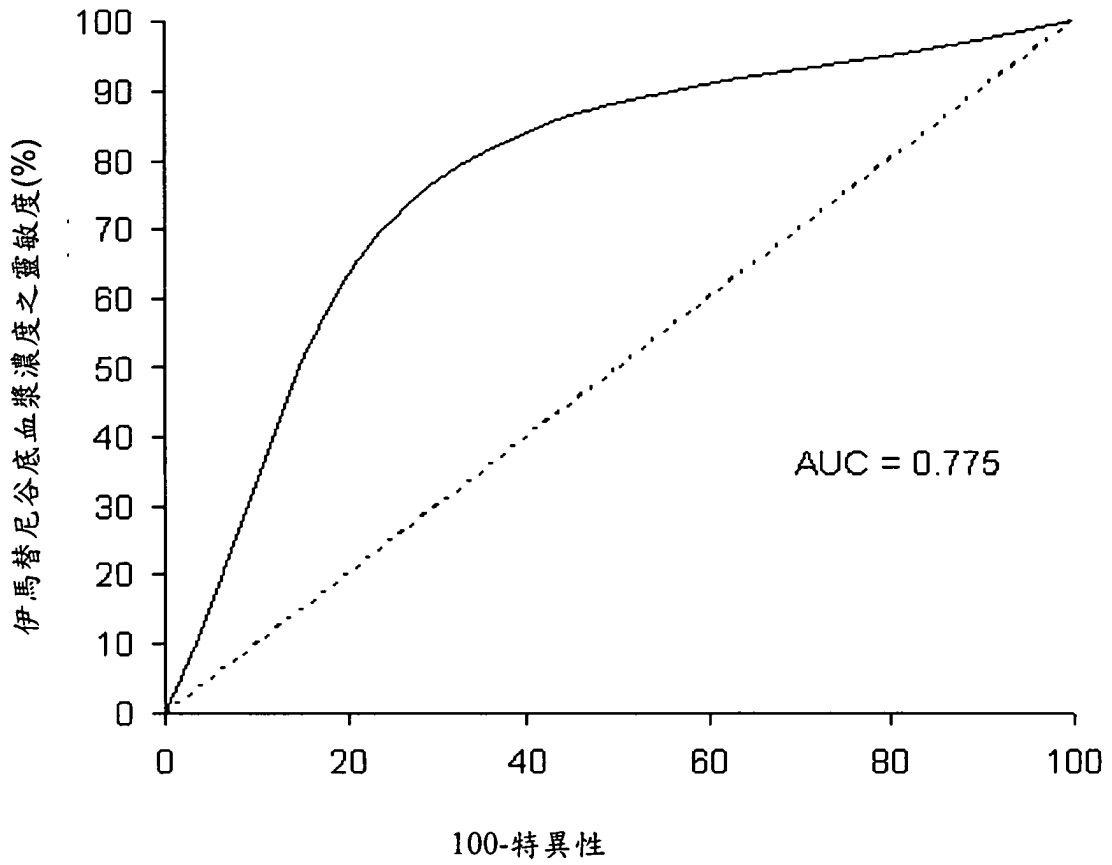


圖1

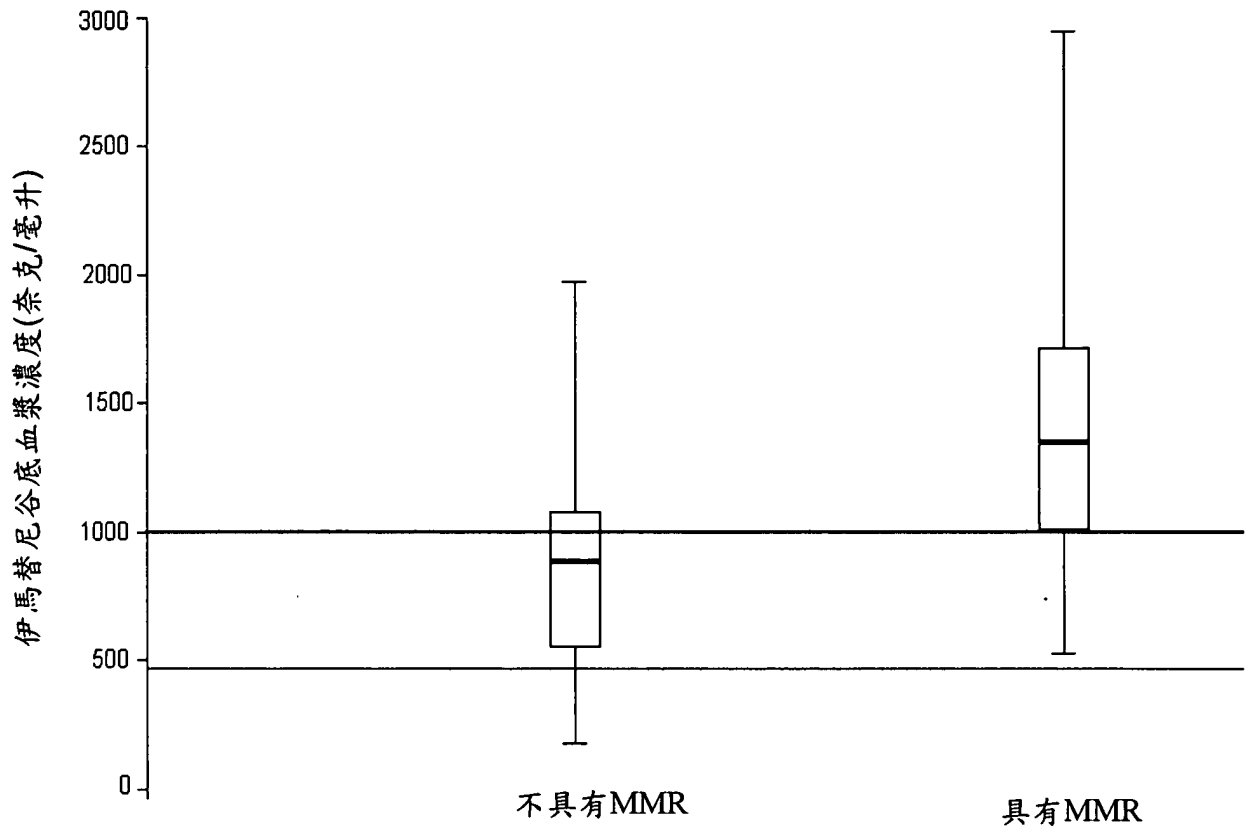


