

# 特癌適濃縮注射劑

## Torisel Concentrate and diluent for solution for infusion

**衛署藥輸字第024853號**

**本藥限由醫師使用**

### 1 適應症

- 治療晚期腎細胞癌；患者需具有下列六個風險因子中至少三個以上因子：
  - 距離初次診斷出腎細胞癌之時間未達一年
  - Karnofsky Performance Scale (KPS)介於60至70之間
  - 血色素低於正常值
  - 矯正後血鈣值超過10 mg/dL
  - 乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase)超過1.5倍正常值上限
- 被套一個以上的器官有轉移病灶

1.2 被套細胞淋巴瘤(Mantle Cell Lymphoma, MCL)

用於曾經接受兩種化療處方治療失敗的成人被套細胞淋巴瘤。

### 2 用法用量

#### 2.1.1 晚期腎細胞癌

針對治療晚期腎臟癌，TORISEL的建議劑量是每週輸注一次，每次輸注劑量為25 mg，每次輸注時間為30-60分鐘。

TORISEL的療程必須持續進行至已不再具任何臨床效益或發生無法接受的毒性為止。

#### 2.1.2 被套細胞淋巴瘤

以temsirolimus治療被套細胞淋巴瘤的建議起始劑量為：每週治療一次，每次輸注劑量為175 mg，每次輸注時間為30-60分鐘，連續治療三週；接著改以維持劑量治療；每週治療一次，每次輸注劑量為75 mg，輸注時間為30-60分鐘。在起始劑量175 mg治療期間，藥物不良反應的發生率可能會顯著增加，且大多數的病人可能必須調降劑量或將療程延後。目前仍不清楚起始治療劑量(175 mg)對於整體治療成效的影響。

疑似不良反應(suspected adverse event)之處置可能需要暫時中斷及/或依據下表之規範降低temsirolimus治療劑量。若延後給藥及/或醫療處置無法改善疑似之反應時，則應依據下表調降temsirolimus之劑量。

#### 降低劑量層級

降低劑量層級	起始劑量	維持劑量 <sup>a</sup>
	<b>175 mg</b>	<b>75 mg</b>
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

<sup>a</sup> 在被套細胞淋巴瘤的臨床試驗中，可視每位病人的狀況給予二種不同層級的劑量調降

**依週絕對中性白血球數與血小板數的檢測結果，決定temsirolimus的治療劑量**

絕對中性白血球數	血小板數	Temsirolimus的劑量
≥ 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l	≥ 50 x 10 <sup>3</sup> /l	100% of planned dose
< 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l	< 50 x 10 <sup>3</sup> /l	Hold <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 為確保病人在投藥後的絕對中性白血球數可回升至1.0 x 10<sup>9</sup>/l以上(50000 cells/mm<sup>3</sup>)
<sup>b</sup> 在每次投藥前需再次確認病人的絕對中性白血球數與血小板數，並依上表的建議進行劑量調整。倘若劑量降劑量後，病人的絕對中性白血球數仍無法回升至1.0 x 10<sup>9</sup>/l以上或血小板數無法回升至50 x 10<sup>3</sup>/l以上時，建議下次的給藥劑量必須再次調降。縮寫：ANC = absolute neutrophil count (絕對中性白血球數)

### 2.2 預防性處方

在每次開始輸注TORISEL 30分鐘前，都應先為病人靜脈注射diphenhydramine 25.50 mg (或其他類似的抗組織胺藥物)。[參見**警語與注意事項(5.1)**]

### 2.3 劑量調整/暫停治療

當病人的絕對白血球數值(absolute neutrophil count, ANC)不及1,000/mm<sup>3</sup>、血小板(platelet)數值低於75,000/mm<sup>3</sup>、或因施打TORISEL而導致發生達NCI CTCAE第三級(含)以上的副作用時，必須停止TORISEL的治療。直到副作用均已消退至NCI CTCAE第二級(含)以下時，才可以每週減少5 mg的劑量重新開始治療；但TORISEL的劑量不可低於每週15 mg。

### 2.4 劑量調整

肝功能不全：治療肝功能不全病患時應小心謹慎。若輕度肝功能不全(膽紅素>1–1.5 x ULN，或AST>ULN但膽紅素<ULN)之病患必須使用TORISEL時，應降低TORISEL劑量至15 mg。TORISEL禁止使用於膽紅素>1.5 x ULN之病患[參見**禁忌(4)**、**警語與注意事項(5.2)**和**肝功能不全的病人(8.7)**]。與強效CYP3A4抑制劑併用：使用TORISEL時，應避免與強效CYP3A4抑制劑同時併用。(例如：ketoconazole、itraconazole, clarithromycin、atazanavir、indinavir、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telithromycin及voriconazole等)。由於飲用葡萄柚汁也可能會增加血中sirolimus的濃度(temsirolimus的主要代謝產物)，因此，在接受TORISEL治療期間也應避免飲用葡萄柚汁。根據藥動學的資料顯示，若病人必須併用強效CYP3A4抑制劑時，可以考慮將TORISEL的劑量降低至每週12.5 mg (這個劑量是被調劑量可達到在未併用CYP3A4抑制劑下TORISEL濃度-時間曲線下面積(AUC)之範圍內)。但需留意，目前TORISEL以此劑量(每週12.5 mg)併用強效CYP3A4抑制劑的相關臨床資料尚未建立。當病人終止強效CYP3A4抑制劑治療後，須先等候一週待體內的CYP3A4抑制劑效均已排除後，才可逐步將TORISEL的劑量調升至尚未接受強效CYP3A4抑制劑治療前的劑量。[參見**警語與注意事項(5.11)**和**藥物交互作用(7.2)**]

與強效CYP3A誘導劑併用：TORISEL注射劑應避免與強效CYP3A4誘導劑併用。例如：dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、rifampicin、phenobarbital等藥物。若病人必須服用強效CYP3A4誘導劑，根據TORISEL的藥物學資料，必須考慮將TORISEL的每週劑量由25 mg提高到50 mg，預測其濃度-時間曲線下面積(AUC)才能與未併用藥物前的狀態相符；但目前尚未有病人併用強效CYP3A4誘導劑而調整TORISEL劑量的相關臨床研究報告；若病人停止使用強效CYP3A4誘導劑時，應將TORISEL的劑量調降至未併用這些藥物前的劑量[參見**警語與注意事項(5.11)**和**藥物交互作用(7.1)**]。

### 2.5 施打藥品前的準備工作

TORISEL必須避光存放在攝氏2-8°C (華氏36-46°F)的環境下。調配藥品前後亦需避免暴露在燈光或日光下，並在給藥前目視檢查藥液中是否有不明顆粒或變色的情形，TORISEL仍應避免暴露在光線下。在施打藥品前，務必要確認藥液及其容器內是否有不明顆粒或變色的情形。

為避免PVC材質的輸液套件可能釋放出塑化劑(DEHP : di-2-ethylhexyl phthalate)的風險，建議最好以玻璃或polypropylene材質的點滴瓶或聚乙烯(polyethylene、polyolefin)材質的輸注軟袋進行TORISEL輸液的包裝儲存，並於輸注時使用polyethylene材質的輸注管路。

