

藥物歷史^{1,2}

BCR-ABL 抑制劑的歷史發展：

- 1980 年代以前，慢性骨髓性白血病 (CML) 被視為無法治癒且致命的疾病，10 年存活率不到 20%。直到 2001 年，第一代 BCR-ABL 抑制劑 imatinib 問世，使 CML 成為可長期控制的疾病，10 年存活率大幅提升至 80%甚至 90%。
- 然而使用 imatinib 的病患仍有超過半數因副作用或抗藥性而終需停藥，因此第二代 BCR-ABL 抑制劑如 dasatinib、nilotinib 與 bosutinib 陸續問世。第二代抑制劑達到完全緩解(CR)的時間與比率較第一代更快且更高，但長期的全因死亡率則無明顯差異。
- 無論第一代或第二代 BCR-ABL 抑制劑，均無法克服 T315I 突變所造成的抗藥性，而約有 20% 的抗藥性屬於此類突變，因此科學家開發了第三代 BCR-ABL 抑制劑 ponatinib。根據 PACE 試驗的顯著療效，FDA 核准 ponatinib 用於第三線治療，或用於 BCR-ABL 具 T315I 突變之 CML 病患。
- 然而因其可能致命且發生率顯著的心血管副作用，FDA 曾於 2013 年暫停其適應症，直到 2014 年才有條件地重新被核准上市。

常見適應症^{3,4,5,6} (FDA 於 2012 年 12 月核准上市)

- 慢性骨髓性白血病 (CML)
 1. 對先前至少兩種酪胺酸激酶抑制劑有抗藥性或無法耐受之慢性期 (CP) CML 的成人病人。
 2. 無法以其他酪胺酸激酶抑制劑治療的加速期 (AP) 或急性期 (BP) CML 的成人病人。
 3. T315I 陽性之慢性期、加速期或急性期 CML 的成人病人。
- 費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL)
 1. 併用化學治療，用於新診斷的 Ph+ ALL 的成人病人。
 2. 作為單一療法，用於無法以其他激酶抑制劑治療的費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL) 或 T315I 陽性之 Ph+ ALL 的成人病人。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
CP CML with resistance or	Phase II, open-label, multi-cohort trial.	(Median f/u: 56.8 months) MCyR within 12 months: 56%	Ponatinib 45 mg PO QD

intolerance to at least two prior kinase inhibitors. or T315I(+)-CML. (PACE trial; NCT01207440)	P: 449 heavily pretreated pts with CML or Ph (+) ALL with resistance to or unacceptable side effects from dasatinib or nilotinib or who had the BCR-ABL T315I mutation.	MMR by 12 months: 34% Durable response for MCyR: 82% ePFS at 5-years: 53% eOS at 5-years: 73% Discontinuation due to TEAEs: 13%	
AP or BP CML, for whom no other kinase inhibitors are indicated. (PACE trial; NCT01207440) Ref: N Engl J Med. 2013 Nov 7;369(19):1783-96.	(Ph (+) ALL: 32 pts; CP-CML: 267 pts; AP-CML: 83 pts; BP-CML: 61 pts;)	(Median f/u: 32.3 months for AP; 6.2 months for BP) MaHR by 6 months: 57% MCyR: 49%; 23% MMR: 22%; 13% mDOR: 12.9 months; 6 months ePFS at 5-years: 22% (AP) mPFS (BP): 3.7 months eOS at 5-years: 49% (AP) Discontinuation due to TEAEs: 13%	Ponatinib 45 mg PO QD
As monotherapy in Ph+ ALL for whom no other kinase inhibitors are indicated or T315I-positive Ph+ ALL. (PACE trial; NCT01207440)		(Median f/u: 5.4 months) MaHR by 6 months: 41% mDOR: 3.2 months mPFS: 3 months OS at 3-years: 12% Discontinuation due to TEAEs: 6%	Ponatinib 45 mg PO QD
CP CML with resistance or intolerance to at least two prior kinase inhibitors. or T315I(+)-CML. (OPTIC trial; NCT02467270) Ref: Blood. 2021 Nov 25;138(21):2042-2050.	Global, multi-center phase II, dose-optimizing trial. P: 283 CP-CML resistant to or intolerant of at least 2 prior TKIs or with T315I mutation. Randomized to ponatinib 45 mg/d; 30 mg/d; 15 mg/d (1:1:1 ratio)	(Median f/u: 32 months) CCyR at 12 months: 44.1% vs 29.0% vs 23.1% mTTR: 6 months vs 3 months vs 6 months ePFS at 24-months: 80% vs 76% vs 78% Treatment-emergent AOE: 9.6% vs 5.3% vs 3.2%	Ponatinib 1. 45 mg PO QD, reduced to 15 mg/d if BCR-ABL transcript levels < 1% (CCyR) 2. 30 mg PO QD, reduced to 15 mg/d if BCR-ABL transcript levels < 1% (CCyR) 3. 15 mg PO QD
Newly diagnosed Ph+ ALL, in combination with chemotherapy (PhALLCON trial, NCT03589326)	Phase III, multicenter, open-label RCT. P: 245 pts with ND Ph+ ALL, with ECOG 0~2, without clinically uncontrolled CVD.	(Median f/u: 20.1 months) MRD (-) & CR ^a at end of induction: 34.4% vs 16.7% (RR: 2.06, p-value: 0.002)* Median duration of MRD (-) & CR: NE vs 18.0 months.	I: ponatinib 30 mg PO QD (decreased to 15 mg if in MRD-negative CR) C: imatinib 600 mg PO QD (For details of reduced