圖2

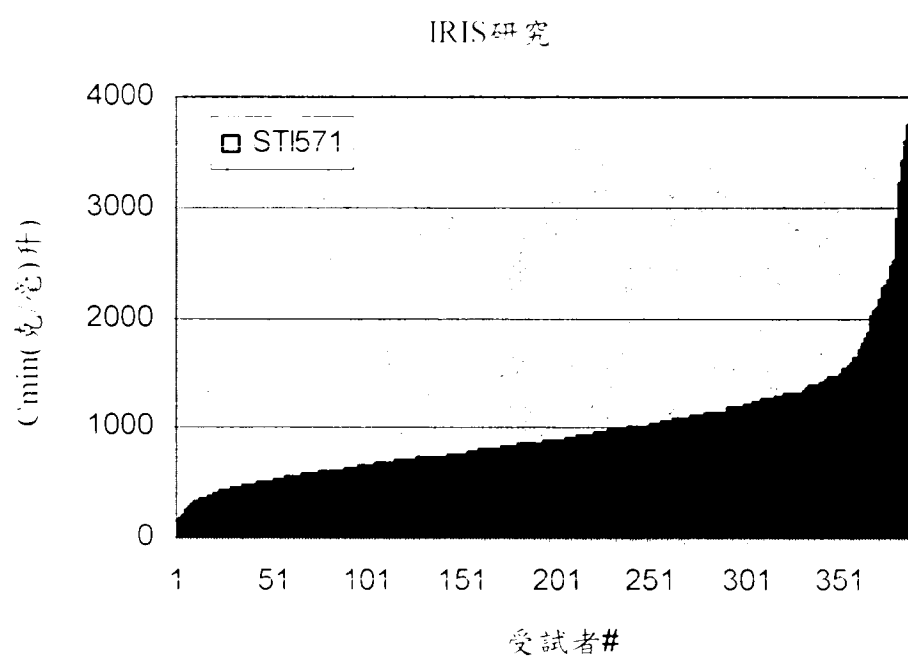