TORISEL 25 mg注射劑必須先以包裝內附的稀釋劑稀釋，然後再進一步稀釋以注射用的0.9%生理食鹽水(USP)中。

請注意，為確保能夠抽取建議的藥量，TORISEL注射劑與稀釋劑藥瓶中的裝填量都超過標示量。

請依無菌操作原則進行此兩階段稀釋步驟。

注意：以TORISEL (25 mg/ml)治療被套細胞淋巴瘤時，往往需要使用數瓶的TORISEL；請遵照下方的說明，依所需劑量依序抽取數瓶TORISEL至同一注射針筒後，儘速注入0.9%生理食鹽水250 mL中。

#### 第一階段稀釋：

以包裝內附的稀釋劑稀釋TORISEL注射劑25 mg/mL

- 每瓶Torisel (temsirolimus)都必須先與包裝內附的1.8 mL稀釋劑混合。所形成之溶液的含水量為30 mg/3 mL (10 mg/mL)
- 以翻轉藥瓶的方式混合均勻。靜置足夠的時間讓氣泡消遣。此溶液應為澄清至略為混濁、無色至淡黃色的溶液，且基本上不含任何肉眼可見的微粒物質

濃縮注射劑與稀釋劑的混合溶液在25°C以下可維持安定達24小時。

以注射用的0.9%生理食鹽水(USP)稀釋濃縮注射劑-稀釋劑混合溶液

- 自第一階段所製成的含有Temsirrolimus 10 mg/mL的濃縮注射劑-稀釋劑混合溶液中精確抽取所需要的藥量(如所需要的temsirolimus劑量為25 mg，即抽取2.5 mL)，然後進一步稀釋於裝有250 mL注射用0.9%生理食鹽水(USP)的輸注袋中。

- 以翻轉輸注袋或輸注瓶的方式混合均勻，但應避免過度搖振，因為這樣可能會導致形成泡沫

給藥前應目視檢查所形成的溶液是否有微粒物質及變色的現象。TORISEL與注射用0.9%生理食鹽水(USP)的混合溶液應避免接觸強烈的室內光線及日光。

#### 用法

• TORISEL注射液以生理食鹽水完成稀釋後，應在TORISEL一開始加入0.9%生理食鹽水(USP)後6小時內完成給藥。

• TORISEL應每週一次以30至60分鐘的時間輸注給藥。最好使用輸注幫浦給藥，以確保精確控制給藥量。

• 輸注器材應以玻璃、聚烯烴(polyolefin)或聚乙烯(polyethylene)材質為宜，以避免產品過度流失及適性的(DEHP)溶出。輸注器材應包括不含DEHP也不含聚乙烷(PVC)的管路及適型的過濾器。如果必須使用PVC材質的輸注裝置，則該裝置不可含有DEHP。輸注時建議使用孔徑小於5微米的polyethersulfone材質的同過濾器，以避免大於5微米之微粒物被輸注進入體內的可能性。如果其他的輸注裝置未裝配同過濾器，則應在混合溶液抵達病患靜脈之前的管路上加裝polyethersulfone材質的過濾器(即管路末端過濾器)。有各種不同的管路末端過濾器可供使用，孔徑範圍由0.2微米至0.5微米不等。不建議同時使用同過濾器與TORISL末端過濾器。

• 稀釋後的TORISEL含有聚山梨醇酯80，此成分已知會提高DEHP自PVC析出的速率。在製備與授予TORISEL期間應考慮到這個問題，包括包裝後與PVC直接接觸所經過的存放時間。

### 相容性及不相容性

若將尚未稀釋的TORISEL藥液直接加入水溶液中，將導致藥品產生沉澱現象；因此，不可以將TORISEL直接加入輸注用的水溶液藥液中，應先以專用稀釋劑將TORISEL完成初步稀釋後，再加之至靜脈輸注液中。建議完成初步稀釋後的TORISEL注射液應附加以注射用0.9%生理食鹽水為靜脈輸注液；由於目前尚未建立TORISEL在其他點滴輸注液中的安定性資料，因此應避免使用其他的點滴輸注液。此外，目前尚不清楚TORISEL與其他藥物或營養劑間是否有發生交互作用，因此不建議含有TORISEL的0.9%生理食鹽水輸注液中再加入其他的藥物或營養補充劑。酸性或鹼性的環境都會導致TORISEL的效價降低，所以加入任何與TORISEL注射液相容的物質時，都必須避免改變溶液的pH值。

### 3 藥品劑型與效力

每一盒TORISEL (temsirolimus)的包裝中包含：

• Temsirolimus注射劑(濃度為25 mg/mL)、TORISEL藥瓶中裝有濃度為25 mg/mL的temsirolimus。藥瓶中的裝填量較標示量多出0.2 mL，這是為了確保能夠抽取所需要的藥量。

• Temsirolimus注射劑的專用稀釋溶液，其包裝為1.8 mL/vial。為確保能夠抽取適量的稀釋劑，此藥瓶中的裝填量也超過標示量。

### 4 禁忌

對temsirolimus及其代謝產物(包括sirolimus)、polysorbate 80或TORISEL其他任何賦形劑過敏的病人禁止使用TORISEL。

不建議使用temsirolimus治療合併有中重度肝功能異常的被套細胞淋巴瘤病人。膽紅素>1.5 x ULN的病患禁止使用TORISEL [參見**警語與注意事項(5.2)**]。

### 5 警語與注意事項

注意：temsirolimus的嚴重藥物不良反應發生率與使用temsirolimus的劑量有關。接受temsirolimus每週的起始劑量175 mg治療被套細胞淋巴瘤的病人，必須嚴密監測病人的治療反應，以決定是否要調降下次治療的劑量或延後療程。

#### 5.1 過敏反應/輸注反應

曾在輸注temsirolimus期間伴隨發生過敏/輸注反應的報告，包括但不局限於臉部潮紅、胸部疼痛、呼吸困難、低血壓、窒息、意識喪失、過敏及嚴重過敏反應(anaphylaxis)。這些反應可能係在初次輸注時便會發生，但也可能會在後續的輸注中發生。在整個輸注期間都應嚴密監視患者，並隨時備妥適當的支持性照護措施。所有發生嚴重輸注反應的患者都應中斷輸注temsirolimus，並施以適當的治療。

以TORISEL治療已知對temsirolimus或其他藥物(主要是sirolimus)或 polysorbate 80 或其他成分(包括賦形劑)會產生過敏反應的病人時，均應特別謹慎。

建議先給予病人預防性處方的H1抗組織胺藥物後，才開始靜脈輸注TORISEL。因其他醫療因素而無法事先接受H1抗組織胺藥物預防性處方的病人(例如會對H1抗組織胺藥物產生過敏反應)，在接受TORISEL治療時應特別謹慎。

若在輸注TORISEL的過程出現過敏反應時，都應視過敏反應的嚴重度先停止輸注TORISEL至少30至60分鐘。

若病人未先接受過預防性處方，經醫師評估後，可以先給予H1拮抗劑(diphenhydramine或類似藥物)[參見**用法用量(2.2)**]及/或H2拮抗劑(例如靜脈注射famotidine 20 mg或ranitidine 50 mg)約30分鐘後，再繼續輸注TORISEL的療程；並減低TORISEL的輸注速度(輸注時間最多可延長至60分鐘)。