Ref: JAMA. 2024 Jun 4;331(21):1814-1823.	(2:1 ratio) I: ponatinib + reduced intensity chemotherapy ^b , followed by ponatinib alone. C: imatinib + low intensity chemotherapy*, followed by ponatinib alone.	mEFS: NR vs 29 months mPFS: 20.0 months vs 7.9 months* Grade 3/4 TRAE: 53.4% vs 49.4%. AOEs: 2.5% vs 1.2% VTE risk: 11.7% vs 12.3% Discontinuation due to TEAEs: 10.4% vs 8.6%	intensity chemotherapy ^b , listed below)
--	---	---	---

試驗評論：

1. PACE 試驗為 ponatinib 的樞紐性試驗，顯示其對於多線 BCR-ABL TKI 後仍復發或具 T315I 突變之 CML 與 Ph (+) ALL 具臨床效益。12 個月的 MCyR 比率為 56%，其比率與第二線使用二代 TKI 所觀察到的 MCyR 相近，表示後線使用 ponatinib 仍有半數患者可受益，且 5 年的反應維持率達 82%。劑量下調至 15 mg/d 後，仍未影響 MMR 或 MCyR 的持久性。然而在兩年的追蹤下，動脈栓塞事件之累計發生率為 17.1%，顯示高劑量 45 mg/d 的使用受嚴重的心血管風險限制，需謹慎偵測。
2. OPTIC 試驗則進一步探討 ponatinib 之起始劑量最佳化策略。與 15 mg/d 之起始劑量組相比，45 mg/d 組在主要療效指標 CCyR 的達成率上有 26.3% 的絕對差值；而在安全性方面，動脈栓塞事件的發生率則較高，絕對差值為 6.4%。因此對於此類 CML 患者，採用 ponatinib 45 mg/d 之起始劑量，並於達成 CCyR 後降至 15 mg/d 維持的治療策略，能在療效與風險之間達到較佳平衡。
3. PhALLCON 試驗證實，在 Ph+ ALL 病人第一線選用 ponatinib 30 mg/d 合併減低強度之化療，相較於 imatinib 在引導期能達到更高比例的 MRD (-) 與 CR，這項結果能部分代表 ALL 病人長期預後的差異。在安全性方面，實驗組中三級以上副作用以及心血管不良反應發生率與對照組無顯著差異，此結果可能與合併療法下 ponatinib 較低的起始劑量，以及達到 MRD (-) CR 後減量為 15 mg/d 的策略有關，長期暴露量的降低使得整體的耐受性有所提升。這使得第一線使用 ponatinib 合併低強度化療，於 Ph+ ALL 成為相對安全且反應良好的療法。然而因缺乏與第二代 BCR-ABL TKIs 的或其彼此的對照試驗，故此類病人第一線首選的 TKI 尚未被定論。