圖3

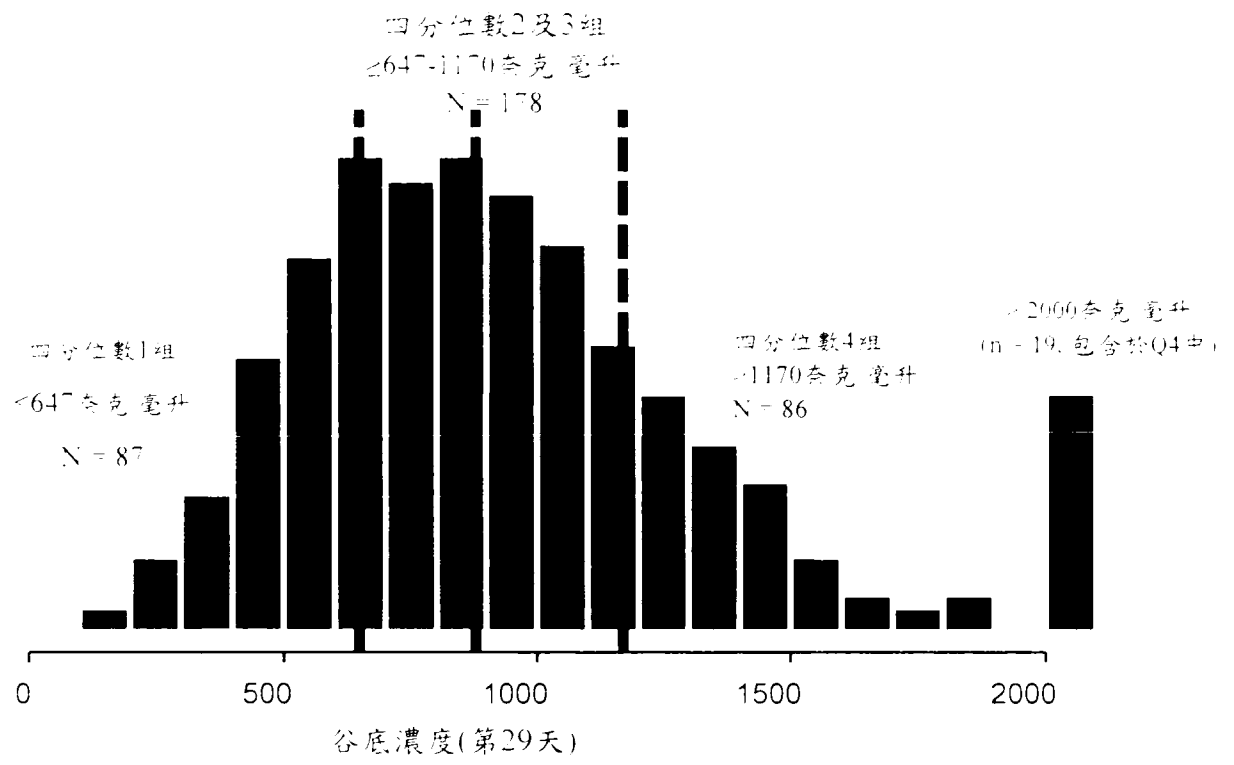


圖4

