

®

(Neopax®)

:

: ;

1 , , 100 400 ( );

: , , , , , ;  
,

: ( , ( 171), 3000, ), ( 172),  
( 172).

· , ·

- : , , -

100 : , , -  
400 : , , -

L01X E01.

\_\_\_\_\_ : Kit, - (SCF), , c-Kit- , BCR-ABL ( ), (DDR1 DDR2),

(CSF -1R) (PDGFR- PDGFR- ).

---

*n vivo* BCR-ABL *in vitro*, *in vivo*.  
 BCR-ABL+ ( ).  
 (PDGF), PDGF-R BCR-ABL+ (SCF), -Kit,  
 PDGF- SCF- *n vitro* Kit- PDGF BCR-ABL  
 / ( / ), / ( / ) PDGFR ABL  
 ( ).

---

III (Ph+) II Ph+ I  
 (IFN). Ph+  
 38-40 % 60 III 10-12 % - 70  
 (IFN) (Ara-C). 24 ( )  
 6 ( ) 400  
 5 / 2/ Ara-C 20 / 2/ 10  
 1106 553  
 51 ( 18-70 ), 21,9 % 60 .59 % 41 %--- ; 89,9 %  
 4,7 % - 82 8  
 406 ±76 64

( ), 1.

1  
( 84 )

		+Ara-C
	n=553	n=553
( ), n (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[95 % ( )]	[94,7 %, 97,9 %]	[52,4 %, 60 %]
n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95 % I]	[85,7 %, 91,1 %]	[19,9 %, 27,1 %]
( ) n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
( ) n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
**		
12 (%)	153/305=50,2 %	8/83=9,6 %
24 (%)	73/104=70,2 %	3/12=25 %
84 (%)	102/116=87,9 %	3/4=75 %

\* p<0,001,  
\*\*

<10 x 10<sup>9</sup>/ , ( <450 x 10<sup>9</sup>/ , 4 + ): <5 % , <20 % ,  
: (0 % Ph+ ), (1-35 %), (36-65 %) (66-95 %). (0-35 %)

Bcr-Abl 3 (

12 84 : - 96,4 % 98,4 %, -

69,5 % 87,2 %

(16,8 %) : 37 (6,7 %) - , 31 - , 15 (2,7 %) -

10 (1,8 %) - +Ara-C 165 (29,8 %)

130 +Ara-C 84

(92,5 % 85,1 %, <0,001).

84 81,2 % 60 % (<0,001).

+Ara-C 71 (12,8 %) 85 (15,4 %)

84 86,4 % (83, 90) 83,3 % (80, 87) +Ara-C (=0,073, +Ara-C

+Ara-C (n=325).

%) 63 (19,4 %) - +Ara-C (<0,001); 42 47 (8,5

+Ara-C

96 % (93 %) ( ) 12 , 84

84 , 81 % 12 84

(<0,001 , =0,25 ) Bcr-Abl 12 3 18-

/ 99 % 84 400 600 , - 600 800 42

11 ( 4 ) 11 4

800 , 2 4 (1 1 ,

). 7 , 800 (n=551).

532 400

: (29 %), (35 %)

(36 %). 14-

$25 \times 10^6$  / ; ( , 0-35 % Ph+ - 32 . ) .  
 65 % , 53 % ( 43 % ) ( . 2) .  
 95 % 235 . 77 400 ,  
 158 600 .  
 ( , ,  
 ), 27,7 % , 71,5 % ( . 2) .  
 600 , 20,4 % ( 16 % ) .  
 260 22,9 42,5 .  
 400 , 95 (37 %) 37  
 ( 63 % ) 223 600 .  
 , 31 % ,  
 (36 % 22 % ) .  
 600 (33 %) 400 (16 %, = 0,0220) .  
 22,9 42,5 .  
 (n=10) . 2-3  
 70 % .