對發生嚴重或危及生命之反應的患者，在繼續使用temsirolimus治療之前應先進行效益-風險評估。

#### 5.2 肝功能不全

在一項劑量調升的第一期臨床試驗中，針對110位肝功能正常或不同程度之肝功能不全的病患進行TORISEL的安全性及藥物動力學的評估。以TORISEL治療時，膽紅素基準值> 1.5 x ULN的病患發生毒性的死亡率於膽紅素基準值≤1.5 x ULN的病患。第三級以上之不良反應及死亡(包括因疾病惡化的死亡)的整體發生頻率在膽紅素基準值> 1.5 x ULN之病患較高。膽紅素基準值> 1.5 x ULN的病患禁止使用TORISEL [參見**禁忌(4)**]。

治療輕度肝功能不全的病患時應小心謹慎。若輕度肝功能不全(膽紅素> 1–1.5 x ULN，或AST> ULN但膽紅素≤ULN)之病患必須使用TORISEL時，應降低TORISEL劑量至15 mg [參見**用法用量(2.4)**]。

#### 5.3 血糖過高/葡萄糖耐受性不良

接受Temsirolimus注射劑治療的病人可能會有血糖升高的現象。在第三期臨床試驗中，有89%接受TORISEL治療的病人在治療期間出現至少一次高血糖的現象，且有26%病人的高血糖事件被視為TORISEL的藥物不良反應。因此可能需要開始給予或調高胰島素的劑量或口服降血糖藥的劑量以控制血糖。建議病人在接受TORISEL治療前與治療期間，都應追蹤血糖的變化情形。建議病人應向醫師反應是否會感到口渴，或是否有排尿次數或排尿量增加的現象。

在被套細胞淋巴瘤的第三期臨床試驗中，發生高血糖的機率為11%。病人因接受TORISEL治療而導致血糖值偏高時，可能從開始接受降血糖藥物治療/調高胰島素或口服降血糖藥的劑量。必須視接受TORISEL治療的病人主動告訴醫師是否有容易口渴、尿量增加或頻尿等徵兆。

#### 5.4 感染症

因接受TORISEL治療可能會降低病人的免疫機能，因此應密切觀察有無發生感染的情形(包含伺機性感染)[參見**不良反應(6.1)**]。在每週接受175 mg TORISEL治療被套淋巴瘤細胞癌時，其感染症(包括第三級及四級感染症)發生率比起較低劑量或其他傳統化療藥物為高。接受temsirolimus患者，曾有發生肺炎囊腫肺炎(Pneumocystis Jiroveci Pneumonia, PJP)的報告，包括死亡個案。這可能與同時併用皮質類固醇或其他免疫抑制藥物有關。併用皮質類固醇或其他免疫抑制藥物時，應考慮進行PJP預防治療之必要性。

### 5.5 間質性肺部疾病

曾經有幾位接受TORISEL治療的病人出現間質性肺炎的狀況報告，包括罕見死亡個案；在這些個案中，部分病人並沒有任何症狀或有極少症狀，但可在電腦斷層掃描或胸部X光檢查發現有肺部浸潤的跡象；其他病人的症狀包括併用困難、咳嗽、缺氧、發燒等。有些人因此必須停止TORISEL療程及/或併用corticosteroids及/或抗生索治療，但也有部分病人並不需要中斷/停止TORISEL療程；仍需請病人留意是否出現臨床上的呼吸道症狀。

建議患者在開始使用TORISEL治療之前先以胸部電腦斷層掃描或胸部X光進行基礎放射檢查。應定期追蹤此類檢查的結果，即使未出現臨床呼吸道症狀亦然。建議嚴重追蹤患者是否出現臨床呼吸道症狀。如果出現具臨床意義的呼吸道症狀，應考慮暫時停用TORISEL，直到症狀消退或經放射相關放射檢查結果獲得改善為止。可考慮以皮質類固醇及/或抗生索進行經驗治療。進行鑑別診斷時，應考慮伺機性感染之可能性，例如PJP。對於必須使用皮質類固醇的患者，應考慮進行PJP預防治療。

### 5.6 高血脂症

接受TORISEL注射劑治療的腎細胞癌病人可能導致血中三酸甘油酯及膽固醇增加的現象。在第三期臨床試驗中，接受TORISEL治療的患者中，有87%的患者血中膽固醇指標有增加的現象，有83%的患者血中三酸甘油酯劑量增加。因此可能需要配合使用降血脂藥物治療或增加降血脂藥物的劑量。應在病人開始接受TORISEL治療前及治療期間，抽血檢查三酸甘油酯與膽固醇的變化。在MCL的臨床試驗中，有9.3%的患者被通報有高血脂的不良事件。因此可能需要調降血脂或增加降血脂藥物的使用。在接受TORISEL治療之前應監測血中膽固醇及三酸甘油酯。

### 5.7 腸道穿孔

曾有病人因接受TORISEL注射劑治療而出現腸道穿孔並致命的個案報告。病人的症狀包括發燒、腹部疼痛、代謝性酸中毒或血便、腹瀉，及/或急性腸胃痛等。擬患病人如有新的、腹部不適症狀、腹痛加劇或嘔吐時，應立即及通知醫護人員。

### 5.8 腎衰竭

曾有末期腎細胞癌病人接受TORISEL治療後出現腎臟疾病急遽惡化，甚至急性腎臟衰竭致死的個案；其中部分病人是屬於無法透析治療的病患。

### 5.9 傷口癒合不良的併發症

在接受TORISEL治療期間，可能會導致傷口癒合不良；因此在手術前後接受TORISEL治療時，應特別謹慎。

### 5.10 顱內出血

在接受TORISEL治療及/或接受抗凝血劑治療，若病人合併有中樞神經系統的腫瘤病患(無論是原發性或轉移性)時，可能會增加顱內出血風險，甚至有致死的可能。

#### 5.11 併用可誘導或抑制CYP3A酶活性的藥物：

**可誘導CYP3A代謝的藥物：**

dexamethasone、carbamazepine、phenytoin、phenobarbital、rifampin、rifabutin、rifampicin及St. John’s Wort等強效CYP3A4誘導劑都可能顯著誘發CYP3A4酶素的作用，皆可能減少活性代謝物sirolimus的暴露量。假若沒有其他替代療法時，應考慮調整TORISEL的劑量。St. John’s Wort可能無法預期地下降血藥中TORISEL的濃度。因此病人在接受TORISEL治療期間，應避免同時使用St. John’s Wort的相關製劑。由於被套細胞淋巴瘤病人接受治療時，必須使用較高劑量的

temsirolimus，因此建議最好完全避免使用這些可誘導CYP3A4/5酶素活性的藥品。[參見**用法用量(2.4)**及**藥物交互作用(7.1)**]

**抑制CYP3A代謝的藥物：**

atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、ketoconazole、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir及telithromycin等強效CYP3A4/5抑制劑可能會增加血中TORISEL的活性代謝物sirolimus濃度；若無其他替代治療藥物時，則應考慮調整TORISEL的劑量[參見**用法用量(2.4)**及**藥物交互作用(7.1)**]。