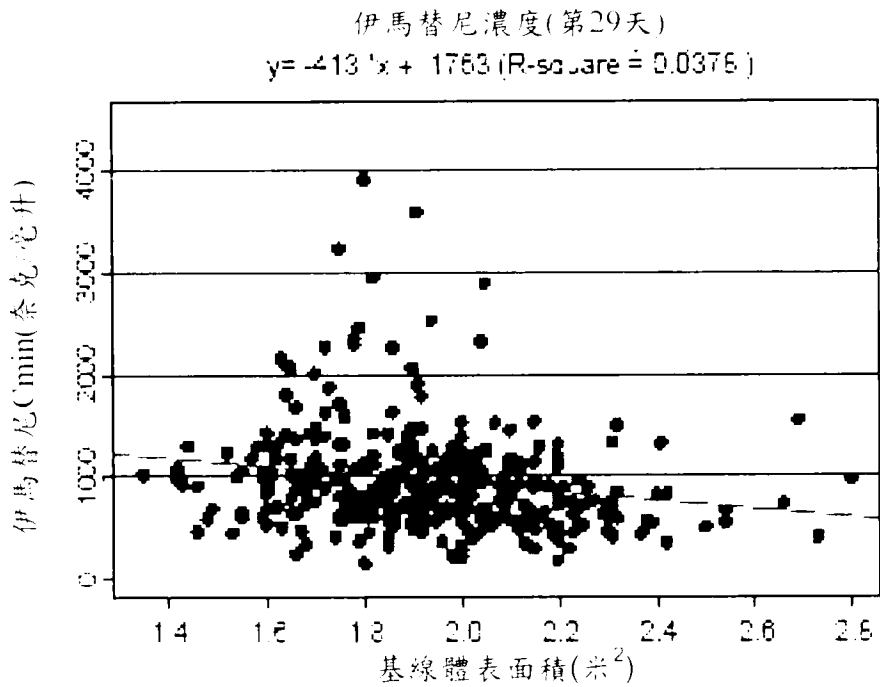
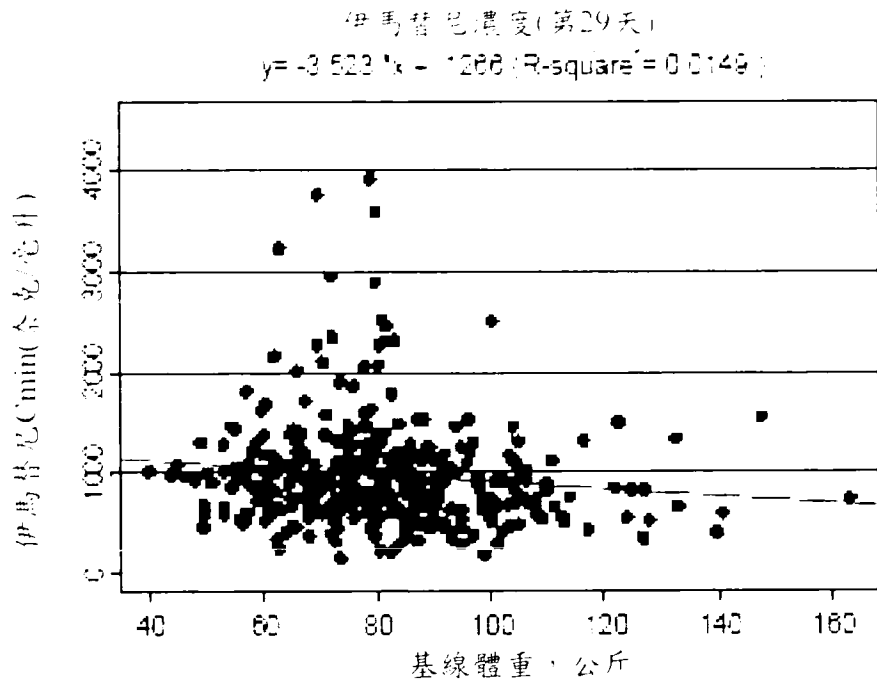