2

	0110. 37 (n=532)	0109. 40,5 (n=235)	0102. 38 (n=260)
1	% ( 95%)		
	95 % (92,3-96,3)	71 % (65,3-77,2)	31 % (25,2-36,8)
( )	95 %	42 %	8 %
( )		12 %	5 %
( )		17 %	18 %

2	65 % (61,2-69,5)	28 % (22,0-33,9)	15 % (11,2-20,4)
	53 %	20,4 %	7 %
( 3) [95 % ]	(43 %) [38,6-47,2]	(16 %) [11,3-21,0]	(2 %) [0,6-4,4]
	12 %	7 %	8 %

1 : 0110 [ <10x10<sup>9</sup>/ , <450x10<sup>9</sup>/ , + <5 % , <20 % , ] 0102 0109 [ ( ) 1,5x10<sup>9</sup>/ , 100x10<sup>9</sup>/ , <5 % ];

2 : <15 % , 1x10<sup>9</sup>/ 20x10<sup>9</sup>/ ( 0102 0109); ( ) , <30 % + , <20 % , ( 0102 0109).

3 : (0 % Ph+ ) , (1-35 %).

26 <18 (n=11),

Ph+ (n=15). : 46 %

( ) 73 % 260 / 2/ (n=5), 340 / 2/

(n=9), 440 / 2/ (n=7) 570 / 2/ (n=5). 9

; 4 (44 %) 3 (33 %) - 77 %.

51

340 / 2/ , 8

: - 78 %.

( ) 65 % , 16 % ,

81 % . 3 10 , 5,6 (

Ph+ (Ph- )

---

Ph+ (ADE 10) 55 55

(96,3 % 50 %; =0,0001). , 9 (81,8 %) 11

; bcr-abl ( . 3), bcr-abl 2 ( =0,02). 8

( =0,01)

(AAU02, ADE04, AJP01 AUS01) 211 Ph+

( ) 93 % (147 158 ) 90 % (19 21 3) )  
 48 % (49 102 )  
 (AJP01 AUS01) 1 , ( p<0,001; p<0,0001).  
 3

ADE10	
	10 / 2 , 1-5; 200 / 2 / , 3, 4, 5; 12 , 1
	10 / 2 , 6-7, 13-16; 1 / , 7, 14; 8 / 2 / (0,5 ) , 7, 8, 14, 15; 500 / 2 / (1 ) 1; Ara-C 60 / 2 / , 22-25, 29-32
I, III, V	500 / 2 / (24 ) , 1, 15; 6- 25 / 2 , 1-20
II, IV	Ara-C 75 / 2 / (1 ) , 1-5; VM26 60 / 2 / (1 ) , 1-5
AAU02	
Ph+ ) (	30 / 2 / , 1-3, 15-16; 2 / , 1, 8, 15, 22; 750 / 2 / , 1, 8; 60 / 2 , 1-7, 15-21; 9 / 2 , 1-28; 15 , 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 , 1, 8, 15, 22; 40 , 1, 8, 15, 22
. Ph+ ) (	Ara-C 1,000 / 2/12 / (3 ) , 1-4; 10 / 2 / , 3-5; 15 , 1; 40 , 1
ADE04	
	10 / 2 , 1-5; 200 / 2 / , 3-5; 15 , 1
I	10 / 2 , 1-5; 2 / , 6, 13, 20; 45 / 2 / , 6-7, 13-14
II	1 / 2 / (1 ) , 26, 46; Ara-C 75 / 2 / (1 ) , 28-31, 35-38, 42-45; 6- 60 / 2 , 26-46
	10 / 2 , 1-5; 3 / 2 / , 1; 1,5 / 2 / (24 ) , 1; 250 / 2 / (1 ) 4-5; Ara-C 2x 2 / 2 / (3 , 12 ) , 5
AJP01	
	1,2 / 2 / (3 ) , 1; 60 / 2 / (1 ) , 1-3; 1,3 / 2 / , 1, 8, 15, 21; 60 / 2/

	: 1 / 2 / (24), 1 Ara-C 2
	/ 2 / (12), 2-3, 4
	1,3 / 2 / , 1; 60 / 2, 1-5
AUS01	
-	-CVAD: 300 / 2 / (3, 12), 1-3; 2 / , 4, 11; 50 / 2 / (24), 4; 40 / 1-4 11-14, 1 / 2 / (24), 1, Ara-C 1 / 2 / (2, 12), 2-3 ( 8 )
	2 / 13 ; 200 , 5 13
Ara-C - ; - ; - ; - ; 6- - 6- ; VM26 - ; - ; - ; / - .	

