



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I693071 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：107106359

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 02 月 26 日

(51)Int. Cl. : **A61K31/702 (2006.01)****A61P35/00 (2006.01)**

(30)優先權：2017/03/01 美國

62/465,270

2017/05/11 美國

62/504,552

2017/08/29 美國

62/551,770

(71)申請人：基亞生物科技股份有限公司 (中華民國) MEDIGEN BIOTECHNOLOGY CORP.
(TW)

臺北市南港區園區街 3 號 F 棟 14 樓

(72)發明人：張世忠 CHANG, STANLEY (TW)；賴冠郎 LAI, KUAN LANG (TW)

(74)代理人：林宛萱

(56)參考文獻：

Liu, Chun-Jen, et al. "Adjuvant heparanase inhibitor PI-88 therapy for hepatocellular carcinoma recurrence." World Journal of Gastroenterology: WJG 20.32 (2014): 11384.

Liu, Chun-Jen, et al. "Heparanase inhibitor PI-88 as adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma after curative resection: a randomized phase II trial for safety and optimal dosage." Journal of hepatology 50.5 (2009): 958-968.

Wang, Gui-Bo, Xin-Yu Zhou, and Xiao-Qin Wang. "Relationship between serum heparanase and microscopic venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma." American journal of clinical pathology 134.2 (2010): 242-248.

審查人員：陳世芹

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：10 共 45 頁

(54)名稱

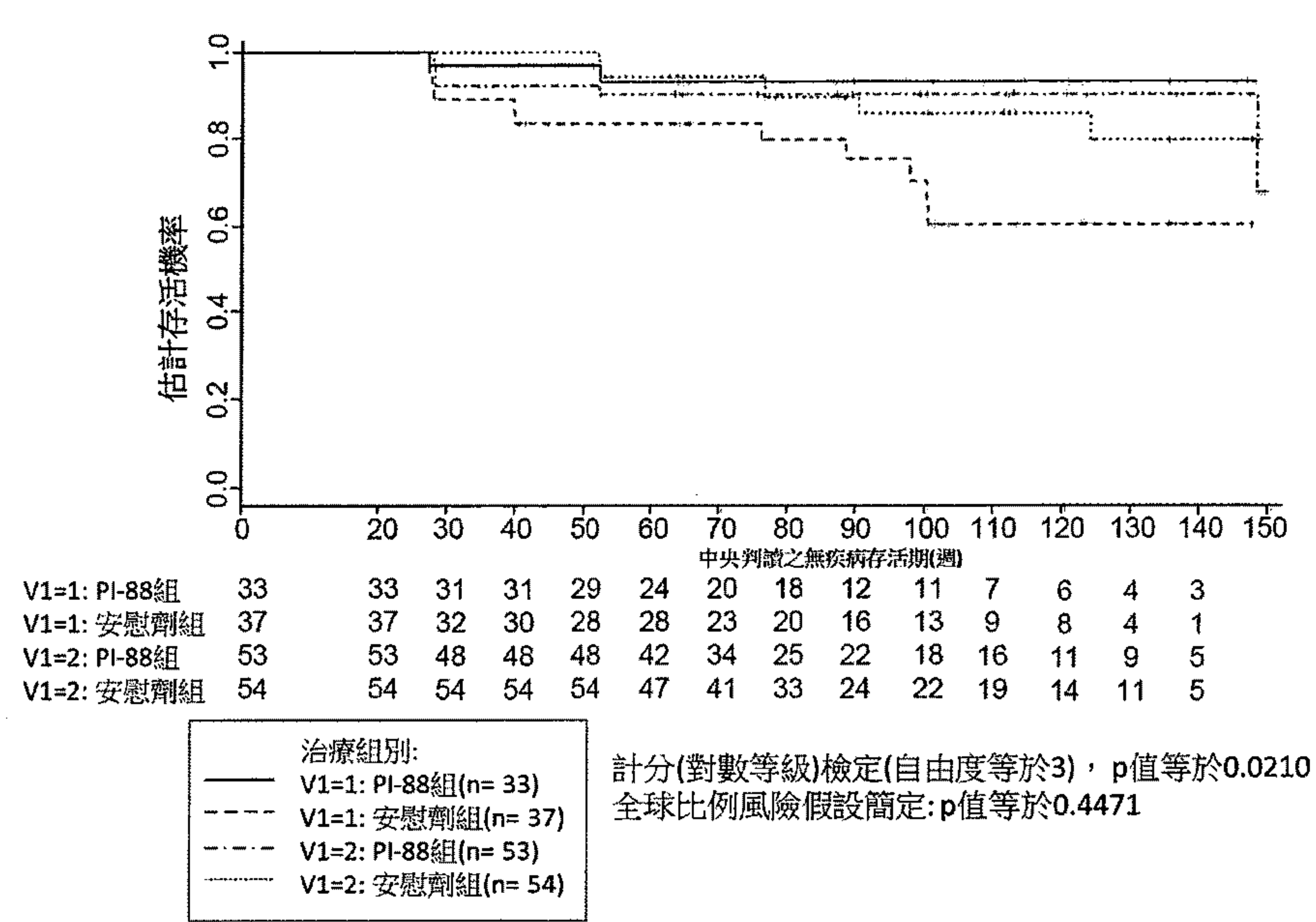
硫化寡醣在製備治療手術後肝細胞癌病患之藥物的用途

(57)摘要

本發明係關於一種硫化寡醣在製備供根治性肝臟切除後之微小血管侵犯型肝細胞癌患者用於減低肝內腫瘤復發及延長無疾病存活期之一藥物的用途，且排除無血管侵犯型肝細胞癌患者及大血管侵犯型肝細胞癌患者。

The present invention relates to a use of sulfated oligosaccharides in the manufacture of a medicament for reducing intrahepatic tumor recurrence and increasing disease-free survival period in a hepatocellular carcinoma (HCC) patient with microvascular invasion after curative liver resection, while excluding HCC patients with no vascular invasion and HCC patients with macrovascular invasion.

指定代表圖：



【第4圖C】

I693071

【發明摘要】

【中文發明名稱】 硫化寡醣在製備治療手術後肝細胞癌病患之藥物的用途

【英文發明名稱】 USE OF SULFATED OLIGOSACCHARIDES IN THE

MANUFACTURE OF A MEDICAMENT FOR TREATING PATIENTS WITH
HEPATOCELLULAR CARCINOMA AFTER SURGICAL RESECTION

【中文】

本發明係關於一種硫化寡醣在製備供根治性肝臟切除後之微小血管侵犯型肝細胞癌患者用於減低肝內腫瘤復發及延長無疾病存活期之一藥物的用途，且排除無血管侵犯型肝細胞癌患者及大血管侵犯型肝細胞癌患者。

【英文】

The present invention relates to a use of sulfated oligosaccharides in the manufacture of a medicament for reducing intrahepatic tumor recurrence and increasing disease-free survival period in a hepatocellular carcinoma (HCC) patient with microvascular invasion after curative liver resection, while excluding HCC patients with no vascular invasion and HCC patients with macrovascular invasion.