ALL: acuter lymphoblastic leukemia; AP: accelerated phase; AOE: arterial occlusive events; BP: blast phase; CP: chronic phase; CR: complete remission; CVD: cardiovascular disease; eOS: estimated overall survival; ePFS: estimated progression-free survival; MaHR: major hematologic response; MRD: minimal residual disease; ND: newly diagnosed; NE: not estimable; pts: patients; Ph+: Philadelphia chromosome-positive; RCT: randomized-controlled trial. TEAE: treatment emergent adverse events. VTE: venous occlusive disease.

a. Composite endpoint requiring 4-week durable complete remission and MRD negativity.

b. Reduced intensity chemotherapy in both groups of PhALLCON trial:

Induction (cycles 1~3): vincristine 1.4 mg/m² (capped at 2 mg) D1, D14 & dexamethasone 40 mg/day (20 mg/day for age ≥60 y/o) D1~D4 & D11~D14;

Consolidation (Cycles 4~9, alternating methotrexate and cytarabine): Methotrexate (Cycles 4, 6, and 8): 1000 mg/m² (250 mg/m² for ≥60 y/o); Cytarabine (Cycles 5, 7, and 9): 1000 mg/m² (250 mg/m² for ≥60 y/o) IV Q12H.

Maintenance (Cycles 10 to 20): Vincristine: 1.4 mg/m² (capped at 2 mg) IV on Day 1 of each cycle and prednisone 200 mg (100 mg/d for 60~70 y/o; 50 mg/d for ≥70 y/o) PO QD D1~5

致吐性及骨髓方面副作用⁷

- 致吐性：低度 (約 10~30% 的病人會有嘔吐副作用)
- 血液學方面副作用：血小板下降 (65% ; 3/4 級：31~49%)、嗜中性球減少 (59% ; 3/4 級：

22~59%)；白血球下降 (56%；3/4 級：12~48%)；淋巴球下降 (42%；3/4 級：7~32%)、貧血 (52%；3/4 級：8~52%)