I2301 93 ( 1 22 ) Ph + , , ,  
 III (340 / 2/ ) ;  
 1, , 1-5, ( ;  
 5, 5, ) .  
 5 (n=50) 4- (EFS) (n=120),  
 (69,6 % 31,6 % ) . , 4- 5 83,6 %  
 44,8 % . 20 50 (40 %) 5 .

1 (3 ) VP-16 ( ) (100 / 2/ , / ): 1-5.  
 (1,8 / 2/ , / ): 1-5.  
 (360 / 2/ 3 x 8 / , / ):  
 1-5.  
 - (5 / , / ): 6-15 >1500  
 / ( ): 1 .  
 ( ): 8, 15.

2 (3 ) (5 / 2 24 , / ): 1.  
 (75 / 2 36 , / ; 15 / 2 /  
 6 x 6 ) : 2 3.  
 ( ): 1.  
 ARA-C ( ) (3 / 2/ 12 x 4, / ): 2  
 3.  
 - (5 / , / ): 4-13 >1500 .

(3 ) 1 VCR ( ) (1,5 / 2/ , / ): 1, 8 15.  
 DAUN ( ) (45 / 2/ , / ): 1 2.  
 CPM ( ) (250 / 2/ 12 x 4 ,  
 / ): 3 4.  
 - (2500 / 2, / ): 4.  
 - (5 / , / ): 5-14 >1500 .  
 ( ): 1  
 15.  
 DEX ( ) (6 / 2/ , / ): 1-7 15-21.

(9 ) 1 (5 / 2 24 , / ): 1 15.  
 (75 / 2 36 , / ; 15 / 2 / /  
 6 x 6 ) : 2, 3, 16 17.  
 ( ): 1  
 22.  
 VP-16 ( ) (100 / 2/ , / ): 22-26.  
 CPM ( ) (300 / 2/ , / ): 22-26.  
 (150 / 2/ , / ): 22-26.  
 - (5 / , / ): 27-36 >1500 .  
 ARA-C ( ) (3 / 2 12 , / ): 43, 44.  
 L- (6000 / 2, / ): 44.

(3 )	<p>2 VCR ( ) (1,5 / 2/ , / ): 1, 8 15.          DAUN ( ) (45 / 2/ , / ): 1 2.          CPM ( ) (250 / 2/ 12 x 4 , / ): 3 4.          - (2500 / 2, / ): 4.          - (5 / , / ): 5-14 &gt;1500 .          ( ): 1</p> <p>15.          DEX ( ) (6 / 2/ , / ): 1-7 15-21.</p>
(9 )	<p>2 (5 / 2 24 , / ): 1 15.          (75 / 2 36 , / ; 15 / 2 / /          6 x 6 ) : 2, 3, 16 17.          ( ): 1</p> <p>22.          VP-16 ( ) (100 / 2/ , / ): 22-26.          CPM ( ) (300 / 2/ , / ): 22-26.          (150 / 2/ , / ): 22-26.          - (5 / , / ): 27-36 &gt;1500 .</p> <p>ARA-C ( ) (3 / 2 12 , / ): 43, 44.          L- (6000 / 2, / ): 44.</p>
(8- 1-4 )	<p>(5 / 2 24 , / ): 1.          (75 / 2 36 , / ; 15 / 2 / /          6 x 6 ) : 2 3.          ( ): 1, 29.</p> <p>VCR ( ) (1,5 / 2, / ): 1, 29.          DEX ( ) (6 / 2/ / ): 1-5; 29-33.          6- (75 / 2/ , / ): 8-28.          (20 / 2/ , / ): 8, 15, 22.          VP-16 ( ) (100 / 2, / ): 29-33.          CPM ( ) (300 / 2, / ): 29-33.          / 29-33.          - (5 / , / ): 34-43..</p>