【指定代表圖】 第4圖C

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 硫化寡醣在製備治療手術後肝細胞癌病患之藥物的用途

【英文發明名稱】 USE OF SULFATED OLIGOSACCHARIDES IN THE
MANUFACTURE OF A MEDICAMENT FOR TREATING PATIENTS WITH
HEPATOCELLULAR CARCINOMA AFTER SURGICAL RESECTION

【技術領域】

【0001】 本發明係關於肝細胞癌，更進一步地係關於muparfostat在製備供手術切除肝臟後之肝細胞癌患者用於延長無疾病存活期之藥物的用途。

【先前技術】

【0002】 早期肝細胞癌病患的標準治療為局部消融或手術切除(包括肝臟移植)，儘管根治性目的之手術切除在初期有效，但因為肝細胞癌復發的高風險，手術後的五年無疾病存活率僅有20%~30%。

【0003】 術後復發有兩種特別的態樣，一是從殘餘微轉移(residual micrometastases)而來的復發，二是因剩餘肝組織持續癌變而重新復發。由於腫瘤復發及其後伴隨而來的死亡在肝細胞癌切除手術後並非罕見，許多輔助性治療已被用於改善病患存活，包括全身性化學治療、肝動脈化學栓塞療法(transarterial chemoembolization)、干擾素 α -2b、碘131標幟的碘化油、細胞激素、sorafenib及非環狀類視黃醇等，然而都未能獲得成功。因此，目前對於肝細胞癌切除手術後的有效輔助療法仍然付之闕如而極需開發。

【發明內容】

【0004】 於一方面，本發明係關於一種治療有效量的 muparfostat 在製備供一肝臟切除後之一微小血管侵犯型肝細胞癌患者用於減低肝內腫瘤復發及延長無疾病存活期之一藥物的用途。

【0005】 在一具體實施例中，於本發明之用途前，檢驗從肝細胞癌患者切除的肝腫瘤樣本以確認該樣本中存在微小血管侵犯。

【0006】 在一具體實施例中，於本發明之用途前，評估肝細胞癌患者的肝腫瘤樣本以確認該肝腫瘤樣本是否具有微小血管侵犯。

【0007】 在一具體實施例中，於本發明之用途後，該患者每三個月進行一次電腦斷層掃描監控作為檢查。

【0008】 在一具體實施例中，本發明之用途係與一治療有效量之一免疫檢查點抑制劑在製備供一微小血管侵犯型肝細胞癌患者用於減低肝內腫瘤復發及延長無疾病存活期之一藥物的用途合併使用。

【0009】 在一具體實施例中，本發明之用途係與一治療有效量之一附加抗癌劑在製備供一微小血管侵犯型肝細胞癌患者用於減低肝內腫瘤復發及延長無疾病存活期之一藥物的用途合併使用。

【0010】 在另一具體實施例中，該治療有效量的 muparfostat 係該藥物之唯一抗癌劑。

【0011】 在另一具體實施例中，該微小血管侵犯型肝細胞癌患者於肝臟切除前具有不超過一個腫瘤。在另一具體實施例中，該微小血管侵犯型肝細胞癌患者之術後 Child-Pugh 總評分低於 8 分。在另一具體實施例中，該微小血管侵犯型肝細胞癌患者於該肝臟切除前之肝腫瘤大小不超過 10 公分。在另一具體實

施例中，該微小血管侵犯型肝細胞癌患者於該肝臟切除前根據四級制腫瘤分級係具有一分化良好、中等分化或分化不良腫瘤。在另一具體實施例中，該微小血管侵犯型肝細胞癌患者具有 B 型肝炎病毒引起之肝細胞癌或 C 型肝炎病毒引起之肝細胞癌。在另一具體實施例中，該微小血管侵犯型肝細胞癌患者對於 B 型肝炎抗病毒藥物之治療無效。在另一具體實施例中，該微小血管侵犯型肝細胞癌患者之身體質量指數(BMI)係介於 18.5 至 35 公斤/米平方。

【0012】 在本發明之一具體實施例中，該用於減低肝內腫瘤復發及延長無疾病存活期之藥物係排除用於肝臟切除前具有退行性(anaplasia)肝腫瘤之微小血管侵犯型肝細胞癌患者。

【0013】 在一具體實施例中，該藥物之給藥方案為每週至少連續四天，每四週中有三週給藥。在一具體實施例中，該藥物之給藥方案為至少 52 週。在一具體實施例中，該微小血管侵犯型肝細胞癌患者係於肝臟切除後至少 5.2 週接受該藥物。

【0014】 於另一方面，本發明係關於一種治療有效量的 muparfostat 在製備治療一肝細胞癌患者於肝臟切除後之藥物的用途，其中該肝細胞癌患者具有以下特徵：(a) 一微小血管侵犯之徵狀；及(b) 至少一種以下特徵：(i) 於肝臟切除前具有不超過單一個腫瘤；(ii) 術後 Child-Pugh 總評分低於 8 分；(iii) 於該肝臟切除前之肝腫瘤大小不超過 10 公分；及(iv) 於該肝臟切除前根據四級制腫瘤分級係具有一分化良好、中等分化或分化不良腫瘤。

【0015】 於另一方面，本發明係關於一種治療有效量的 muparfostat 在製備治療一微小血管侵犯型肝細胞癌患者於肝臟切除後之一藥物的用途，其中該藥物排除用於治療無血管侵犯型肝細胞癌患者及大血管侵犯型肝細胞癌患者。

【0016】 於一具體實施例中，該免疫檢查點係選自由細胞程式死亡受體 1 (PD1)、細胞程式死亡配體 1 (PD-L1)、cytotoxic T-lymphocyte protein 4 (CTLA-4)、T 細胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 (TIM-3)、lymphocyte activation gene 3 (LAG-3)、V-domain Immunoglobulin Suppressor of T cell Activation (VISTA)、B- and T-lymphocyte attenuator (BTLA)、T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT)、Leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor 1 (LAIR1)、表面抗原分化簇 160 (CD160)、2B4、Transforming growth factor receptor beta (TGFR beta)、癌症胚胎抗原細胞附著分子 1 (CEACAM-1)、癌症胚胎抗原細胞附著分子 3 (CEACAM-3) 及癌症胚胎抗原細胞附著分子 5 (CEACAM-5) 所組成之群。該免疫檢查點抑制劑係選自由 Pembrolizumab、Nivolumab、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab 及 Ipilimumab 所組成之群。

【0017】 前面的概述，以及本發明以下的詳細描述，在結合圖式一起閱讀時將可以被更好地理解。為了說明本發明，所附圖式示出一些，但不是所有的，可替代的具體實施例。然而，應該理解的是，本發明並不限於所示的精確安排和手段。這些圖式，其被併入並構成說明書的一部分，有助於解釋本發明的原理。

【圖式簡單說明】

【0018】 第 1 圖為臨床試驗設計流程圖。

【0019】 第 2 圖 A 及 B 為意向分析中以 Kaplan–Meier 評估之無疾病存活曲線圖，其中第 2 圖 A 為依據獨立中央影像判讀之評估結果，第 2 圖 B 為依據各試驗地點之在地影像判讀之評估結果。

【0020】第 3 圖 A 至 D 為符合方案分析中依據獨立中央影像判讀結果以 Kaplan–Meier 評估之無疾病存活曲線圖，其中第 3 圖 A 為所有患者，第 3 圖 B 為大血管侵犯型患者，第 3 圖 C 為微小血管侵犯型患者，第 3 圖 D 為無血管侵犯型患者。

【0021】第 4 圖 A 至 C 為符合方案分析中依據獨立中央影像判讀結果以 Kaplan–Meier 評估「更合適」病患群體之無疾病存活曲線圖，其中第 4 圖 A 為微小血管侵犯型患者，第 4 圖 B 為無血管侵犯型患者，第 4 圖 C 則合併呈現微小血管侵犯型患者及無血管侵犯型患者(即第 4 圖 A 與第 4 圖 B 疊加)。「更合適」病患群體具有以下特徵：僅有單一個腫瘤(不超過一個腫瘤)；術後 Child-Pugh 總評分低於 8 分；最大腫瘤大小不超過 10 公分；屬分化良好、中等分化或分化不良腫瘤；身體質量指數(BMI)介於 18.5 至 35 公斤/米平方；於肝臟切除後至少 5.2 週接受首次治療；以及復發發生於首次治療 24 週後。

【0022】第 5 圖顯示在持續投予試驗藥物 muparfostat (PI-88) 52 週後，該藥物對於微小血管侵犯型肝細胞癌患者之次族群產生顯著的保護效果。

【0023】第 6 圖(6-1 至 6-3)為一表格 (表 1-1 至 1-3)，顯示意向分析中，安慰劑組與 muparfostat (PI-88)組在基線人口統計學和臨床特徵之比較。

【0024】第 7 圖(7-1 至 7-3 為一表格 (表 2-1 至 2-3)，顯示符合方案分析中，安慰劑組與 muparfostat (PI-88)組在基線人口統計學和臨床特徵之比較。

【0025】第 8 圖(同表 3) 顯示在符合方案分析下藉由時間相依共變量擬合 Cox 模型之多變量分析來驗認接受安慰劑或 muparfostat (PI-88) 病患其無疾病存活期的預測因子。