注意事項及常見副作用⁷

- 常見副作用 (≥20%) 包括：皮疹、關節痛、腹痛、頭痛、便秘、皮膚乾燥、高血壓、疲勞、水腫、發燒、噁心、胰臟炎/脂肪酶升高、出血、貧血、肝功能障礙、血小板下降、白血球低下。
- 嚴重副作用包括：動脈血管栓塞、靜脈栓塞、心臟衰竭、肝毒性。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 皮膚方面副作用：皮疹與相關症狀 (50~75%；3/4 級：3.2~12%)、皮膚乾燥 (12~42%)、落髮 (6~11%)
 2. 心血管方面副作用：高血壓 (32~53%；3/4 級：6~25%)、動脈栓塞 (10~31%；3/4 級：6~17%)、出血 (12~31%；3/4 級：2.1~13%)
 3. 骨骼肌肉副作用：關節疼痛 (30%)
 4. 代謝性副作用：高血脂 (3~28%；3/4 級：0~2.1%)、食慾降低 (8~31%；3/4 級：0~2.1%)
 5. 腸胃道方面副作用：腹痛 (25~54%；3/4 級：3.2~13%)、胰臟炎/脂肪酶升高 (16~32%；3/4 級：6~21%)、便秘 (11~53%；3/4 級：0~11%)
 6. 肝臟膽道方面副作用：肝毒性 (19~39%；3/4 級：6~19%)
 7. 神經系統副作用：頭痛 (17~43%；3/4 級：0~3.3%)、神經病變 (13~26%)、頭暈 (3.1~17%)
 8. 呼吸系統與胸腔方面副作用：咳嗽 (6~24%)、呼吸困難 (16~23%；3/4 級：3~6%)
 9. 心臟方面副作用：心律不整 (16~25%；3/4 級：4.3~8%)、心衰竭 (6~13%；3/4 級：1.1%)
 10. 全身性副作用：發燒 (16%；3/4 級：1.1%)、疲累感 (10%；3/4 級：1.1%)
 11. 感染方面副作用：上呼吸道感染 (3~14%；3/4 級：0~1.6%)、泌尿道感染 (1.6~14%；3/4 級：0~3.5%)、鼻咽炎 (3~18%)、肺炎 (8~22%；3/4 級：4.8~16%)、蜂窩性組織炎 (0~13%；3/4 級：0~13%)、敗血症 (2.6~28%；3/4 級：1.9~25%)、白血球低下發燒 (3/4 級：1~25%)
 12. 精神方面副作用：失眠 (11~13%)、焦慮 (4.8~18%)
 13. 實驗室數值異常：ALT 上升 (41~49%；3/4 級：1.1~6%)、AST 上升 (35~40%；3/4 級：3.6%)、ALP 上升 (23~41%；3/4 級：1.1~6%)、血糖上升 (48~54%；3/4 級：1.1~7%)、三酸甘油脂上升 (44%；3/4 級：3.2%)、血磷下降 (27~34%；3/4 級：3.2~10%)、碳酸氫離子下降 (20~27%)、脂肪酶上升 (34~40%；3/4 級：12~14%)、胰澱粉酶 (18%；3/4 級：3.6%)、膽紅素上升 (13%；3/4 級：0.9%)、白蛋白下降 (28%；3/4 級：0.2%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。

藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特

別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級)或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

給藥方式⁷

- 口服每日一次，不拘餐後或空腹服用，但須吞嚥完整錠劑，勿剝半、磨粉或破壞劑型。
- 劑量因適應症與當下治療反應而有不同，如下表一。

適應症	起始劑量	達目標治療反應後劑量
新診斷之 Ph+ ALL (合併低強度化學療法)	30 mg PO QD	15 mg PO QD (達成 MRD-negative CR, $\leq 0.01\%$ BCR::ABL1/ABL1 後)
無法以其他激酶抑制劑治療或 T315I 突變之 Ph+ ALL	45 mg PO QD	(降低劑量之準則未被研究)
CP-CML	45 mg PO QD	15 mg PO QD (達成 $\leq 1\%$ BCR::ABL1 後)
AP-CML 與 BP-CML	45 mg PO QD	(降低劑量之準則未被研究。但可考慮 達成 MCyR 後降低劑量)

*ALL: acute lymphoblastic leukemia; AP: accelerated phase; BP: blast phase; CML: chronic myeloid leukemia; CP: chronic phase; MRD: minimal residual disease;

劑量調整⁷

- 腎功能不全調整：
 - 對於輕度至中度腎功能不全病人 (CLcr: 30~89 mL/min)：無須調整劑量。
 - 對於嚴重腎功能不全病人 (CLcr: <30 mL/min)：於此類病人的藥動學尚未被研究。
- 肝功能不全調整：
 - 單獨使用起始劑量為 45 mg/d：對輕度、中度、重度肝功能不全病人 (Child-Pugh A, B or C)，建議調降劑量為 30 mg/d。
 - 對於新診斷之 Ph (+) ALL 病人且有輕度肝功能不全病人 (Child-Pugh A)：無須調整劑量。
 - 對於新診斷之 Ph (+) ALL 病人且中至重度肝功能不全病人 (Child-Pugh B or C)：密切追蹤副作用，一旦發生不良反應，則需調降劑量。

- 對不良反應的調整與處理：

因應不良反應的產生，Ponatinib 共有三階層的降低劑量，如下表

劑量階層	CP-CML 的劑量	AP-CML, BP-CML, Ph (+) ALL 之	新診斷 Ph (+) ALL 之合併療法劑量
------	------------	---------------------------------	---------------------------