(8-5) 12 8 ( ) 5).  
 18 10 ( ) 1 2.  
 VCR ( ) (1,5 / 2/ , / ): 1, 29.  
 DEX ( ) (6 / 2/ , / ): 1-5; 29-33.  
 6- (75 / 2/ , / ): 11-56 ( 6-  
 6-10  
 1 5. 6-  
 1  
 ).  
 (20 / 2/ , / ): 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50.

(8-6-12) VCR ( ) (1,5 / 2/ , / ): 1, 29.  
 DEX ( ) (6 / 2/ , / ): 1-5; 29-33.  
 6- (75 / 2/ , / ): 1-56.  
 (20 / 2/ , / ): 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43,  
 50.

- - , ARA-C - , CPM - , VP-16 - , MTX - , / - , / - , IT - , PO - , IM -  
 , -2- , - MTX <0,1 . , DAUN - , L-ASP - L- , - =

AIT07 , , , II/III , 128 ( 1 18 ),

Ph+ .

/ Ph+ . 53 411 , - 23 % , - 30 % (9 %

). : 353 411 , (411 ) Ph+ 2,6-3,1 ,

- 4,9 9 .

55 .

/

( 2225) Abl, Kit PDGFR 7 / , 400

PDGFR (2 1 ). 20 72 .  
 ( L2401)  
 PDGFR- . 23  
 264 ( : 100 400 ) 7,2 ( 0,1 12,7 ).  
 22,9 17 23  
 20/23 (87 %) ,  
 CCyR – 9/23 (39,1 %) , MR – 11/23 (47,8 %) ,  
 CCyR 20/22 (90,9 %), 9/9 (100 %) 11/17 (64,7 %)  
 13 24 / . 21 400  
 PDGFR 11 , 9 1 – . 2 79 .  
 6 11 ( 32-38 ).  
 12 / PDGFR (5 2225).  
 47 ( 24 60 ). 6 4 . 11  
 , 10 –  
 49 ( 19 60) 47 ( 16 59)  
 65 ( 25 234).  
 - 4 . 3 / 4 , 50 92,5 / 2 340 / 2 PDGFR,  
 /  
 II ( B2225)  
 14 / , Abl, Kit 100 1000 . 75 800 35  
 , 162 / 176 . 61 117  
 FIP1L1-PDGFR . 3 FIP1L1-PDGFR FIP1L1-PDGFR .  
 65 44+ , ) . 28 ( 13-67 ) . 21 65 ( 1+  
 , / , / , - ,  
 / / , / . 3 (3) , ,  
 , 2 16 , 300 / 2  
 200-400 . /  
 /

1:100; 36 / 18 147 83 II 400 600 1  
 Kit- (-4502, - - , ,  
 (SWOG). 5 5.

STIB2222 ( )

	(n=147)
	400 (n=73)
	600 (n=74)
	n (%)
	1 (0,7)
	98 (66,7)
	23 (15,6)
	18 (12,2)
	5 (3,4)
	2 (1,4)

(95 % 106-147), 13 (95 % 12-23). 84 (95 % 71-109). 31 ).  
 122  
 68 %.  
 ( B2222 800  
 (400 600 ). 26 % 800  
 103 ; 6 21 - (400 600 )  
 800

18 91

III (Z9001)

773

Kit-14-70

3

400

( ),

75 % 38 20  
 (95 % [30 - ]; [14 - ] ); ( - 0,398 [0,259-0,610], <0,0001).  
 (97,7 %) (82,3 %) ( <0,0001).  
 89 % ( - 0,113 [0,049-0,264]).

556 713

6.