【0026】第 9 圖(9-1 至 9-2)為一表格 (表 4-1 至 4-2)，顯示根據系統器官分類(SOC)及偏好編碼用詞，安慰劑組與 muparfostat (PI-88)組發生治療相關不良事件(AEs)之比較。

【0027】第 10 圖顯示在持續投予抗 B 型肝炎病毒藥物 60 週後，該藥物在無血管侵犯型肝細胞癌患者之次族群產生延遲保護效果。

【實施方式】

【0028】定義

【0029】在本說明書中所使用的名稱，在本發明之背景以及各該名稱被使用的特定背景內具有於該領域之通常意義。部份用於描述本發明的名稱討論如後，或如本說明書的其他部份，以提供相關人員對於本發明敘述的額外引導。為了方便起見，部份名稱可能被特別標註，例如使用斜體字和/或引號，這些標註方式並不影響該名稱的範圍或意義。在相同的背景下，一名稱不論是否被特別標註，其範圍與意義是相同的。同一事物可用不止一種方式被提及，因此，替代語言和同義字可能在此被用於任一或多個名稱，且一名稱不論是否在此被詳盡闡述或討論，皆不代表賦予其任何特殊的重要性。在此提供一些名稱的同義字，列舉一或多個同義字不代表排除其他同義字的使用。本說明書中使用的例示，包括此處討論的任一名稱例示都僅是說明性的，並非用以限制本發明或任何例示名稱之範圍與意義。同樣的，本發明不限於說明書中提供的各種具體實施例。

【0030】除非另有定義，所有在此使用的技術及科學術語，具有與本發明所屬領域之通常知識者一般所理解的意義相同的意義。當有所衝突時，以本文件及其所定義者為準。

【0031】於此處所使用者，「約」、「大約」、或「大概」一般應指一特定數值或範圍的 20%以內，較佳 10%以內，及更佳 5%以內。在此所使用的數值為近似值，代表若未明示地陳述，「約」、「大約」、或「大概」等詞可以被推斷適用。

【0032】「受試者」一詞指一人類或非人類動物。

【0033】「治療」或「療法」一詞指提供一受試者所需的一有效量的一治療劑，該受試者患有癌症或感染，或具有一疾病的症狀或傾向，並帶有治療、減輕、緩和、去除、改善或預防該疾病、症狀或傾向之目的。此一受試者係根據任何適當的診斷方法之結果，透過一健康照護專業人員加以確定。

【0034】「有效量」一詞指一活性化合物給予接受治療之受試者一治療效果所需的量。如本領域技術人員所認可的，有效劑量將依據給藥途徑、賦型劑使用以及與其他治療方式共同使用的可能性而異。

【0035】名詞「基線事件率」與治療組及安慰劑組主要療效指標(無疾病存活期)的統計假設有關係。

【0036】名詞「相對危險比」乃指某一事件發生在治療組與發生在對照組(安慰劑組)的機率比。相對危險比包含兩個重要特徵：(i) 兩個「暴露組」間風險的比較，以及 (ii) 各組有其適當的母群並藉此來確認其為何項「暴露」。

【0037】名詞「設限」乃一統計名詞。設限是指某狀態下其量測或觀察值只有部分被知悉。這種情況會發生在例如某個個體在指標達到前就退出試驗，

設限(某狀態下量測或觀察值只有部分被知悉)的問題與缺失數據(某觀察值為未知)的問題具關連性。

【0038】「PI-88」與「muparfostat」一詞是可以互相替代的。

【0039】「OS」一詞指整體存活率，即在治療開始後一特定時間，存活病患的百分比。

【0040】「DFS」一詞指無疾病存活期，即從治療開始後一病患不具疾病癥象的時間長度，最常作為決定性手術後之輔助治療的試驗指標。雖然整體存活期是大多數輔助治療的傳統指標，但當存活期可能延長，使存活指標不切實際時，DFS 可為重要的指標。DFS 一直以來是輔助療法核准上市的主要基礎。DFS 可作為臨床效益的替代指標或可提供臨床效益的直接證據，此一判斷係根據效果強度、風險-效益關係與疾病設定。

【0041】Child-Pugh 評分系統又稱為 Child-Turcotte-Pugh 評分系統或 Child 標準，用以評估慢性肝臟疾病之預後情形，主要用於肝硬化。此一評分系統可用於決定預後、所需的治療強度以及肝臟移植的必要性。評分系統使用五個肝臟疾病的臨床指標，每個指標得分介於 1 至 3 分，其中 3 分表示最嚴重的病狀。

【0042】 表 A

指標	1 分	2 分	3 分
總膽紅素, 毫克/分升(mg/dL)	小於 2	2 至 3	大於 3
血清白蛋白, 克/分升(g/dL)	大於 3.5	2.8 至 3.5	小於 2.8
凝血酶原時間, 延長(秒) 或 國際標準化比值	小於 4.0 小於 1.7	4.0 至 6.0 1.7 至 2.3	大於 6.0 大於 2.3
腹水	無	輕微 (或以藥物抑制)	中度至嚴重 (或頑固性腹水)
肝性腦病變	無	第 I 級至第 II 級	第 III 級至第 IV 級

【0043】 腫瘤分級是根據樣本腫瘤與來源組織之相似程度測量細胞退行性(分化之逆轉)之評量系統。評分數值(以數字表示：G1至G4)隨著細胞分化的缺乏而增加，反映出該腫瘤細胞與其來源正常組織之細胞間的差異程度。依據不同的機構與腫瘤類型，可有四級、三級或二級之分級方式。於本發明中，肝細胞癌病患係透過以下之四級分級方式而被分級：分化良好(G1)、中等分化(G2)、分化不良(G3)以及退行性(G4)腫瘤。

【0044】 存活曲線定義為在一特定時間長度下，當考量許多小的時間間隔時的存活機率。估計Kaplan-Meier (KM)時，每個個體皆需要兩部分的數據，一為最後觀察時的「狀態」(事件/設限)以及「時間」(達到事件或設限的時間)。如要進行比較，則個體分配在哪一「組」也需要知道。個體的「狀態」只可以是事件或設限。舉整體存活為例，當死亡被定義為「事件」，所有其他非死亡的狀態則為「設限」。

【0045】 在 Kaplan-Meier 存活曲線中，x-軸是「時間」，由零(當觀察起始)到最後觀察時點，y-軸則為個體存活的比例。在零時點，個體100%存活而沒有

事件，每個垂直下降則代表一個事件。於本發明中，主要療效指標為無疾病存活期，且事件代表腫瘤復發或病患死亡。對於一個組以上的研究來說，兩曲線分離程度越大，說明兩組間的治療結果差異越大。

【0046】 PI-88 (muparfostat)為提供肝細胞癌病患在切除手術後的一種新穎輔助治療藥物。在第二期臨床試驗中，PI-88耐受性佳，於每日160毫克的劑量下安全性良好，且被證實能延長肝臟切除後之肝細胞癌病患的復發時間，尤其在肝炎病毒引起之肝細胞癌病患。因此，第三期的多中心隨機對照臨床試驗(RCT)進一步調查 muparfostat (PI-88)作為一類肝素酶抑制劑，其對於B型肝炎或C型肝炎引起之肝細胞癌病患於手術切除肝臟後之腫瘤復發或死亡的療效。