		單獨療法之劑量	
第一層降低劑量	30 mg PO QD	30 mg PO QD	15 mg PO QD
第二層降低劑量	15 mg PO QD	15 mg PO QD	10 mg PO QD
第三層降低劑量	10 mg PO QD	建議永久停藥	建議永久停藥
後續	建議永久停藥		

副作用	嚴重程度	處理方式與劑量調整
心血管或腦血管動脈栓塞性事件	第一級	➤ 暫停用藥直到副作用緩解。 ➤ 緩解後以原劑量重新給藥。
	第二級	➤ 暫停用藥直到副作用緩解至第一或零級。 ➤ 緩解後以降低一階之劑量重新給藥。 ➤ 若再次復發則永久停藥。
	第三/四級	➤ 永久停藥。
靜脈栓塞或周邊動脈栓塞事件	第一級	➤ 暫停用藥直到副作用緩解。 ➤ 緩解後以原劑量重新給藥。
	第二級	➤ 暫停用藥直到副作用緩解至第一或零級。 ➤ 緩解後以原劑量重新給藥。 ➤ 若再次復發則先暫停用藥，緩解至第一或零級後以降低一階之劑量重新給藥。
	第三級	➤ 暫停用藥直到副作用緩解至第一或零級。 ➤ 緩解後以降低一階之劑量重新給藥。 ➤ 若再次復發則永久停藥。
	第四級	➤ 永久停藥。
心臟衰竭	第二或三級	➤ 暫停用藥直到副作用緩解至第一或零級。 ➤ 緩解後以降低一階之劑量重新給藥。

		➤ 若再次復發則永久停藥。
	第四級	➤ 永久停藥。
肝毒性	AST 或 ALT 上升至 3 倍以上正常值上限	➤ 暫停用藥直到副作用緩解至第一或零級。 ➤ 緩解後以降低一階之劑量重新給藥。 ➤ 若再次復發則永久停藥。
	AST 或 ALT 上升至 3 倍以上正常值上限且 T-bil 上升至 2 倍以上正常值上限	➤ 永久停藥。
胰臟炎與脂肪酶上升	脂肪酶上升至 1~1.5 倍正常值上限	➤ 暫停用藥直到副作用緩解至第一或零級。 ➤ 緩解後以降低一階之劑量重新給藥。
	脂肪酶上升至 1.5~2 倍正常值上限且無症狀或是無症狀的胰臟炎	➤ 暫停用藥直到副作用緩解至第一或零級。 ➤ 緩解後以降低一階之劑量重新給藥。
	脂肪酶上升至 2~5 倍正常值上限有症狀、有症狀性的第三級胰臟炎、脂肪酶上升至 5 倍正常值上限	➤ 暫停用藥直到副作用緩解至第一或零級。 ➤ 緩解後以降低一階之劑量重新給藥。
	有症狀性的胰臟炎且脂肪酶上升至 5 倍正常值上限	➤ 永久停藥。
骨髓抑制	ANC < $1 \times 10^9/L$ 或 Plt < $50 \times 10^9/L$	➤ 暫停用藥直到副作用緩解 (ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 且 Plt: $\geq 75 \times 10^9/L$)。 ➤ 緩解後以原劑量重新給藥。 ➤ 若再次復發則先暫停用藥，緩解至第一或零級後以降低一階之劑量重新給藥。
其他非	第一級	➤ 暫停用藥直到副作用緩解。

骨髓毒性		➤ 緩解後以原劑量重新給藥。
	第二級	➤ 暫停用藥直到副作用緩解至第一或零級。 ➤ 緩解後以原劑量重新給藥。 ➤ 若再次復發則先暫停用藥，緩解至第一或零級後以降低一階之劑量重新給藥。
	第三/四級	➤ 永久停藥。

➤ 對藥物交互作用之劑量調整：詳見下方<藥物交互作用>

警告/注意事項與不良反應⁷

➤ 常見副作用的發生比率與型態：(發生率部分為合併療法下的發生率)