圖5

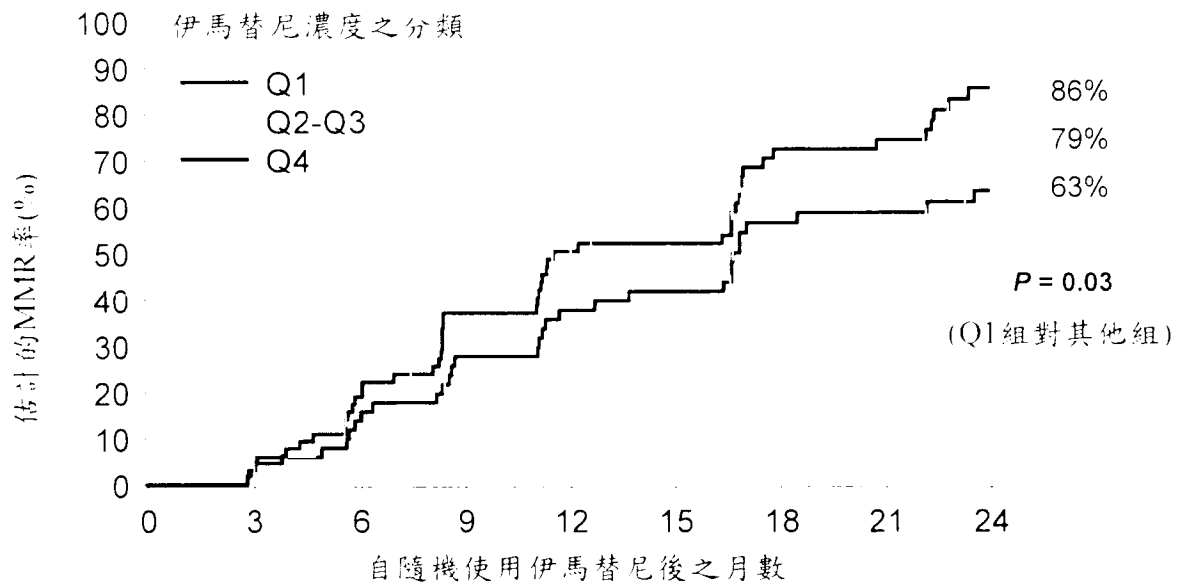
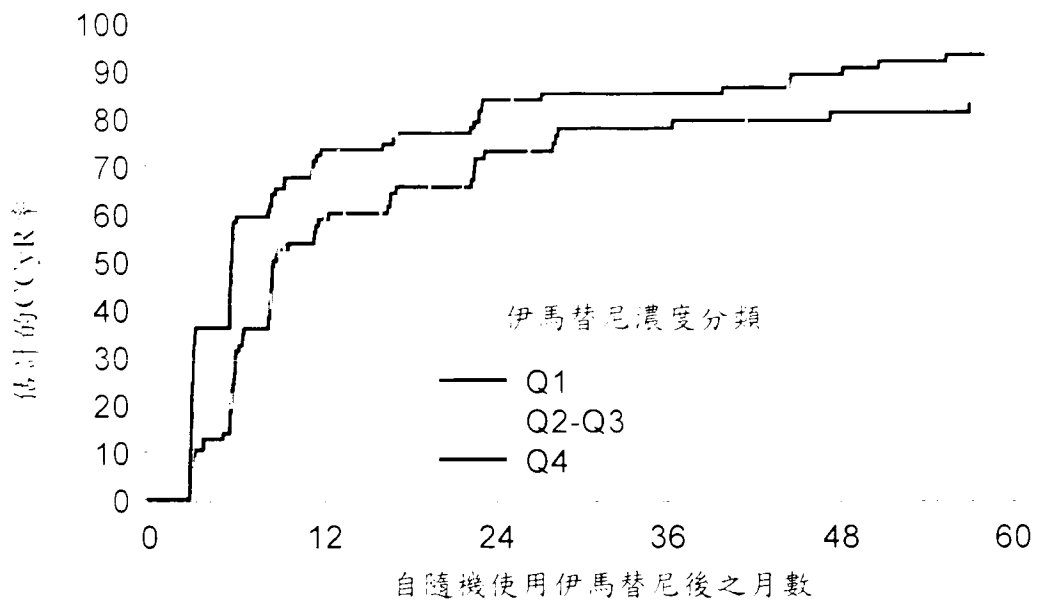