6

Z9001

	%	/		(95 % )*	(%)	
					12	24
	29,5	0/86	2/90		100 98,7	100 95,5
	25,7	4/75	6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 94,8	97,8 89,5
	44,8	21/140	51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 64,0	80,7 46,6
	20,7	0/52	2/63		100 98,1	100 93,0
	25,0	2/70	0/69		100 100	97,8 100

	24,6	2/70	11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 90,8	97,9 73,3
	29,7	16/84	39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 56,1	79,9 41,5

\*

III (SSG XVIII/AIO)

12 36- 400  
>5/50 >10 - : >5  
12 198 397 36 61 ( >10/50  
54 ( 22 84 )  
83  
( ) = 0,46 [0,32, 0,65], <0,0001) ( 7).  
= 0,45 [0,22, 0,89], <0,0187) ( 36 ( ) 12 ( )  
( >36 ) ,  
25 12 12 - 36  
, , 36  
36 11 12 0,35 [95 % : 0,22; 0,56].  
7  
12 36 ( SSGXVIII/AIO)

	12	36
	% ( )	% ( )
12	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)

48	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
36	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

c-Kit (Kit) 17, 7, 8, 18, 300, 400, 800, 12, 6,2, 24,3, 18, 400, (4), 800, (1), 4, 3, 14, 5, 20, 25, 1000, 1, 7, 28, 98%, AUC, C<sub>max</sub>, 11%, t<sub>max</sub>, 1,5, AUC (7,4%)

*in vitro*, 95 % (

), N- AUC *in vitro* 16 % AUC

N- 65 % (AUC<sub>(0-48)</sub>).

*in vitro* CYP3A4 P450

V) (IC<sub>50</sub> 50 ) (IC<sub>50</sub> 118 )

*in vitro*, CYP2C9, CYP2D6 CYP3A4/5. K<sub>i</sub>

CYP2D6 / CYP3A4/5- 27, 7,5 7,9 / 2-4 / 5-

CYP2C8 (K<sub>i</sub>= 34,7 ). i

5-

<sup>14</sup>C- 25 % (20 % 81 % 5 % - ) 7 (68 % ) (13 % ).

(t<sub>1/2</sub>) 18 , 1

25 1000 AUC

1,5 (400 ).

(CL/F),

CL/F.

(12 % ) >65 ).

8,5 / 100 11,8 / 50

340 / 2/ ,  
340 / 2/

1,7

400 600

AUC(0-24) 8- 1-

( , Ph+  
( ).

),

260 / 2 1

(

400 1

) 340 / 2 1

(

600 1

),

400

600 1

1,5-2

1,5-

-1

®

:

( )

(Ph+)

(BCR-ABL),

Ph+

;

(Ph+ ),

;

Ph+ ,

;

( / ),

( );

/

( ) /

( )

FIP1L1-

PDGFR .

®

• <sup>®</sup> : Kit (CD 117)- /  
 • ( ); Kit (CD 117)- ;  
 • , , ( ) /  
 ( h+ ), MDS/MPD, DFSP ,  
 GIST DFSP. Ph+ , MDS/MPD

	CYP3A4	450 (		
/	;	),	$C_{max}$	AUC
)	CYP3A4.	(	(	CYP3A4).
	CYP3A4 (			26 % 40 %
600	),	400	$C_{max}$	AUC (0 - )
				54 % 74 %
	AUC	( )		
	CYP3A4			73 %.



13 %

( , )

« » « »).

( , , , )

2,5 %

( / )

PDGFR

(1-2 / )

*B*

BCR-ABL-

B

HBV-

B (

V-

B,

B

(SPF).

BCR-ABL ( )

( ),

( .

« »).

TMA,

13-

ADAMTS13  
ADAMTS13,

ADAMTS13,

-1-

12 24

( )

( . « »).

®

-

®.

0,5  
(~10 %

0,9  
)

400

400

(

800

(

)

),

400

100

,

)

.

400 600

1 , 800

400 ,

, , ( ( 50 , 100 200 400 ).

® 400 /

: < 15 %

< 20 % ,

> 100 \* 10<sup>9</sup> / .