副作用	臨床表現/徵象	臨床表現發生比率、型態與建議監測
動脈栓塞事件	心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、動脈血栓形成、缺血性中風、缺血性腦梗塞、不穩定型心絞痛	➤ 在 30 mg/d->15 mg/d 劑量下的發生率：心血管 3.1%、腦血管 1.8%、周邊血管 1.2%。 ➤ 在 45 mg/d->15 mg/d 劑量下的發生率：心血管 7%、腦血管 4.3%、周邊血管 2.1%。 ➤ 在 45 mg/d 劑量下的發生率：心血管 15%、腦血管 7%、周邊血管 11%。 ➤ 發病時間中位數：11.3 個月。 ➤ 用藥前詳細詢問病人是否有心血管病史，或相關風險因子存在。 ➤ 持續監測是否有動脈栓塞事件相關的症狀。
靜脈栓塞事件	(常為單側) 患肢疼痛、水腫、呼吸困難、胸痛、咳血	➤ 發生率：深層靜脈栓塞 2.2~6%、表層靜脈栓塞 0.7~1.5%、肺動脈栓塞 1.2~1.8%、其他靜脈栓塞 1.2%、頸靜脈血栓形成 0.6%、視網膜靜脈阻塞 0.4~0.6%。 ➤ 發病時間中位數：2.5 個月。 ➤ 持續監測是否有靜脈栓塞的症狀產生。
心衰竭	NT-proBNP 上升、左心室肥大、鬱血性心衰竭、水腫、勞力性呼吸困難、疲累	➤ 在 30 mg/d->15 mg/d 劑量下的發生率：6%；3/4 級：1.2%。 ➤ 在 45 mg/d->15 mg/d 劑量下的發生率：13%；3/4 級：1.1%。 ➤ 在 45 mg/d 劑量下的發生率：9%；3/4 級：7%。

肝毒性	AST/ALT 上升、ALP 上升、T-bil 上升、疲累、皮膚或眼白變黃	➤ 發生率：28~66%；3/4 級：6~13%。 ➤ 發病時間中位數：15 天至 3.1 個月。 ➤ 治療前檢測肝指數基準值，並每月固定追蹤。
高血壓	血壓上升、頭痛、頭暈、視覺模糊、胸痛、呼吸困難	➤ 發生率：32~34%；3/4 級：12~14%。 ➤ 治療前檢測血壓基準值，並每週固定追蹤。
胰臟炎	脂肪酶上升 (最常見)、胰澱粉酶上升	➤ 發生率：23~34%；3/4 級：15~17%。 ➤ 發病時間中位數：8 天至 29 天。 ➤ 治療初期兩個月每 2 週追蹤一次脂肪酶，隨後每月固定追蹤一次。
神經毒性	周邊神經病變、感覺減退、肌肉無力、感覺異常、神經性疼痛	➤ 發生率：9~68%；3/4 級：2.4~9%。 ➤ 發病時間中位數：1.1 個月至 7.7 個月。 ➤ 持續監測神經相關症狀。
視毒性	黃斑水腫、視網膜靜脈阻塞、視網膜出血、玻璃體漂浮物	➤ 發生率：11~33%；3/4 級：1.8~3.6%。 ➤ 建議治療前執行完整的眼部評估，並持續監測眼部相關症狀。
出血	腸胃道出血、硬腦膜下出血、顱內出血	➤ 發生率：12~31%；3/4 級：2.5~6%。 ➤ 治療持續監測出血症狀。
體液滯留	周邊水腫、肋膜積水	➤ 發生率：5~33%；3/4 級：1.2~4.5%。 ➤ 治療持續監測水腫相關症狀。
心律不整	心跳過速、暈厥、心房顫動、室上性心搏過速、胸悶	➤ 發生率：16~22%；3/4 級：2.5~7%。 ➤ 治療持續監測心率過慢 (昏厥與頭暈) 及心搏過速症狀 (胸痛、心悸、頭暈)。
骨髓毒性	白血球低下、血小板低下、貧血	➤ 嗜中性白血球低下：55~66%；3/4 級：22~63% ➤ 血小板低下：63~65%；3/4 級：31~62% ➤ 貧血：35~53%；3/4 級：14~40% ➤ 治療初期兩個月每 2 週追蹤一次全血球計數，隨後每月固定追蹤一次。
腫瘤溶解症後群 (TLS)	高尿酸血症、急性腎衰竭 (寡尿、水腫)、關節疼痛	➤ 高尿酸血症：2.1~10%。嚴重 TLS：0.4~1.1% ➤ 治療前監測尿酸，並給予足量 hydration。
可逆性後部腦病症候群 (RPLS)	頭痛、警覺性下降、意識改變、視力喪失、其他神經症狀	➤ 一旦由懷疑症狀的出現，建議檢察 MRI 以確立診斷。