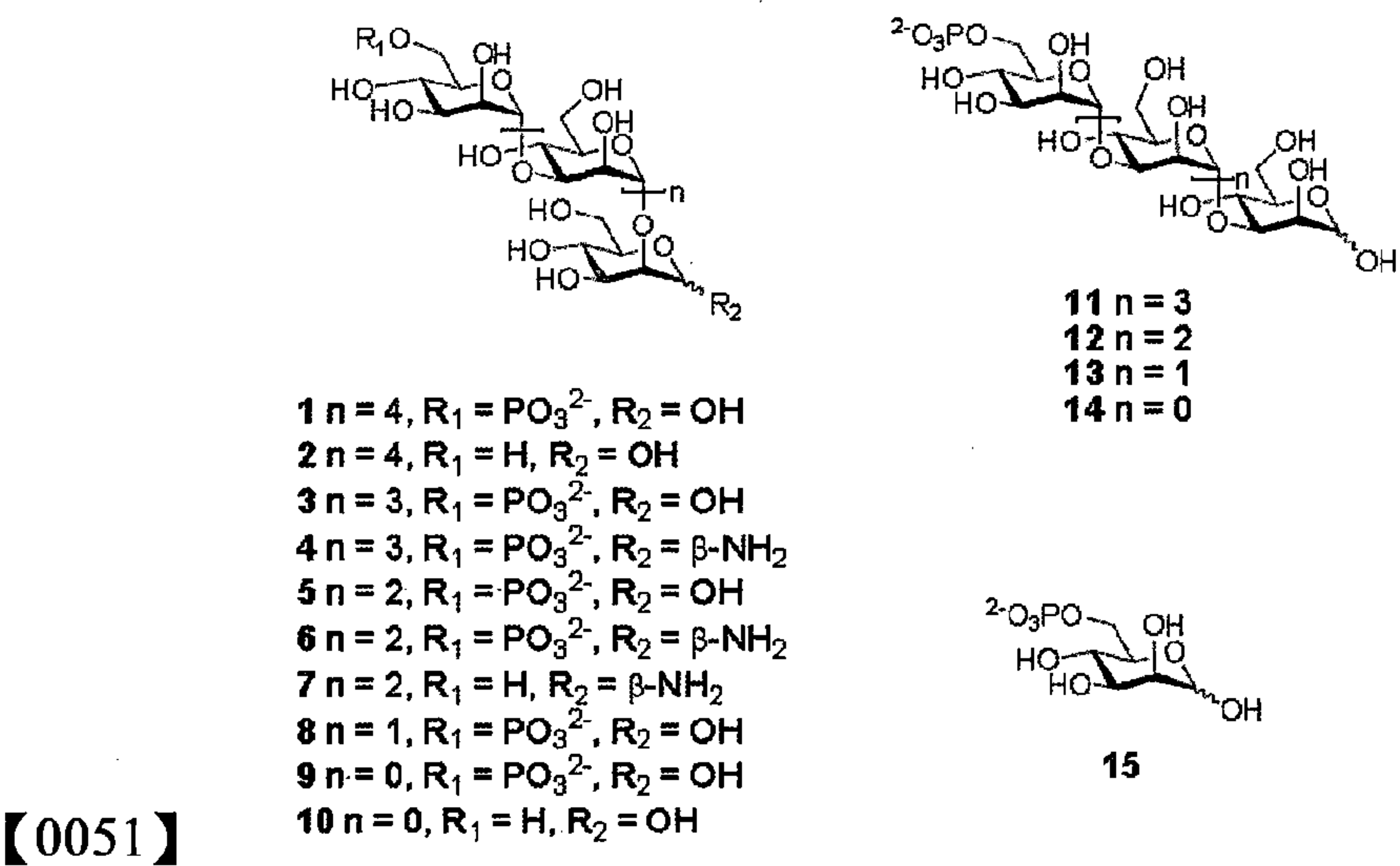
【0047】 縮寫：HCC，肝細胞癌；DFS，無疾病存活期；ITT，意向分析；PP，符合方案分析；AE，不良事件；HBV，B型肝炎病毒；HCV，C型肝炎病毒；RCT，隨機對照試驗；HIT，肝素引起之血小板低下；OS，整體存活；SD，標準差；HR，風險比；SAE，嚴重不良事件；ICI，免疫檢查點抑制劑。

【0048】 以下根據本發明實施例所提出的例示性器具、裝置、方法及其相關結果並非意圖用以限制本發明之範圍。應注意名稱或副標題可能使用於範例中以方便閱讀，不應被認為其限制了本發明之範圍。此外，一些理論在此被提出，然而不論其是否正確，只要本發明在不考慮任何特定理論或行動計畫下被實施，該等理論皆不應限制本發明之範圍。

【0049】 材料與方法

【0050】 製備PI-88 (muparfostat)及包含其中的硫化磷酸甘露聚醣成份之方法已被美國專利公開號20140135282以及P.N. Handley等人所揭示(2017年)。P.N. Handley等人發表於醣類研究446-447第68至75頁之「對酵母菌Pichia (Hansenula)

holstii NRRL Y2448磷酸甘露聚醣之寡糖磷酸鹽級分的新結構洞悉」一文中，揭示了PI-88的硫化磷酸甘露聚醣成份之以下化學結構通式：



【0052】 試驗設計及參與者

【0053】 此第三期跨國(台灣、韓國、中國及香港)、多中心、雙盲、安慰劑控制之PI-88作為肝炎病毒引起之肝細胞癌於手術切除肝臟後之輔助治療隨機對照試驗係於2011年九月開始執行，試驗於ClinicalTrials.gov登記(代號NCT01402908)。試驗設計招募約500名參與者，以觀察218件腫瘤復發或任何原因引起之肝細胞癌相關死亡事件。無疾病存活期之中位數在安慰劑組與PI-88組之假定值分別為12個月及18個月。接受安慰劑或PI-88組的基線事件率分別為0.693和0.462。相對危險比是0.667而設限比是60%，並有85%的檢力與0.05的型一錯誤。

【0054】 在 131 名病患產生腫瘤復發或因任何原因死亡後進行了期中分析。在期中分析中採用了具有 Lan-DeMets alpha-消費函數的群組順序設計，為了評估 PI-88 對主要指標的影響，期中分析雙側 alpha 水平設定為 0.01806，而最終分析設定為 0.04148。

【0055】 所有病患都提供了書面、已簽署並有日期的受試者同意書以參與此試驗。參與單位之人體試驗委員會在隨機對照試驗開始前通過試驗計畫書及相關修訂。受試者納入條件如下：(1)經組織學檢查證實為肝細胞癌病患，並曾在隨機分派前 4 至 6 週內接受過根治性切除手術(根治性切除手術定義為術後組織學具有明確的腫瘤邊緣(大於或等於 0.1 公分)，而且經胸部、腹部電腦斷層掃描和腹部核磁共振掃描的追蹤結果確認未見腫瘤；證明有淋巴結轉移殘留之病患不應該參加；(2) B 型肝炎或 C 型肝炎病毒感染者；(3) 年齡在 18 歲以上；(4) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 指數在 0 至 1；(5) Child Pugh 分級在 8 以下；及(6)適當的骨髓及肝功能。受試者排除條件如下：(1)最近肝腫瘤切除之病理確認為單一腫瘤且直徑小於 2 公分；(2)有免疫性血小板減少症、其他血小板異常、其他遺傳性或後天凝血疾病的病史，或實驗室檢查結果顯示有抗肝素抗體，或之前任何抗肝素抗體檢查結果為陽性；(3)有任何肝細胞癌轉移、曾經或同時罹患其他惡性疾病的證據；(4)具臨床意義的非惡性疾病；(5)過去的肝細胞癌治療史包括：隨機分派前曾接受過化學療法、放射線療法、分子標靶藥物(例如抗血管新生抗體或激酶抑制劑)、疫苗、肝動脈栓塞治療(TAE)、肝動脈栓塞化學治療(TACE)、肝臟移植，或最近一次肝臟切除前之切除手術；及(6)曾有發炎性腸病、任何異常出血傾向、或因開放傷口或已安排接受手術並有出血性危險者。

【0056】 隨機分派

【0057】 簽署受試者同意書後，根據招募標準確認病患之就醫紀錄及目前病況以查核每位病患之資格。符合條件的病患依據腫瘤大小(小於 5 公分對 5 公分以上)及血管侵犯(無對有)與否進行分層，然後透過中央互動網路回覆系統以

1:1 的比率隨機分派至接受 PI-88 (160 毫克/天) 或安慰劑。(Cenduit Interactive Response Technology, 北卡羅來納, 美國)

【0058】 研究材料

【0059】 PI-88 以無菌凍乾粉末的形式填裝於玻璃瓶中(Par Pharmaceutical, 密西根, 美國)並提供給藥品部門, 再配製後為 160 毫克。安慰劑以無菌凍乾粉末的形式填裝於玻璃瓶中, 該玻璃瓶之規格與外觀與試驗藥物使用者完全相同, 安慰劑的主要成份為無菌凍乾粉末之乳糖。PI-88 與安慰劑之粉末及溶液之外觀完全相同, 以確保治療的盲性。