### 5.12 併用TORISEL與sunitinib

TORISEL與sunitinib併用會導致劑量相關毒性。在第一期臨床試驗中，若病人每週接受靜脈輸注TORISEL 15 mg合併每天口服sunitinib 25 mg (連續服用28天後停藥2週)的治療方式後，有2/3的病人會產生嚴重副作用(包括毒性皮膚出現第三/四級散佈性紅斑疹且伴隨第3住院治療/嚴重毒性組織炎等症狀)。

### 5.13 疫苗接種

病人在TORISEL治療期間，應避免與接種活菌疫苗的人接觸，同時亦應避免接種活菌疫苗，例如經鼻吸入型流感疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、德國麻疹疫苗、口服小兒麻痺疫苗、BCG卡介苗、黃熱病疫苗、水痘及Ty21a傷寒疫苗。

### 5.14 懷孕

懷孕藥物等級：D

目前並無任何適當且控制良好的對孕婦使用TORISEL的研究。不過，根據其作用機轉，對孕婦授孕TORISEL可能會造成胎兒傷害。動物實驗方面，temsirolimus在低於人體的治療劑量下已經證實兔及大鼠每天持續口服可能會造成胎-胎兒以及子宮的毒性。在大鼠的胚胎及胎兒毒性增加，包括可能會造成胎兒的體重減輕及減緩骨骼鈣化(ossifications)的程度。

如果病人在懷孕期間必須接受治療或病人在接受治療期間懷孕時，都應告知temsirolimus對於胎兒可能產生的嚴重的危害。應告知具有生育能力的婦女，在整個療程中都應避免懷孕，在停止使用TORISEL治療之後亦應進行3個月的避孕。**[參見特殊族群之使用(8.1)]**

此外，TORISEL開始治療男性病人之前，必須先與女性進行適當的溝通，並告知TORISEL對精蟲或胎兒可能產生的不良影響[參見**非臨床毒性試驗(13.1)**]；有生殖能力的男性病人在治療期間，必須與其生育年齡的伴侶採取有效的避孕措施，並建議持續至TORISEL療程結束三個月後。

### 5.15 老年人

根據第三期研究的结果，老年病患可能較容易發生某些不良反應，包括腹瀉、水腫及肺炎[參見**特殊族群之使用(8.5)**]。

在腎細胞癌的第三期臨床試驗中，年長的病人(65歲以上)較容易出現包括水腫、腹瀉、肺炎及失眠等藥物不良反應。在被套細胞淋巴瘤的第三期臨床試驗中，亦發現年長的病人(65歲以上)較容易出現的藥物不良反包括肋膜腔積水、焦慮、憂鬱、失眠、呼吸困難、白血球減少、淋巴球減少、肌肉疼痛、關節痛、味覺喪失、頭昏、上呼吸道感染、黏膜炎、肺炎等。

### 5.16 實驗室監測指標

在第三期的隨機臨床試驗中，受試者每週均須進行一次常規的血液檢查(complete blood counts, CBCs)，每週進行一次生化檢查(chemistry panels)。醫師可依據病人在接受TORISEL治療的後續狀況，調整常規血液與生化檢查的頻率。

### 5.17 血小板低下症及嗜中性白血球低下症

第二級及第四級血小板低下症及/或嗜中性白血球低下症於MCL的臨床試驗中發現。在使用temsirolimus的病患伴隨血小板低下症則可能增加出血的風險，包括鼻出血。病患若於使用temsirolimus期間其嗜中性白血球低下時則增加發熱性嗜中性粒減少症的風險。

### 6. 不良反應

由臨床試驗的資料中，確認可能與TORISEL治療有關的嚴重藥物不良反應可分為以下幾項詳情請參見本分章的相關內容[參見**警語與注意事項(5)**]

過敏反應/輸注反應[參見**警語與注意事項(5.1)**]

血糖過高/葡萄糖耐受性不良[參見**警語與注意事項(5.3)**]

間質性肺部疾病[參見**警語與注意事項(5.5)**]

高血壓症[參見**警語與注意事項(5.6)**]

腸道穿孔[參見**警語與注意事項(5.7)**]

腎衰竭[參見**警語與注意事項(5.8)**]

因接受TORISEL治療最常見的副作用(發生率≥30%)為皮疹、肌無力、黏膜炎、噁心、水腫以及缺乏食慾等；最嚴重的臨床生化檢查異常項目(發生率≥30%)為貧血、高血糖、高血脂、高三酸甘油酯、血中淋巴球數偏低、鹼性磷酸酶增高，血中肌酸酐偏高，低磷酸血症、血小板不足、天门冬胺轉胺酶增加與白血球減少等。

### 6.1 臨床試驗

每一項臨床試驗都有不同的試驗條件，因此並未實際進行各項臨床試驗的藥物不良反應發生率資料分析，未能反應出臨床實際應用時可能發生的情況。在一項共有616位受試者參與的干擾素-α或TORISEL單一藥物治療或合併療法的第三期開放性隨機臨床試驗中，有200名受試者每週接受一次干擾素-α單一藥物療法治療，有208名受試者接受每週TORISEL 25 mg注射劑單一藥物治療，另有208位受試者接受每週TORISEL 25mg及干擾素-α合併療法的治療。[參見**臨床試驗(14)**]

比較接受TORISEL 15 mg與干擾素-α合併療法或僅接受干擾素-α單一藥物療法的藥物不良反應資料後，可發現合併藥物治療並不能有效增加病人的整體存活率，且可能會增加不良反應的發生風險。

可能因接受TORISEL 25 mg或干擾素-α單一藥物治療而導致發生率高於10%的藥物不良反應詳列於表一；特定生化檢查異常的機率詳見表二，並與干擾素-α單一藥物療法進行比較分析。

**表一、接受過靜脈注射TORISEL 25 mg或干擾素-α單一藥物治療的病人通報發生率超過10%的不良反應**

不良反應	TORISEL		IFN-α	
	全部等級病人數* n (%)	第三、四級病人數* n (%)	全部等級病人數* n (%)	第三、四級病人數* n (%)
<b>全身性異常</b>				
肌無力 (Asthenia)	106 (51)	23 (11)	127 (64)	52 (26)
水腫 <sup>a</sup> (Edema)	73 (35)	7 (3)	21 (11)	1 (1)
疼痛 (Pain)	59 (28)	10 (5)	31 (16)	4 (2)
發燒 (Pyrexia)	50 (24)	1 (1)	99 (50)	7 (4)
體重減輕 (Weight Loss)	39 (19)	3 (1)	50 (25)	4 (2)
頭痛 (Headache)	31 (15)	1 (1)	30 (15)	0 (0)
胸痛 (Chest Pain)	34 (16)	2 (1)	18 (9)	2 (1)
畏寒 (Chills)	17 (8)	1 (1)	59 (30)	3 (2)
<b>消化道異常</b>				
黏膜炎 <sup>b</sup> (Mucositis)	86 (41)	6 (3)	19 (10)	0 (0)
噁心 (Anorexia)	66 (32)	6 (3)	87 (44)	8 (4)
厭食 (Nausea)	77 (37)	5 (2)	82 (41)	9 (5)
腹瀉 (Diarrhea)	56 (27)	3 (1)	40 (20)	4 (2