傷口癒合減緩 或腸胃道穿孔	腸胃道穿孔、瘻管 產生	➤ 預期手術的前一週停用 ponatinib，術後至少兩週後及待傷口癒合後再恢復給藥
------------------	----------------	--

➤ 對胎兒的影響：

基於動物試驗與藥理機轉，本藥可能造成孕期胎兒死亡或致畸胎之可能。

對於具生育可能之女性，服藥期間至停藥後 3 週內均需做好避孕措施。

➤ 對哺乳的影響：

目前尚無本藥乳汁分布之數據。建議服藥期間至停藥後 1 週內須避免哺乳。

➤ 對生育能力的影響：

根據動物試驗之結果，本藥可能造成男性及女性不孕症之可能。

藥物交互作用⁷

➤ 本藥主要經肝臟 CYP3A4 代謝；其他次要代謝酶包括 CYP2C8、CYP2D6、CYP3A5。

盡可能避免與 CYP3A4 之強效抑制劑或強效誘導劑併用。若不得已必須並用強效抑制劑，則須按照下表進行劑量調整。

➤ 與並用時需進行劑量調整：

並用藥品	AUC 改變幅度	ponatinib 原劑量	建議調整之劑量
強效 CYP3A4 抑制劑	+78% AUC of ponatinib	45 mg/d	30 mg/d
		30 mg/d	15 mg/d
		15 mg/d	10 mg/d
		10 mg/d	禁止並用
強效 CYP3A4 誘導劑	-62% AUC of ponatinib	禁止並用	

臨床監測項目⁷

➤ 全血球計數：檢查基礎值並常規追蹤。

➤ 肝指數 (AST/ALT/ALP/GGT/T-bil)：檢查基礎值並每月追蹤。

➤ 脂肪酶：檢查基礎值，前兩個月內每兩週追蹤一次，隨後每月追蹤。

➤ 血壓：若有異常值，建議規律追蹤。

➤ 眼部檢查：治療前執行完整的眼部評估，並持續監測眼部相關症狀。

➤ 追蹤靜脈栓塞、動脈栓塞、心衰竭、心搏過速、心搏過慢相關症狀

➤ 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

➤ **BCR::ABL1 基因重組：**

BCR::ABL1 (breakpoint cluster region-Abelson 1 leukemia) 為 CML 的典型基因重組。位於第 22 對染色體上的 *BCR* 與第 9 對染色體上 *ABL1* 的基因於重組後融合，所轉譯出的 BCR-ABL1 蛋白之 ABL1 區域具有常規性活化的功能，不需受質即可讓 tyrosine kinase 維持活化狀態，持續傳遞生存訊號，使 CML 細胞得以增生複製。

➤ **T315I 突變：**

T315I 為 *BCR::ABL1* 活性位點的點突變，是 CML 最常見的突變之一，約佔抗藥性突變的 20%。此突變造成 ATP 結合口袋 (ATP-binding pocket) 開口的立體障礙，使其對第一代與第二代 BCR-ABL1 TKI 皆產生抗藥性。Ponatinib 為第三代 BCR-ABL1 TKI，其特殊設計的結構能克服 T315I 突變造成的立體障礙，並與 BCR-ABL1 結合產生抑制效果。