【0060】 流程

【0061】 PI-88 或安慰劑係以單一皮下注射每週連續四天每天給予, 每四週中有三週給藥(四週為一個週期), 每一治療週的注射日相同。受試者接受 1 至 8 天的初期訓練後自行於家中施打藥物。受試者接受至多 52 週的治療, 並後續追蹤至 96 週。

【0062】 若病患之血小板數量低於每公升 50×10^9 (即小於 50,000/立方毫米), 或於第一次訪視時有疑似或不明原因之下降致低於基礎值 50%, 立即中止用藥, 且立即將最近一次取得之血液樣本送至中央檢驗室進行抗肝素抗體之檢測。若抗肝素抗體之檢測結果呈陽性, 則受試者將被要求永久中止治療。當抗肝素抗體檢測結果顯示有高度可能性發生肝素引起之血小板低下(HIT)時, 負責醫師會接到警示。臨床試驗第一次訪視代表治療開始, 而在治療開始前的第一次訪視所蒐集之資料代表基礎值資料。

【0063】 結果評估

【0064】 此隨機對照試驗之主要療效指標為無疾病存活期，定義為從隨機分派至腫瘤復發或任何原因的死亡之期間。次要療效指標為腫瘤復發時間、腫瘤復發率以及整體存活(OS)。腫瘤復發的診斷是根據每三個月進行的電腦斷層掃描監測之放射學演算法，該放射學演算法著重顯示電腦斷層掃描或磁振造影掃描呈現之「典型血管形態」，此形態由動脈期高血管性及早期或晚期之門脈/靜脈期「快速洗脫(washout)」組成，且可透過三相界面螺旋電腦斷層掃描或釦增強磁振造影掃描進行確認。電腦斷層/磁振造影掃描係以中央機構根據放射學演算法進行獨立評估以判斷腫瘤之復發，若於診斷演算過程之任何時點有難以確定之發現，則進行肝臟切片以確認腫瘤是否復發。

【0065】 中央及在地醫學影像評估

【0066】 所有電腦斷層掃描及相關影像被傳送至一獨立中央電腦斷層判讀服務機構進行回溯性評估與中央檢閱，此外亦同時於試驗地點進行判讀。無疾病存活期係根據中央及在地影像判讀資料進行計算，以中央判讀結果為主要判定結果，在地判讀結果則供確認之用。

【0067】 統計分析

【0068】 數據是使用 R 3.3.2 軟體來分析 (R 統計計算基金會，維也納，奧地利)。連續變量的分佈特徵以平均值 $\pm$ 標準差來表示，類別變量以頻率和百分比(%)來表示，以 Kaplan-Meier 方法來估計無疾病存活期的存活曲線。比較 PI-88 組和安慰劑組在基線的人口統計學和臨床特徵。PI-88 及安慰劑之安全性資料在所有隨機分派且至少接受過一劑指定藥物之病患中被檢視。療效分析依主要指

標(無疾病存活期)與次要指標(復發時間與整體存活)而執行，意向分析及符合方案分析兩者皆執行。

【0069】 A. 意向分析

【0070】 根據腫瘤大小(小於 5 公分對 5 公分以上)和血管侵犯(無對有)分層的雙樣本對數秩檢驗來比較 PI-88 組和安慰劑組間無疾病存活期的存活曲線。驗證 PI-88 組與安慰劑組間所需的比例風險假設。

【0071】 B. 符合方案分析

【0072】 經隨機分派之病患中，依方案接受至少 80%所需給藥方案，且治療後 12 週內未復發或死亡、未違反任何進入研究之資格標準、未接受任何排除的併用治療且在試驗期間未解盲者納入符合方案分析。由於在試驗期間病患使用抗 B 型肝炎病毒藥物、抗 C 型肝炎病毒藥物與 PI-88 的狀況可能會隨時間改變，因此回歸分析使用時間相依共變量擬合 Cox 比例風險模型(稱之為「Cox's 模型」)來估計 PI-88、抗 B 型肝炎病毒藥物、抗 C 型肝炎病毒藥物和其他預測因子對於無疾病存活期的調整效果。

【0073】 定義了以下兩種類型的四個時間相依共變量，用於擬合 Cox 的無疾病存活(DFS)模型：(1)自隨機分派後用藥第一天至每一 DFS 獨特事件時間之累積用藥天數，但不考慮在「潛伏期」或「培養期」(預先設定的每一 DFS 特殊事件時間前 28 天之延遲時間)內的藥物使用。此類藥物包括：(a)七種抗 B 型肝炎病毒(HBV)藥物之任一種(adefovir、adefovir dipivoxil、entecavir、lamivudine、telbivudine、tenofovir 及 tenofovir disoproxil fumarate)；(b)五種抗 C 型肝炎病毒(HCV)藥物之任一種(ribavirin、peginterferon、peginterferon alfa-2A、peginterferon alfa-2B 及 pegylated interferon alfa-2A)；及(c)PI-88。(2)從 PI-88 使用的最後一天

開始累計到每一 DFS 獨特事件的時間所經過的天數來驗證 PI-88 的「遲發效應」或「延遲效應」。技術上，使用「計數處理方式輸入」將原始寬版 PP 數據重建為 DFS 的長版 PP 數據。在每個 DFS 的有序事件時間，我們計算了長版 PP 數據中所有處於風險中的患者的上述四個時間相依共變量的值。然後，我們將所有由長版 PP 數據所衍生之相關固定的及時間相依的共變量來擬合 Cox 的 DFS 模型。

【0074】為確保分析結果有令人滿意的品質，我們在回歸分析中使用了（1）變項選擇，（2）適配性（GOF）評估和（3）回歸診斷和補救的模型擬合技術。應用逐步變數選擇程序（前向和後向步驟的迭代）來獲得最終 Cox 模型的最適候選。所有單變項顯著和不顯著但相關的共變項（表 2）及其一些交互項被添加到變項表中以供選擇。進入的顯著標準（SLE）和留存的顯著標準（SLS）保守地設定在 0.15。然後，借助實質性知識，最終候選最適 Cox 模型是通過一次一個地丟棄具有大於 0.05 的 p 值的共變量手動來確定，直到所有回歸係數顯著不同於 0 為止。單變量分析與多變量分析結果間的任何差異，很可能是由於單變量分析中未被控制變項的混雜效應或多變量分析中中間變項的掩蔽效應。

【0075】檢查適配性、協和值、和調整後一般化的 R^2 來評估擬合 Cox 模型的適配性。Cox 模型的協和值（介於 0 到 1 之間的值）等同於邏輯回歸模型的 c 統計量；因此，其值大於或等於 0.7 表明為可接受的判別力值。然而，由 Nagelkerke（1991）提出的調整後一般化的 R^2 （ $0 \leq R^2 \leq 1$ ）值對 Cox 模型而言通常較低；根據我們的經驗，調整後一般化的 R^2 大於或等於 0.15 表明為 Cox 模型的適配性。

【0076】簡單和多元泛加成模型（GAMs）用來擬合繪製 GAM 圖，檢測連續共變量的非線性效應，然後在逐步變量選擇過程中確定用於離散連續共變量的適當切點（如有必要）。在計算上，VGAM 套裝的 `vgam` 函數（帶有平滑參數的預設值）可以用來擬合 R 中 GAM 的連續、二元、和計數效應。由於 GAM 最初是為平滑連續共變量的一般化線性效應而開發的模型（GLMs），我們將 DFS 的二元效應（即 1=復發或死亡 對 0=設限）的 GAM 與長版 PP 數據擬合，並使用繪圖函數繪製連續共變量的平滑效應（稱為「GAM 圖」）進行視覺檢查。此外，我們在存活套裝的 `coxph` 函數內指定了平滑選項 `pspline`（使用 p-spline 基礎的平滑線），來平滑連續共變量對簡單和多個 Cox 模型 DFS 的影響，並使用 `termplot` 函數來繪製 R 中的連續共變量的平滑效應（稱為「p-spline 曲線」）進行視覺檢查（Moore, 2016, pp. 84-85）。具體而言，我們分別在三個次族群患者中進行 GAM 和 p-spline 平滑分析，即（1）大血管侵犯型患者、（2）微小血管侵犯型患者、（3）無血管侵犯型患者，檢測在這些次族群中連續共變量（例如，最大腫瘤的大小）的異質非線性效應。最後，應用殘差分析回歸診斷，影響案例檢測和多重共線性評估的統計工具來發現任何模型或數據問題。在連續共變量方差膨脹因子（VIF）值大於或等於 10 或在類別共變量 VIF 值大於或等於 2.5 表明擬合 Cox 模型中一些共變量間存在多重共線性問題。