<b>消化系統疾病</b>	非常常見	腹痛	11 (20)	1 (2)
	非常常見	嘔吐	9 (17)	0 (0)
	非常常見	口腔炎 (包括鴉口瘡、口腔炎、口腔潰瘍、舌炎、口腔疼痛等*)	16 (30)	1 (2)
	非常常見	腹瀉	24 (44)	4 (7)
	非常常見	噁心	14 (26)	0 (0)
	常見	腸道穿孔	1 (2)	1 (2)
	常見	胃腸出血 (包括胃腸道出血與直腸出血*)	6 (11)	2 (4)
	常見	齒齦炎	2 (4)	0 (0)
	常見	胃炎	3 (6)	1 (2)
	常見	吞嚥困難	4 (7)	0 (0)
<b>皮膚與皮下組織疾病</b>	非常常見	皮疹 (包括皮疹、瘙癢疹、水泡疹、膿皰疹、濕疹等*)	22 (41)	4 (7)
	非常常見	瘙癢	14 (26)	2 (4)
	非常常見	指甲異常	8 (15)	0 (0)
	非常常見	皮膚乾燥	7 (13)	0 (0)
	常見	瘙癢	4 (7)	0 (0)
	常見	念珠菌感染 (包括一般念珠菌與口腔念珠菌感染症*)	2 (4)	0 (0)
	常見	癢疹性皮膚炎	1 (2)	0 (0)
	常見	癬症	4 (7)	0 (0)
	非常常見	背痛	7 (13)	0 (0)
	非常常見	關節痛	11 (20)	1 (2)
<b>肌肉骨骼、結締組織與骨骼疾病</b>	非常常見	肌痛 (包括肌肉痠痛、腿部痠痛、肌痛等*)	9 (17)	0 (0)
	非常常見	水腫* (包括水腫、臉部浮腫、週邊水腫、陰囊浮腫、生殖器浮腫與全身性水腫等)	19 (35)	1 (2)
	非常常見	肌無力	34 (63)	7 (13)
	非常常見	疼痛	15 (28)	1 (2)
	非常常見	發燒	21 (39)	3 (6)
	非常常見	口腔炎	19 (35)	3 (6)
	非常常見	畏寒	14 (26)	1 (2)
	常見	胸痛	4 (7)	0 (0)
	常見	肌酸酐增加	4 (7)	0 (0)
	常見	天門冬胺酸轉胺酶(AST)增加	2 (4)	1 (2)
常見	丙氨酸轉氨酶(ALT)增加	1 (2)	1 (2)	

\* 這些身體系統不良反應之總數，不必然為個別不良反應之加總，因為同一受試者可能會在同一器官系統內通報二種或以上之不良反應事件。

\*\*第三級或第四級的血小板低下分別是指血小板數量介於50,000-25,000 platelets/mm<sup>3</sup>或低於25,000 platelets/mm<sup>3</sup>；第三級或第四級的中性白血球低下分別是指中性白血球數量介於1,000-500 /mm<sup>3</sup>或低於500/mm<sup>3</sup>。

\*\*\*應提醒病人接受TORISEL治療期間，不論是否已罹患糖尿病，均有可能會出現血糖升高的現象。

\*\*\*\*一個致死性肺炎(pneumonitis)的案例發生在使用175 mg/75 mg的被套細胞淋巴瘤病患，並未收載於此表格中。

嚴重不良反應在腎細胞癌臨床試驗中發現，但未在被套細胞淋巴瘤的試驗中發生的副作用包括:過敏反應、傷口癒合不佳、腎功能衰竭而死亡、肺栓塞。某些同時併用ACE抑制劑與temsirolimus的病人曾經出現血管神經性水腫的現象。

**6.2 上市後及其他臨床試驗**

下列不良反應已在TORISEL上市後使用經驗中發現。因這些反應是從一群不確定族群大小的族群中自發性通報的，因此很難評估其發生率或建立與藥物使用之間連性的關係。

曾在接受temsirolimus治療的患者中觀察到下列不良反應：橫紋肌溶解症、Stevens-Johnson症候群、以及複合性區域疼痛症候群(放射性交感神經失養症)。上市後也有一些因temsirolimus滲漏而出現腫脹、疼痛、溫熱感及紅斑等反應的報告。

## 7 藥物交互作用

### 7.1 可誘發CYP3A4代謝酵素活性的藥物

若病人同時接受TORISEL與rifampin (CYP 3A4/5的誘導劑)治療時，靜脈注射temsirolimus後最高血中濃度(Cmax)與濃度-曲線下面積(AUC)並不會受到影響，但sirolimus的最高血中濃度(Cmax)與濃度-曲線下面積(AUC)則分別較僅接受TORISEL單一藥物治療時減少了65%與56%；因此若無法以其他替代藥物治療時，建議應調整藥物的劑量[參見劑量用法(2.4)]。

### 7.2 可抑制CYP3A4代謝酵素活性的藥物

若病人同時接受TORISEL與ketocoazole (CYP 3A4的抑制劑)治療時，temsirolimus的最高血中濃度(Cmax)與濃度-曲線下面積(AUC)並不會受到影響，但sirolimus的最高血中濃度(Cmax)與濃度-曲線下面積(AUC)則分別較僅接受TORISEL單一藥物治療時增加了3.1倍與2.1倍；因此若無法以其他替代藥物治療時，建議應調整藥物的劑量[參見劑量用法(2.4)]。

### 7.3 與經CYP2D6酵素代謝藥物間的交互作用

同時給予desipramine (CYP2D6的受質)與TORISEL 25 mg/day、desipramine的血中濃度並沒有改變；預期temsirolimus與經由CYP2D6或CYP3A4酵素代謝的藥物併用時，並不會有臨床上顯著的影響。

注意：被套細胞淋巴瘤病人接受temsirolimus治療的劑量較高(175 mg或75 mg)，目前並不清楚可被CYP2D6或CYP3A4酵素代謝藥品的臨床作用是否會受temsirolimus的影響。

### 8.1 懷孕

懷孕風險分級為D級[參見**警語與注意事項(5.14)**]。

具有懷孕能力的婦女應避免在接受TORISEL治療期間以及治療結束後的三個月內懷孕。由於temsirolimus確實會造成胎兒的傷害，如果病人在懷孕期間必須接受治療或病人在接受治療期間懷孕時，都應告知temsirolimus對於胎兒可能產生的嚴重的危害。

動物實驗方面，temsirolimus在低於人體的治療劑量下已經證實兔子及大鼠每天持續口服可能會造成胚胎-胎兒以及子宮的毒性。在大鼠的胚胎及胎兒毒性性方面，包括可能會造成胎兒的體重減輕及減緩骨骼鈣化(ossifications)的程度；在兔子的胎兒毒性性包括胎兒的體重減輕、膈突出(omphalocele)、胸骨裂開(bifurcated sternabrae)、肋骨凹陷(notched ribs)以及骨骼化不完全等。