圖6

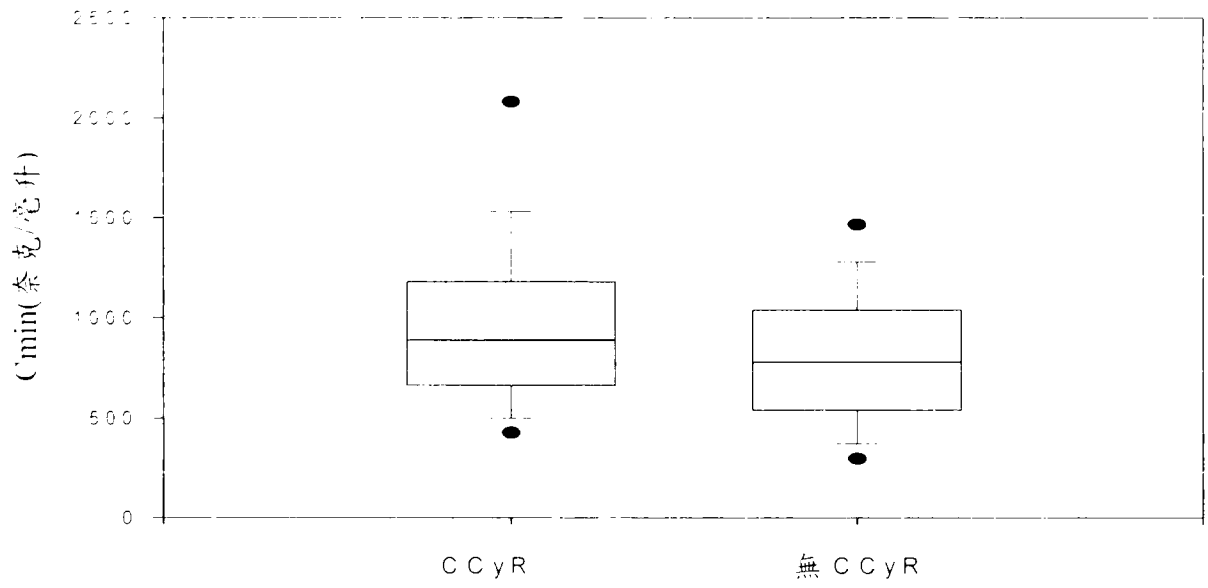


圖7

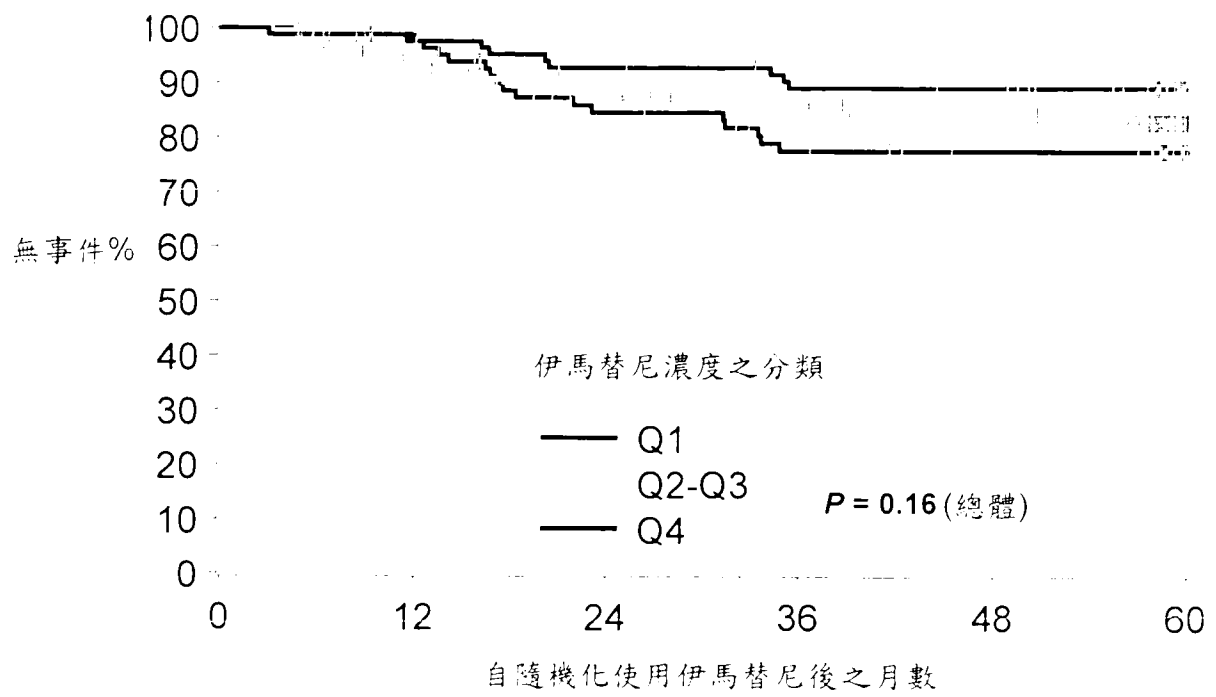


圖 8

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( 1 ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

## 十、申請專利範圍：

1. 一種伊馬替尼(Imatinib)或其醫藥上可接受之鹽於製造用於治療Ph+白血病之藥物之用途，其中
  - (a) 向患有Ph+白血病之人類患者經口投與介於200及800毫克間之預定固定每日量之伊馬替尼單甲磺酸鹽，
  - (b) 在治療之最初3個月內自該患者採集至少一份血樣，
  - (c) 測定伊馬替尼之血漿谷底濃度(Cmin)，及
  - (d) 以達成介於1000及3000奈克/毫升間之伊馬替尼之Cmin的方式調整該伊馬替尼或其醫藥上可接受之鹽的劑量，其中在投與預定固定量之伊馬替尼單甲磺酸鹽後，該患者並未達到介於1000及3000奈克/毫升間之伊馬替尼之Cmin。
2. 如請求項1之用途，其中該Ph+白血病係費城染色體陽性急性淋巴母細胞性白血病(Ph+ALL)或慢性骨髓性白血病(CML)。
3. 如請求項1之用途，其中在步驟(a)中投與400毫克之每日劑量的伊馬替尼單甲磺酸鹽。