【0077】抗 B 型肝炎病毒藥物係選自由 Adefovir、Adefovir Dipivoxil、Entecavir、Lamivudine、Telbivudine、Tenofovir 及 Tenofovir Disoproxil Fumarate 所組成之群。

【0078】抗 C 型肝炎病毒藥物係選自由 Ribavirin、Peginterferon、Peginterferon alfa-2A、Peginterferon alfa-2B、Pegylated interferon alfa-2A、

Paritaprevir、Simeprevir、Grazoprevir、Ladispavir、Ombitasvir、Elbasavir、Sofosbuvir、Edipasvir、Viekira Pak、Ritonavir 及 Daclatasvir 所組成之群。

【0079】 結果

【0080】 篩選 727 位肝炎病毒引起之術後肝細胞癌病患，其中 520 位接受隨機分派。此一多國第三期隨機對照試驗由來自台灣、南韓、香港及中國的肝細胞癌專業內、外科醫師共 138 位研究主持人共同執行。此隨機對照試驗因 2014 年 7 月 27 日排定之期中分析達到負面停止界線而於 2015 年 1 月提前中止，然而，所有 PI-88 組或安慰劑組的受試病患於當時已接受最多 12 個月的治療，因此，供安全性評估及意向療效分析之病患人數仍然分別達到原訂目標之 518 及 519 人(第 1 圖)。

【0081】 療效分析

【0082】 A. 意向分析

【0083】 共 159 件經中央影像判讀確認之事件用於進行意向分析療效評估，其中分別有 85 件屬 PI-88 組，74 件屬安慰劑組。如表 1(第 6-1 圖至第 6-3 圖)所列，意向分析($n = 519$)中治療組與安慰劑組間之基線人口統計學和臨床特徵已經過平衡。PI-88 組與安慰劑組間之無疾病存活期生存曲線經比較後無統計上之顯著性(p 值等於 0.12)。Cox 對 ITT 事件評估的比例風險分析結果顯示，PI-88 與安慰劑組之間的 DFS 期沒有顯著差異(估計風險比[HR]: 1.26, 95%信賴區間[CI]: 0.92-1.72, 第 2 圖 A)。基於各研究中心的影像評估有類似的 Kaplan-Meier DFS 曲線，顯示在第 2 圖 B。

【0084】 在此試驗中，復發時間與無疾病存活期相同，因為沒有病患在無先前腫瘤復發的情況下死亡。考量整體存活期，七個死亡案例被報導，包括 PI-88

組三個及安慰劑組四個。整體存活期中位數在兩治療組中均未達到，未觀察到 PI-88 對於整體存活期之顯著治療效果。

【0085】 B. 符合方案分析

【0086】 共有 426 名患者有資格進行 PP 分析。表 2(第 7-1 圖至第 7-3 圖) 中列出的治療組的單變量分析結果證實了接受安慰劑 ($n = 229$, 53.76%) 和接受 PI-88 ($n = 197$, 46.24%) 的患者之間基線人口統計學和臨床特徵在 PP 數據 ($n = 426$) 中的可比性。兩組的 Kaplan-Meier 存活曲線估計繪製如第 3 圖 A。血管侵犯次族群的單變量分析結果顯示，大血管侵犯型患者 ($n = 26$, 6.10%)、微小血管侵犯型患者 ($n = 175$, 41.08%) 和無血管侵犯型患者 ($n = 225$, 52.82%) 在許多基線人口統計學和臨床特徵方面，其在 PP 數據 ($n = 426$) 中具不可比較性。

【0087】 如表 3 (第 8 圖) 所示，通過擬合 Cox's DFS 的模型進行多變量分析，其中調整人口學特徵、臨床 HCC 特徵、時變抗 HBV 藥物使用、時變抗 HCV 藥物使用、和時變 PI-88 等的效應，在 DFS 上進行了仔細檢查。調整擬合的 Cox's DFS 模型中其他共變量的效應後，在微小血管侵犯次族群接受 PI-88 的最後一個週期結束後累計時間大於 16 週的患者，其復發或死亡風險比接受安慰劑的患者降低 87.22% ($HR = 0.1278$, 95%信賴區間: 0.0168-0.9727, p 值等於 0.0470)。

【0088】 第 4 圖 A 描繪了腫瘤復發或死亡時間大於 24 週之微小血管侵犯型病患經過腫瘤數目、病理分化、Child-Pugh 分數、大血管侵犯、腫瘤大小、及隨機分派後使用抗 HBV 或抗 HCV 藥物調整後之 DFS 曲線。狀態事件定義為腫瘤復發或任何原因導致之死亡；時間之定義為從隨機分派到試驗期間腫瘤復

發或任何原因導致之死亡，以週為單位；組別為 PI-88 組或安慰劑組。一年之治療完成後，PI-88 發揮了抗腫瘤復發的顯著保護效果(HR 等於 0.2068，p 值等於 0.0404)。第 4 圖 B 顯示無血管侵犯型病患接受 PI-88 治療之類似 Kaplan–Meier 曲線。在第 4 圖 C 中，將第 4 圖 A 及第 4 圖 B 在相同的 X 軸與 Y 軸尺度上重疊以便於比較。

【0089】第 5 圖顯示在試驗藥物使用 52 週後，muparfostat(PI-88)在微小血管侵犯型病患之次族群中具有強大的保護效果。X 軸的單位為時間(週)，X 軸上之數字代表「從微小血管侵犯型病患接受 muparfostat 的最後一個週期結束後之累積時間(週)」。Y 軸上之 P 為腫瘤復發或死亡之概率，而 $\text{Logit}(P)$ 等於 $\log [P/(1-P)]$ 。觀測次數為 16536 次，是採用計數處理方式從原始 PP 數據中重建。對微小血管侵犯型病患而言，在接受 muparfostat 治療的最後一個週期結束 16.461 週後，腫瘤復發或死亡的概率低於未有腫瘤復發或死亡的概率，換言之，腫瘤復發或死亡的概率對未有腫瘤復發或死亡的概率其比例隨時間而下降(自 muparfostat 治療的最後一個週期結束起的累積週數)

【0090】安全性資料

【0091】共計 518 位病患接受至少一劑 PI-88($n = 258$)或安慰劑($n = 260$)治療，在試驗結束時，346 位病患完成最後一週期的治療(即週期 13)。安慰劑組(187/260，71.9%)較 PI-88 組(159/258，61.6%)有較多的病患完成 13 個週期的研究治療，安慰劑組的平均治療期間(42.16 週)顯著高於 PI-88 組(38.57 週，p 值等於 0.0210)。治療順服性(大於等於 80%)在安慰劑組為 96.2%(250/260)，在 PI-88 組為 88.8%(229/258)。

【0092】如表 4(第 9-1 圖至第 9-2 圖)，PI-88 組中 152 位(佔 58.9%)病患及安慰劑組中 51 位(佔 19.6%)病患通報至少一項不良事件(AE)，其被認定為與研究治療相關。根據系統器官分類，發生率最高的治療相關不良事件大部份係有關於一般不適及投藥部位狀況(PI-88：31.4%，安慰劑：4.6%)，且皆屬於輕度或中度嚴重性。整體發生率最高的治療相關不良事件為落髮，被通報發生於 52 位 PI-88 組病患(佔 22.5%)及 4 位安慰劑組病患(佔 1.5%)，其次為血小板數下降，被通報發生於 36 位 PI-88 組病患(佔 14.0%)及 10 位安慰劑組病患(佔 3.8%)，以及注射部位血腫，被通報發生於 33 位 PI-88 組病患(佔 12.8%)及 7 位安慰劑組病患(佔 2.7%)。