在大鼠實驗中，口服temsirolimus計量達2.7 mg/day (產生的濃度-時間曲線下面積相當於癌症病人建議劑量的0.04倍)時，藥物便會對子宮與胚胎-胎兒造成傷害。在兔子試驗中，口服temsirolimus劑量達7.2 mg/m<sup>2</sup>/day (產生的濃度-時間曲線下面積相當於癌症病人建議劑量的0.12倍)以上時，便具有子宮與胚胎-胎兒毒性。

### 8.3 哺乳

目前並不清楚TORISEL是否會進入人體的乳汁，但由於動物試驗顯示sirolimus (TORISEL的活性代謝物)具有致癌毒性，因此婦女在評估TORISEL治療的必要性後，決定是否中斷TORISEL治療或終止哺乳行為。

### 8.4 小孩

temsirolimus用於兒童病人的資料有限。尚未建立患有晚期復發/難治型實體腫瘤的兒童病人，使用temsirolimus的療效。

TORISEL曾在第一/二期安全性和探索性藥物效力學試驗中，用於71名復發/難治型實體腫瘤患者(59名患者年齡1到17歲，12名年齡18到21歲)。在第一期試驗中，19名患有晚期復發/難治型實體腫瘤的兒童病人，在三週療程中，每週一次以60分鐘靜脈輸注，接受10 mg/day或150 mg/m<sup>2</sup>劑量的TORISEL。在第二期試驗中，52名患有復發性神經母細胞瘤、橫紋肌內瘤或高度惡性神經膠質瘤的兒童病人，每週接受75 mg/m<sup>2</sup>劑量的TORISEL。患有神經母細胞瘤的19名病人中，1人達到部分反應(partial response)。患有復發性橫紋肌內瘤或高度惡性神經膠質瘤的兒童病人，均未達到客觀療效反應(objective responses)。TORISEL相關的不良反應與成人類似。接受75 mg/m<sup>2</sup>劑量的兒童病人，最常見(≥20%)的不良反應包括血小板減少、感染、虛弱/無力、發燒、疼痛、白血球減少、皮疹、貧血、高血脂症、咳嗽增加、口腔炎、食慾不振、血漿中丙胺酸轉胺酶(ALT)和天門冬胺酸轉胺酶(AST)濃度增加、高膽固醇血症、高血糖、腹痛、頭痛、關節痛、上呼吸道感染、噁心和嘔吐、嗜中性白血球減少、低血鉀和低磷酸鹽血症。

### 藥物動力學

在上述第一期兒童試驗中，temsirolimus和sirolimus的劑量給藥和多次給藥全身總暴露量(AUC)，在 10到150 mg/m<sup>2</sup>劑量範圍內，低於劑量比例關係。

在第二期部份，評估額外35名28天至21歲患者(中位年齡8歲)，TORISEL 75 mg/m<sup>2</sup> 多次給藥(第2療程第1天)之藥物動力學。依據體表面積幾何平均調整之temsirolimus和sirolimus藥 clearance，分別為9.45 L/h/m<sup>2</sup>和9.26 L/h/m<sup>2</sup>。temsirolimus和sirolimus的平均排除半衰期，分別為3.45和4.4小時。

temsirolimus和sirolimus的暴露量(AUCss)，分別約為接受25 mg靜脈輸注成年患者暴露量的6倍和2倍。

### 8.5 老年人

目前TORISEL應用於治療65歲以上病人的個案數有限，尚無法評估老年人與年輕人接受TORISEL的治療的差異。根據第3期研究的結果，老年患者可能較容易發生某些不良反應，包括腹瀉、水腫及肺炎[參見**警語與注意事項(5.15)**]。

### 8.6 腎功能不全的病人

目前尚未有TORISEL應用於治療腎功能衰退病人的臨床試驗。由於健康受試者接受單一靜脈注射25 mg的[<sup>14</sup>C]-temsirolimus後，經由尿液排除的比例不足5%，因此預期腎功能不全不會顯著地影響藥物暴露量；建議腎功能不全的病人可以不必調整TORISEL的劑量。

目前並沒有血液透析的腎臟病人接受TORISEL治療的臨床試驗資料。

### 8.7 肝功能不全的病人

在一項劑量調升的第一期臨床試驗中，針對110位肝功能正常或不同程度之肝功能不全(以AST和bilirubin數值定義)及肝不全的病患進行TORISEL的評估(見**表四**)。在試驗當中，中度和重度肝功能不全的病患發生不良反應及死亡(包括因疾病惡化的死亡)的比率較高(見**表四**)。

**表四、肝功能正常或肝功能不全的晚期惡性腫瘤病患之不良反應**

肝功能*	TORISEL劑量範圍	第三級(含)以上不良反應** n (%)	死亡*** n (%)
正常 (n=25)	25 – 175	20 (80.0)	2 (8.0)
輕度 (n=39)	10 – 25	32 (82.1)	5 (12.8)
中度 (n=20)	10 – 25	19 (95.0)	8 (40.0)
重度 (n=24)	7.5 – 15	23 (95.8)	13 (54.2)
肝移植 (n=2)	10	1 (50.0)	0 (0)

\* 肝功能組：正常=膽紅素和AST≤ULN；輕度=膽紅素>1–1.5 x ULN或AST > ULN但膽紅素≤ ULN；中度=膽紅素> 1.5– 3 x ULN；重度 = 膽紅素> 3 x ULN；不良試驗任何膽紅素和AST。

\*\* 常見：肝試驗評估標準第三級，包括所有關聯性程度。

\*\*\* 包括因疾病惡化和不良反應的死亡。

膽紅素基線值 > 1.5 x ULN的病患禁止使用TORISEL [參見**禁忌(4)**]及**警語與注意事項(5.2)**。治療輕度肝功能不全的病患時應小心謹慎。若輕度肝功能不全(膽紅素> 1– 1.5 x ULN，或AST>ULN但膽紅素≤ULN)之病患必須使用TORISEL時，應降低TORISEL劑量至15 mg/m<sup>2</sup>/週[參見**用法用量(2.4)**]。因必須依照肝功能來調整劑量，所以建議在開始以TORISEL治療時檢測AST和膽紅素的數值，並在之後定期檢測評估。

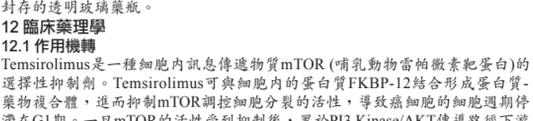
### 10 藥物過量

目前治療靜脈注射過量TORISEL並沒有的特殊方式；曾有癌症病人在第一期與第二期臨床試驗中接受多次靜脈注射TORISEL 220 mg/m<sup>2</sup>。若注射TORISEL劑量高於25 mg時，可能引起的嚴重不良反應包括血栓、腸穿孔、間質性肺部疾病(interstitial lung disease；ILD)、癱瘓症、精神疾病等，且發生率與劑量有關。

### 11 性狀

temsirolimus是透過抑制細胞內訊息傳遞因子mTOR(哺乳動物雷帕霉素靶蛋白)的抗腫瘤藥物。

temsirolimus為白色至灰白色粉末，分子式為C<sub>56</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>16</sub>，分子量1030.30，不吸濕，也沒有離子解離官能基，不溶於水，可溶於酒精，且溶解度與pH值無關。temsirolimus的化學名為(3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-Hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1R)-2-(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazacycloheptacontine-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-pentone 4'-[[2-bis(hydroxymethyl)propionate]; 或Rapamycin, 42-[3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate]。