➤ 然而 ponatinib 的特殊結構也使其選擇性降低，在 CML 治療劑量下其對多種激酶皆具抑制活性，包括 VEGFR、PDGFR、FGFR、SRC、KIT、RET、TIE2 與 FLT3。因此 ponatinib 亦屬於多重激酶抑制劑 (multi-kinase inhibitor)，這也與其廣泛的心血管毒性部分相關。

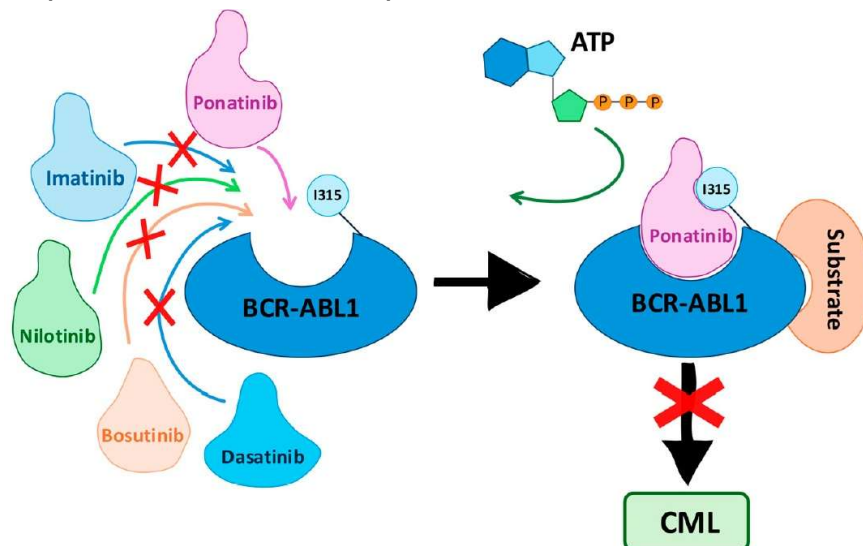


Figure 1. Mechanism of action of ponatinib in treating chronic myeloid leukemia (CML).

藥師小叮嚀

1. 本藥需每日服用一次，不拘空腹或餐後。須吞嚥完整錠劑，勿剝半、磨粉或破壞劑型。
2. 本藥品含有乳糖，可能對乳糖不耐症患者造成些微不適。
3. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
4. 治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：

發生血栓相關症狀：胸痛、呼吸急促、說話咬次困難、半側偏癱無力麻木、腳疼痛或水腫。
心衰竭或心律不整相關症狀：呼吸急促、胸痛、心悸、頭暈、昏倒。
高血壓相關症狀：意識混亂、頭痛、頭暈、胸痛、呼吸急促

胰臟炎相關症狀：嚴重腹痛、噁心嘔吐
水腫相關症狀：雙腳腫脹、腹部腫脹、體重上升
肝毒性相關症狀：黃疸 (皮膚/眼白變黃)、茶色尿液、厭食、瘀血或出血。
視力模糊或視覺喪失
發燒

5. 此藥對於孕婦及胎兒的影響未知。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師，女性病人停藥後的3週內都須執行避孕措施。
6. 此藥對於母親乳汁的分布與對嬰兒的影響未知。最後一劑停藥後的一週內都須避免哺乳。
7. 副作用等級3或4級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
8. 臨床監測項目：全血球計數、肝指數、脂肪酶；追蹤靜脈栓塞、動脈栓塞、心衰竭、心搏過速、心搏過慢相關症狀。

References:

1. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1451-1464.
2. Nascimento M, Moura S, Parra L, et al. Ponatinib: A Review of the History of Medicinal Chemistry behind Its Development. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(10):1361. Published 2024 Oct 11.
3. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783-1796.
4. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood*. 2021;138(21):2042-2050.
5. Jabbour E, Kantarjian HM, Aldoss I, et al. Ponatinib vs Imatinib in Frontline Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(21):1814-1823.
6. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404.
7. Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. Iclusig (ponatinib) Prescribing Information. Deerfield, IL; 2025. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/203469s038lbl.pdf. Accessed [2025 Oct 12].