【0093】於研究治療期間，兩研究組別皆無病患發生致命之不良事件，然而有七位病患於追蹤訪視期間死亡，其中三位病患為 PI-88 治療組，四位病患為安慰劑組。七位病患的死亡原因經確認與腫瘤復發有關而非研究治療。

【0094】計 30 位(佔 11.6%)病患通報了 34 件治療突發嚴重不良事件(SAEs)，但僅有兩件可能與藥物有關。其中 15 位(佔 5.8%)發生治療緊急嚴重不良事件之病患來自安慰劑組，且與較早的試驗相比，本次研究未有新觀察到的安全性訊號被提出。PI-88 治療組有兩位病患發生治療相關的嚴重不良事件，一位病患有第三級急性心肌梗塞，另一位有第三級構音不良，兩者皆被認為可能與研究藥物有關。

【0095】接受 PI-88 治療之病患(13/258，5.0%)與安慰劑治療病患(7/260，2.7%)相較有較高比例發生第三級或第四級不良反應，例如血小板數量下降。有五例肝素引起之血小板低下的臨床疑似案例，僅有一例被認為類似肝素引起之血小板低下，但未最後確診。

【0096】總結來說，此試驗研究了 PI-88 作為肝細胞癌治療性切除後之輔助治療的臨床療效，且評估此一治療方法是否能夠降低術後腫瘤復發。意向分析相關之 Kaplan–Meier 分析結果顯示安慰劑組與 PI-88 組間之無疾病存活期不論在獨立(中央)或非獨立(在地)評估中，皆無顯著差異。本研究未能達到療效指標可能歸因於以下原因。首先，相關假設是由先前第二期肝細胞癌試驗得來，由於樣本數少，其僅提供了有限的病患篩選及臨床療效線索。在此情況下，許多臨床負面因素，例如大血管侵犯、高腫瘤負荷(例如複數腫瘤、腫瘤大小超過 10 公分，以及退行性腫瘤分化)未能於試驗中被排除或控制。因此，試驗中招募之非特定病患嚴重稀釋了 PI-88 對研究族群的潛在有益效果。其次，肝細胞癌微環境的複雜性，包括癌細胞分化、不同疾病期別以及各種異質性的肝細胞癌化，可能在研究族群中造成不同效果。第三，伴隨使用抗病毒核苷類似物可能掩蓋了 PI-88 的療效。

【0097】當研究藥物使用 52 週時，PI-88 在微小血管侵犯型病患的次族群中具有強大的保護效果(第 5 圖)。此一發現意味著 PI-88 透過調控腫瘤微環境至一穩定狀態而提供臨床效益，且若藥物使用一段長時間，肝內腫瘤復發能夠被顯著降低。

【0098】作為肝細胞癌於手術切除後的標準治療，可檢測到 HBV 病毒量之病患在本研究中被鼓勵使用抗 HBV 藥物。第 10 圖顯示在藥物服用 60 週後，抗 HBV 藥物在無血管侵犯型患病之次族群中具延遲保護效果。X 軸的單位為時間(週)，X 軸上之數字代表「隨機分派後到每個事件發生前所使用抗-HBV 藥物治療累積的週數減去 28 天」，其被定義為自隨機分派後第一天起到 DFS 的每個獨特事件時間，服藥所累積之天數，但忽略預先指定的 28 天藥物使用滯後時間，

作為每個 DFS 獨特事件時間之前抗 HBV 藥物的「遲發期」或「育成期」。至於 Y 軸，P 為腫瘤復發或死亡的概率，並且 $\text{Logit}(P)$ 等於 $\log[P/(1-P)]$ 。觀測次數為 16536 次，是採用計數處理方式從原始 PP 數據中重建。

【0099】對於無血管侵犯型患者，隨機分派後到每個事件發生前所使用抗-HBV 藥物治療累積的週數減去 28 天，在 61.22 週後，其腫瘤復發或死亡的概率低於未有腫瘤復發或死亡的概率。換言之，腫瘤復發或死亡的概率對未有腫瘤復發或死亡的概率其比例隨時間而下降(隨機分派後到每個事件發生前抗 HBV 藥物治療累積的週數減去 28 天)

【0100】如表 3(第 8 圖)所示，抗 HBV 藥物在長時間使用下(例如超過 60 週)具有抑制腫瘤復發的保護效果；然而，抗 HBV 藥物主要在無血管侵犯型病患中發揮效果。研究顯示抗 HBV 治療，特別是核苷類似物，能夠降低 HBV 引起之肝細胞癌病患於根治性治療後腫瘤復發之風險。不過此研究結果顯示這樣的保護效果僅作用於無血管侵犯之特定病患次族群中，且抗 HBV 藥物之保護力低於 PI-88 之保護力。

【0101】在本發明中，使用具有時間相依共變量(即 Cox 模型)的 Cox 比例風險模型來進一步研究治療對於微小血管侵犯型患者的影響，結果顯示 PI-88 在治療過程的晚期開始發揮保護效果。第 4 圖 A 描繪了在接受治療超過 52 週的微小血管侵犯型病患次族群中，PI-88 具有正面保護效果(HR 等於 0.2068)。根據第 3 圖 C 至 D 及第 4 圖 B，PI-88 組在 75 週後幾乎沒有復發個案，此結果強烈證實了 PI-88 具有已知類肝素酶抑制劑及抗血管新生效果以外的，未確定的生化或免疫作用模式。PI-88 在腫瘤微環境中發揮不可預期的調控效果，可能在多種

癌症治療上與免疫檢查點抑制劑(ICI) 協同扮演增強效果的角色。因此，PI-88 與免疫檢查點抑制劑(ICI)之合併療法可能在癌症治療方面具有相當潛力。

【0102】 在本試驗中，多數(超過 37%)腫瘤復發係發生於手術後 6 個月內，24 週內的早期復發可能肇因於手術切除後的殘餘微轉移或衛星式轉移，若早期復發與其他控制共變數被刻意地從分析中排除，其餘病患之 Kaplan-Meier 存活曲線將變得更有利於 PI-88 組(第 4 圖 A)。PI-88 之作用機制為一細胞抑制劑而非細胞毒性劑，因此對於那些本已存在於肝臟內的小癌細胞病灶，若其在手術後殘留於肝組織內，且無法透過影像發現或以生化檢驗偵測到，期待 PI-88 能夠一致地消滅它們並不合理。這些微小的肝細胞癌殘餘可能在手術後快速轉變為繼發性成長之病灶，因為局部肝臟切除手術本身即可能在加速肝細胞癌的癌化過程中扮演重要角色。無法在術後抑制肝臟內殘留的癌症病灶生長可能是 PI-88 無法在此研究中證實對 DFS 具有效益的原因之一。然而，令人鼓舞的是在本試驗中發現整體 1 年、2 年及 3 年無疾病存活率分別為 73%、66%與 58%，與至目前為止多數其它肝細胞癌之統合分析所報導的存活結果具有可比較性。

【0103】 在本發明中，大部份復發係發生於手術後早期，由於這樣的結果對於 DFS 分析具有重大影響，其對於任何欲證實一輔助治療對於肝細胞癌病患術後療效的臨床研究，明顯地製造了一個具有風險的困難。雖然帶有根治性目的之 HCC 手術目標在於完全清除肝臟內的所有癌症病灶，但僅能夠切除技術上及放射學上能夠被偵測到、且技術上適合的癌症病灶，看不見或偵測不到的癌細胞微群聚則可能已經散佈到接受切除的主要腫瘤以外。

【0104】 本發明之主要發現如下，第一，微環境調控劑，如 PI-88，可能僅對於極小的術後殘餘腫瘤有作用，因此審慎的病患篩選以更好地符合此標準

是關鍵的。第二，可能有必要對復發作更加精準的分類，以便區分根治性手術後由殘餘癌細胞病灶而來的繼發性復發，以及手術時尚未存在但由原發性腫瘤的其他位置獨立產生的復發(新生)。第三，由於早期復發可能與手術結果較有關連，而非藥物效果本身，因此必須有合理的計畫來排除術後早期復發之案例(例如 6 個月內的復發)。