®

600

15 % ,

< 30 %

30 %

( , < 30 % ) ,  
® - 600

:

20 % ,

100 \* 10<sup>9</sup> / ,

30 %

®

\_\_\_\_\_

( 400 2 400 600 800 )

600

800

12

3

;

( - );

\_\_\_\_\_

(

( / 2 ) . 340 / 2  
800 ) .

1

-  
2  
340 / 2 570 / 2 (

800 )

( -

);

3

;

12

\_\_\_\_\_ Ph- (Ph+) \_\_\_\_\_  
®

Ph+

600

600

Ph+

®

Ph+

600

Ph- (Ph+)

(Ph+ )

340 / 2 (

( / 2).

600 ).

®

/

400

47

(24 - 60 ).

®

/

100

100

400

Kit (CD117)-

Kit (CD117)-

®

/

400

400

600

800

7

(7 -13 ).

®

400

36

( )

®

800

®

3

(ULN)

5

ULN,

1,5

ULN,

2,5

ULN.

400 300

600

400

800

600

- 340 260 / 2

8.

8

/ ( 100 ) ,	$<1,0 \times 10^9 /$ / $<50 \times 10^9 /$	1. , $1,5 \times 10^9 /$ $75 \times 10^9 /$ . 2. ( ) .
M /M ( , 400 ) ( 400 )	$<1,0 \times 10^9 /$ / $<50 \times 10^9 /$	1. , $1,5 \times 10^9 /$ $75 \times 10^9 /$ . 2. ( ) . 3. $<1,0 \times 10^9 /$ / $<50 \times 10^9 /$ 1 300 .
( 340 / 2)	$<1,0 \times 10^9 /$ / $<50 \times 10^9 /$	1. $1,5 \times 10^9 /$ $75 \times 10^9 /$ . 2. ( ) . 3. $<1,0 \times 10^9 /$ / $<50 \times 10^9 /$ 1 260 / 2 .
( Ph + 600 )	$<0,5 \times 10^9 /$ / $<10 \times 10^9 /$	1. , ( ) . 2. , , 400 . 3. 2 , 300 . 4. 4 , , $1 \times 10^9 /$ $20 \times 10^9 /$ , 300 .
( 340 / 2)	$<0,5 \times 10^9 /$ / $<10 \times 10^9 /$	1. , ( ) . 2. , , 260 / 2 . 3. 2 ,

		200 / 2. 4. , , 4 1×10 <sup>9</sup> / 20×10 <sup>9</sup> / , 200 / 2.
( 800 )	<1,0×10 <sup>9</sup> / / <50 x 10 <sup>9</sup> /	1. 1,5×10 <sup>9</sup> / 75×10 <sup>9</sup> / 2. 600 . 3. <1,0×10 <sup>9</sup> / / <50×10 <sup>9</sup> / , 1 400 .
-	1 .	

M /M , , / M /M , DFSP, / ( 18 )  
Ph+ 1 .  
400 .

9

	: 1,5 ; > ( < , > )
	>1,5-3,0 ; - -
	> 3-10 ; - -

20 %

65

M /M ,

®

2

Ph+

1

M /M , DFSP,

( 18 )

« » « ».

1200-1600 ( 1 10 ):

1800-3200 (3200 6 ):

6400 ( ):

8 10 ( ):

3-

400

3-

980

/1000),

(<1/10000),

( 1/10),

( 1/100, <1/10),

( 1/1000, <1/100),

( 1/10000 <1




	,	,	,	,	,
	,	,	,	,	,
	,	,	,	,	,
			*		
					3,
	,	,	,	,	,
	,				
	*		*		
4					
	,				
	,	,	,	,	,
	,				
	/	*			
	,				
	,	,			
		5,			
	,	,	,	,	
			11*		
	*				
-					
	,	,	,	,	6
	,	,	,	,	,
	,				
	,	,	,	,	-
	7,	,	,	,	,
	,	,	,	,	
	,				







Ph+

Ph+

Ph+

. 3 .

100 :  
 ; 1,6 12  
 400 :  
 ; 1,3 6

6,8501

20/ , 10450

,

.

.