TORISEL (temsirolimus)注射劑外觀呈澄黃色至淡黃色，為無菌包裝的酒精性(非水性)注射劑。TORISEL (temsirolimus)不可使用其他的稀釋劑稀釋，僅能在靜脈注射前以2-5%的專用稀釋劑進行稀釋。

TORISEL注射劑的專用稀釋劑與TORISEL共同包裝在一起，為無菌的非水性溶液。

**temsirolimus注射劑(濃度為25 mg/ml)**。

活性成分：temsirolimus (25 mg/mL)

非活性成分：無水酒精(anhydrous ethanol；39.5% w/v)、dl-alpha-維他命E (dl-alpha-tocopherol；0.075% w/v)、丙二醇(propylene glycol；50.3% w/v)及無水檸檬酸(anhydrous citric acid；0.0025% w/v)。

**temsirolimus注射劑的專用稀釋劑**

非活性成分：polysorbate 80 (40.0% w/v)，polyethylene glycol 400 (42.8% w/v)及無水酒精(anhydrous ethanol；19.9% w/v)。

當TORISEL (temsirolimus)以專用稀釋劑稀釋後[參見**施打藥品前的準備工作(2.5)**]，藥液中的酒精濃度為35.2%。

TORISEL (temsirolimus)及其專用稀釋劑的包裝材質均為以丁基橡膠(butyl rubber)封存的透明玻璃瓶。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機制

temsirolimus是一種細胞內訊息傳遞物質mTOR(哺乳動物雷帕霉素靶蛋白)的選擇性抑制劑。temsirolimus可與細胞內的蛋白pFKBP-12結合形成蛋白質-藥物複合體，進而抑制mTOR控制細胞分裂的活性，導致癌細胞的細胞週期滯留在G1期。一旦mTOR的活性受到抑制後，置於PI3 Kinase/AKT傳導路徑下游的mTOR所促使p70S6與核糖體蛋白S6磷酸化能力會被妨礙，這個細胞分裂的抑制機制也將因此受到影響。在體外的腎細胞癌細胞株試驗中，這個細胞分裂的抑制作用將活性並進而導致PI-1與HIF-2 (低氧血氧誘發因子)及血管內皮細胞生長因子的濃度。

### 12.2 藥效學

對心電圖的影響：尚未觀察到有在TORISEL建議劑量下發生具臨床意義的QT變化。在一項隨機、單盲、交叉臨床試驗中，有58位健康受試者使用TORISEL 25毫克、安慰劑和口服單劑之moxifloxacin 400毫克。尚未在此項隨機QT臨床試驗中研究高劑量TORISEL，TORISEL及安慰劑之校正後QT區間具最大差異者，採90%信賴區間之雙側上限，其平均差異在10微秒之內。在另一項69位血液腫瘤病患的臨床試驗中，有針對達175毫克的TORISEL進行研究。沒有任何一位QTcF基線值正常的病患有利QTcF增加> 60 ms的現象；此外，沒有病患QTcF區間超過500 ms。

### 12.3 藥物動力學

#### 吸收

給予癌症病人單一劑量的TORISEL 25 mg後，病人的全血最高藥物濃度(mean Cmax)平均為585 ng/ml (變異係數CV=14%)，濃度-時間曲線下面積(mean AUC)平均為1627 ng·h/ml (CV=26%)。一般在完成注射給藥時即可達最高血中藥物濃度。在劑量1-25 mg temsirolimus下，temsirolimus濃度的增加小於劑量增加而成正比關係；但血中的主要代謝產物sirolimus含量則明顯隨temsirolimus劑量的增加而成正比增加。由於sirolimus的半衰期相對較長；若給予癌症病人單一劑量的temsirolimus 25 mg後，sirolimus的濃度-時間曲線下面積(AUC)約為temsirolimus的2.7倍。

#### 分佈

癌症病人以靜脈注射單一劑量25 mg後，達平均穩定狀態的全血分佈體積為172公升，且temsirolimus與sirolimus均可廣泛地均勻分佈至各血液組成。

#### 代謝

細胞色素P450 3A4是最主要負責生成5種temsirolimus的代謝物，且靜脈注射temsirolimus後的最主要活性代謝產物是sirolimus，其他代謝產物在血漿中所佔的比例不到10%。在人體肝臟微小體內的temsirolimus具有抑制CYP2D6與3A4的作用，但若與desipramine (CYP2D6受質)一同給予時，並不會影響desipramine的代謝，也不預期會影響CYP3A4代謝的代謝。

#### 排除

主要的放射是經由糞便排出體外。靜脈注射單一劑量[<sup>14</sup>C]-temsirolimus後，大約82%的放射是經由195天內排出，在尿液和糞便則收到[<sup>14</sup>C]-temsirolimus為4.6%及78%。癌症病人接受靜脈注射單一劑量TORISEL 25 mg後，temsirolimus的平均全身廓清率(CV)為16.2 (22%) L/hr。temsirolimus的血中濃度依變異指數的兒童，temsirolimus與sirolimus的半衰期分別為17.3小時與54.6小時。

#### 藥物運輸系統-P-糖蛋白

藥物運輸顯示，temsirolimus是排出運輸蛋白P-糖蛋白(Pgp)的作用受質。如果將TORISEL和會抑制Pgp的藥物合併投子，temsirolimus的濃度可能會升高，因此應謹慎從事。

體外研究顯示，temsirolimus會抑制人類Pgp的作用(IC50值為2µM)。如果將TORISEL和屬於Pgp受質的藥物合併投子，該受質藥物的濃度可能會升高，因此應謹慎從事。

### 年齡與性別

在群體藥物動力學分析中，藥物濃度與病人的性別和年齡沒有明顯的關係。

## 13 非臨床毒性試驗

### 13.1 致癌性，突變性，對生育能力影響

目前尚未進行temsirolimus的致癌性研究。然而在小鼠與大鼠的動物實驗模式

中，已經證實temsirolimus的主要代謝產物sirolimus具有致癌性。在小鼠及/或大鼠的動物致癌實驗模式中，已確認sirolimus可能引起淋巴瘤、肝細胞癌及/或大鼠的動物致癌基因癌。

temsirolimus在一組基因毒性的體外試驗(沙門氏菌與大腸桿菌的微生物回復突變、小鼠淋巴瘤細胞正向突變及中國倉鼠卵巢細胞染色體變異)與體內試驗(小鼠微核突變)的結果，均證明temsirolimus並不具有基因毒性。

temsirolimus在一個基因毒性的體外試驗(沙門氏菌與大腸桿菌的微生物回復突變、小鼠淋巴瘤細胞正向突變及中國倉鼠卵巢細胞染色體變異)與體內試驗(小鼠微核突變)的結果，均證明temsirolimus並不具有基因毒性。

生殖能力影響方面，給予雄性大鼠temsirolimus的口服劑量達3 mg/m<sup>2</sup>/day (相當於人體建議靜脈注射劑量的0.2倍)以上時，temsirolimus對雄鼠生殖能力產生的不良反應包括：懷孕次數減少、精蟲的濃度及活動力過減、生殖器官的重量減少與睪丸的管狀組織退化等；當使用劑量達到30 mg/m<sup>2</sup>/day時，雄鼠即會喪失生殖能力。

給予雌性大鼠temsirolimus的口服劑量達4.2 mg/m<sup>2</sup>/day (以mg/kg/day計算，相當於人體建議靜脈注射劑量的0.3倍)以上時，會增加受孕卵著床失敗的風險，降低胚胎存活的成功率。

## 14. 臨床試驗

### 末期腎細胞癌

在一項由多家醫學中心進行的三組隨機開放性第三期臨床試驗中，研究對象為未曾接受治療的末期腎細胞癌病人(包括組織學檢查有明顯/不明顯的細胞界線)。此臨床試驗的評估指標為病人的整體存活時間(overall survival；OS)、疾病未惡化的存活時間(progression-free survival；PFS)、客觀反應率(objective response rate；ORR)及比較僅接受TORISEL治療或合併干擾素(IFN-α)治療的安全性是否優於僅接受干擾素(IFN-α)治療的病人。合併細胞癌的6項預後風險因子包括初次被診斷為惡性腎細胞癌至接受隨機分組參與試驗的時間不超過一年、卡式評量表(Karnofsky performance status)積分為60分或70分、血色素低於正常值的下限、矯正後的血鈣值在10 mg/dL以上、乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase)高出正常值上限1.5倍、超過一處以上之腫瘤轉移中，參與的受試病人都至少符合3項以上。試驗開始前，先依病人先前是否接受腎臟切除手術分組，再依1：1：1的比率安排各組病人分別接受三種治療；這三種治療方式分別為干擾素-α單一藥物療法(n=207)、TORISEL單一藥物療法(207 mg/day)或合併干擾素-α與TORISEL(n=210)。

該臨床試驗的期中評估報告共有626位受試者參與，並依據年齡、性別以及種族做區分。整體受試者的平均年齡為59歲(年齡範圍: 28-86歲)；61%為男性，39%為女性；有91%的受試者過去為白人，4%為黑人，2%為亞洲人種，其他人種佔3%；其中有67%的受試者過去曾做過腎臟切除手術。

接受TORISEL治療的平均時間是17週(接受治療的時間範圍為1-126週)。而接受干擾素-α治療的平均時間是8週(接受治療的時間範圍為1-124週)。

接受TORISEL 25 mg治療的病人可較接受干擾素-α治療更顯著延長整體存活時間(overall survival)；但若合併TORISEL 15 mg與干擾素-α治療，則與僅接受干擾素-α治療相比，整體存活時間並未顯著延長。詳細情形如圖一所示(Kaplan-Meier plot；存活狀況)。其他指標如疾病未惡化的存活時間(progression-free survival；PFS)及客觀反應率(objective response rate；ORR)之療效分析結果列表五。

表五、TORISEL注射劑與干擾素-α的療效反應分析				
參數	TORISEL注射劑 n = 209	干擾素-α n = 207	P-value <sup>a</sup>	風險比(95%CI) <sup>b</sup>
<b>平均整體存活時間 [月 (95% CI)]</b>	10.9 (8.6, 12.7)	7.3 (6.1, 8.8)	0.0078*	0.73 (0.58, 0.92)
<b>平均無病的存活時間 [月 (95% CI)]</b>	5.5 (3.9, 7.0)	3.1 (2.2, 3.8)	0.0001**	0.66 (0.53, 0.81)
<b>客觀反應率 % (95% CI)</b>	8.6 (4.8, 12.4)	4.8 (1.9, 7.8)	0.1232** <sup>c</sup>	NA

CI = 信賴區間；NA = 無資料

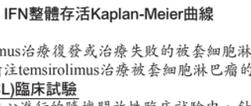
\* p值小於0.0159，視為有顯著的統計意義(死亡個案達446例之O'Brien-Fleming標準)。

\*\* 未因進行多重比較而作進一步的校正。

<sup>a</sup> 依所在的地理區域及是否接受腎臟切除手術做分層，以log-rank test進行分析

<sup>b</sup> 依所在的地理區域及是否接受腎臟切除手術做分層，以Cox hazard比模型型(Cox proportional hazard model)進行分析

<sup>c</sup> 依所在的地理區域及是否接受腎臟切除手術做分層，以Cochran-Mantel-Haenszel test 進行分析



圖一：TORISEL vs. IFN整體存活Kaplan-Meier曲線

### 被套細胞淋巴瘤

目前已完成temsirolimus治療復發或治療失敗的被套細胞淋巴瘤的第三期臨床試驗，驗證了以靜脈輸注temsirolimus治療被套細胞淋巴瘤的療效與安全性。

### 被套細胞淋巴瘤(MCL)臨床試驗

在一項由多家醫學中心進行的隨機開放性臨床試驗中，針對已先透過組織學、免疫遺傳表現學、cyclin D1表現等病理檢查確診斷，且之前曾接受過2-7次包括anthracyclines、alkylating藥劑、rituximab及/或造血幹細胞移植(HSCT)等治療，但卻仍復發或治療失敗的被套細胞淋巴瘤門診病人，隨機分組並分別給予二種不同劑量temsirolimus或研究人員所選擇之治療方法進行療效評估；研究人員以1：1：1的比例將病人分為三組，每組病人數均為54人；第一組病人在前三週內，每週給予靜脈輸注temsirolimus 175 mg治療，接著改為每週給予temsirolimus 75 mg；第二組病人在前三週內，每週給予靜脈輸注temsirolimus 175 mg治療，接著改為每週給予temsirolimus 25 mg；第三組病人則由研究人員給予研究計畫書中建議的其他單一藥物治療 (包括22位接受靜脈輸注gemcitabine、12位靜脈輸注fludarabine、2位口服fludarabine、3位口服chlorambucil、3位靜脈輸注cladribine、3位靜脈輸注etoposide、2位口服cytophosamide、2位口服thalidomide、2位靜脈輸注vinblastine、1位靜脈輸注alemtuzumab與1位接受lenalidomide治療)。這項臨床試驗的主要療效觀察指標(primary endpoint)是依據獨立的放射科醫師與腫瘤學客觀評估確認的疾病無惡化存活時間(progression-free survival；PFS)，並以整體存活時間(overall survival；OS)與客觀的療效反應率(objective response rate；ORR)作為次要療效觀察指標(secondary efficacy endpoints)。被套細胞淋巴瘤的臨床試驗結果摘要於下表。研究結果顯示復發或治療失敗的被套細胞癌病人在接受temsirolimus 175/75 mg治療後的疾病無惡化存活時間(PFS)成效明顯優於對照組(由研究人員給予其他藥物治療，風險比例hazard ratio=0.44，p-value=0.0009)，平均疾病無惡化存活時間為4.8個月，較對照組1.9個月，共延長了2.9個月。二組的整體存活時間則無明顯差異。

接受temsirolimus治療的病人在次要療效觀察指標的整體療效反應率(ORR)亦明顯優於對照組。此臨床試驗的結果是依據國際研討會所制定的標準，由獨立的放射診斷專家進行疾病無惡化存活時間(PFS)與整體療效反應率(ORR)的相關評估而得。