【0105】總結上述，雖然無疾病存活期在全體 PI-88 治療組中並未改善，但 PI-88 能夠顯著延長切除樣本之組織學具微小血管侵犯之病患次族群(佔治療族群約 40%)的無疾病存活期。在此病患次族群中，若使用 PI-88 一長時期(例如大於 52 週)，則對腫瘤復發之保護效果將變得顯著。另一方面，切除樣本之組織學不具血管侵犯之病患次族群(佔治療族群超過 50%)，其無疾病存活期在投予抗 HBV 藥物一段時間(例如大於 60 週)後可被延長。然而，對於切除樣本之組織學具大血管侵犯之病患次族群(佔治療族群不到 10%)而言，PI-88 或抗 HBV 藥物皆不能顯著延長其無疾病存活期。綜上所述，本發明顯示了確認肝細胞癌病患之血管侵犯類型不僅在預後判斷方面具有意義，對於如何選擇有效的藥物以延長病患於肝臟切除後之預期壽命亦至關重要。

【0106】此外，隨著近期對於在腫瘤微環境調控上扮演角色的類肝素酶及其他生長因子的知識增加，本發明亦指出 PI-88 在未來的肝細胞癌試驗中作為單一療法或與其他抗癌藥物合併使用的潛力。

【0107】本發明前述實施例的描述僅為呈現與說明之目的，而非意圖窮盡或限制本發明於所揭露之特定態樣。按照上述教示所為之修改或變化都是可能的。

【0108】 實施例的替代方案在不脫本發明之精神與範圍下，對於所屬領域之技術人員而言是明確的。因此，本發明之範圍係由所附申請專利範圍而定義，而非前述說明與實施例。部份參考文獻，可能包括專利、專利申請與各種公開文獻，於本發明中被引述與討論。所有於本說明書中被引述與討論之參考文獻全體皆引用作為本說明書的揭示內容，如同其被單獨地引用時具有相同程度的完整性。

【符號說明】

【0109】 無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種治療有效量的 muparfostat 在製備供一肝臟切除後之一微小血管侵犯型肝細胞癌患者用於減低肝內腫瘤復發及延長無疾病存活期之一藥物的用途，其中該藥物排除用於治療無血管侵犯型肝細胞癌患者及大血管侵犯型肝細胞癌患者。

【第2項】 如申請專利範圍第 1 項之用途，其係與一治療有效量之一免疫檢查點抑制劑在製備供一微小血管侵犯型肝細胞癌患者用於減低肝內腫瘤復發及延長無疾病存活期之一藥物的用途合併使用。

【第3項】 如申請專利範圍第 1 項之用途，其係與一治療有效量之一附加抗癌劑在製備供一微小血管侵犯型肝細胞癌患者用於減低肝內腫瘤復發及延長無疾病存活期之一藥物的用途合併使用。

【第4項】 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該治療有效量的 muparfostat 係該藥物之唯一抗癌劑。

【第5項】 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該微小血管侵犯型肝細胞癌患者於該肝臟切除前具有不超過一個腫瘤。

【第6項】 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該微小血管侵犯型肝細胞癌患者之術後 Child-Pugh 總評分低於 8 分。

【第7項】 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該微小血管侵犯型肝細胞癌患者於該肝臟切除前之肝腫瘤大小不超過 10 公分。

【第8項】 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該微小血管侵犯型肝細胞癌患者於該肝臟切除前根據四級制腫瘤分級係具有一分化良好、中等分化或分化不良腫瘤。

【第9項】 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該微小血管侵犯型肝細胞癌患者具有 B 型肝炎病毒引起之肝細胞癌或 C 型肝炎病毒引起之肝細胞癌。

【第10項】 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該微小血管侵犯型肝細胞癌患者對於抗 B 型肝炎病毒藥物之治療無效。

【第11項】 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該藥物之給藥方案為每週至少連續四天，每四週中有三週給藥。

【第12項】 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該藥物之給藥方案為至少 52 週。

【第13項】 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該微小血管侵犯型肝細胞癌患者係於該肝臟切除後至少 5.2 週接受該藥物。

【第14項】 一種治療有效量的 muparfostat 在製備治療一肝細胞癌患者於肝臟切除後之藥物的用途，其中該藥物排除用於治療無血管

侵犯型肝細胞癌患者及大血管侵犯型肝細胞癌患者，且其中該肝細胞癌患者具有以下特徵：

(a) 一微小血管侵犯之徵狀；及

(b) 至少一種以下特徵：

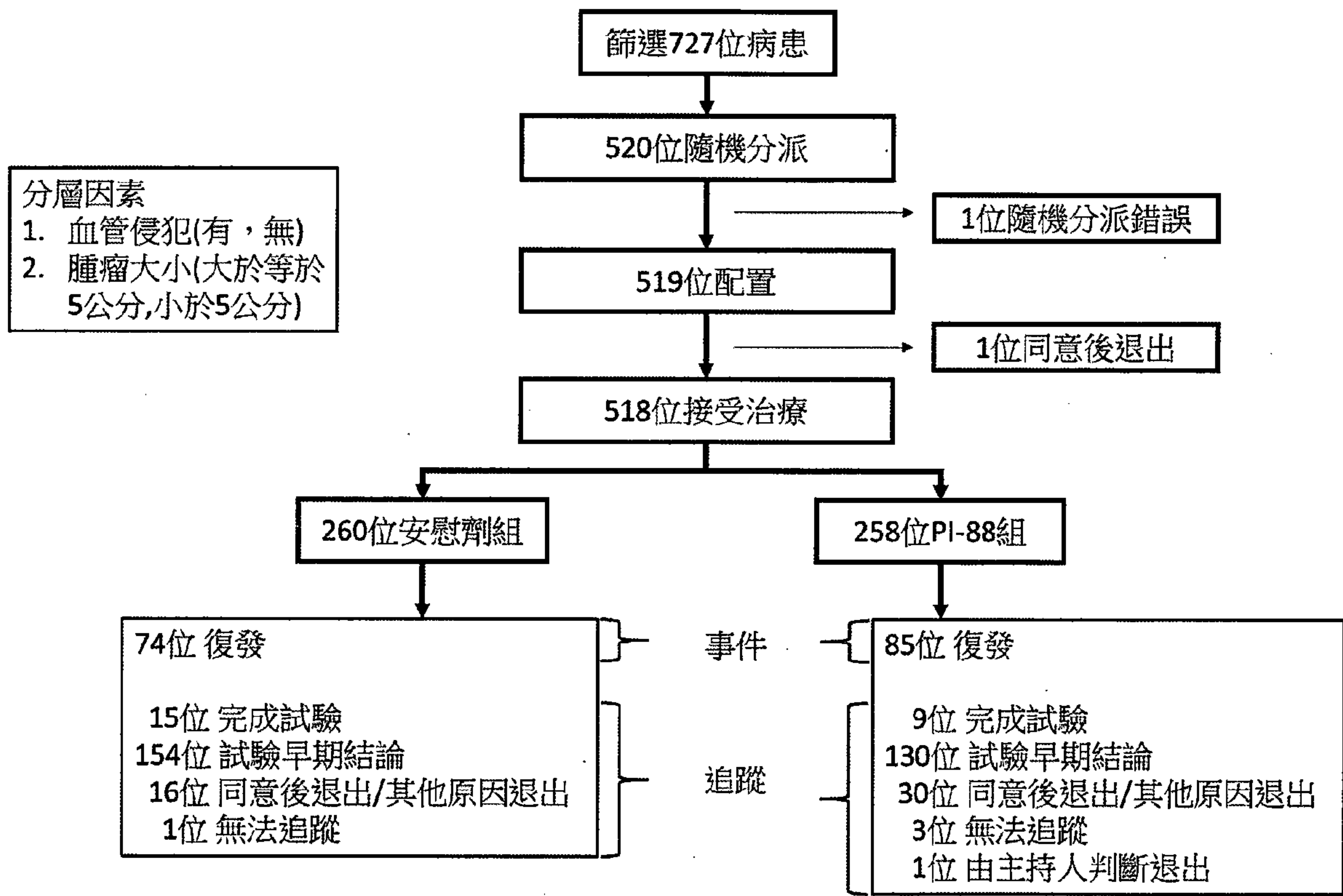
(i) 於肝臟切除前具有不超過單一個腫瘤；

(ii) 術後 Child-Pugh 總評分低於 8 分；

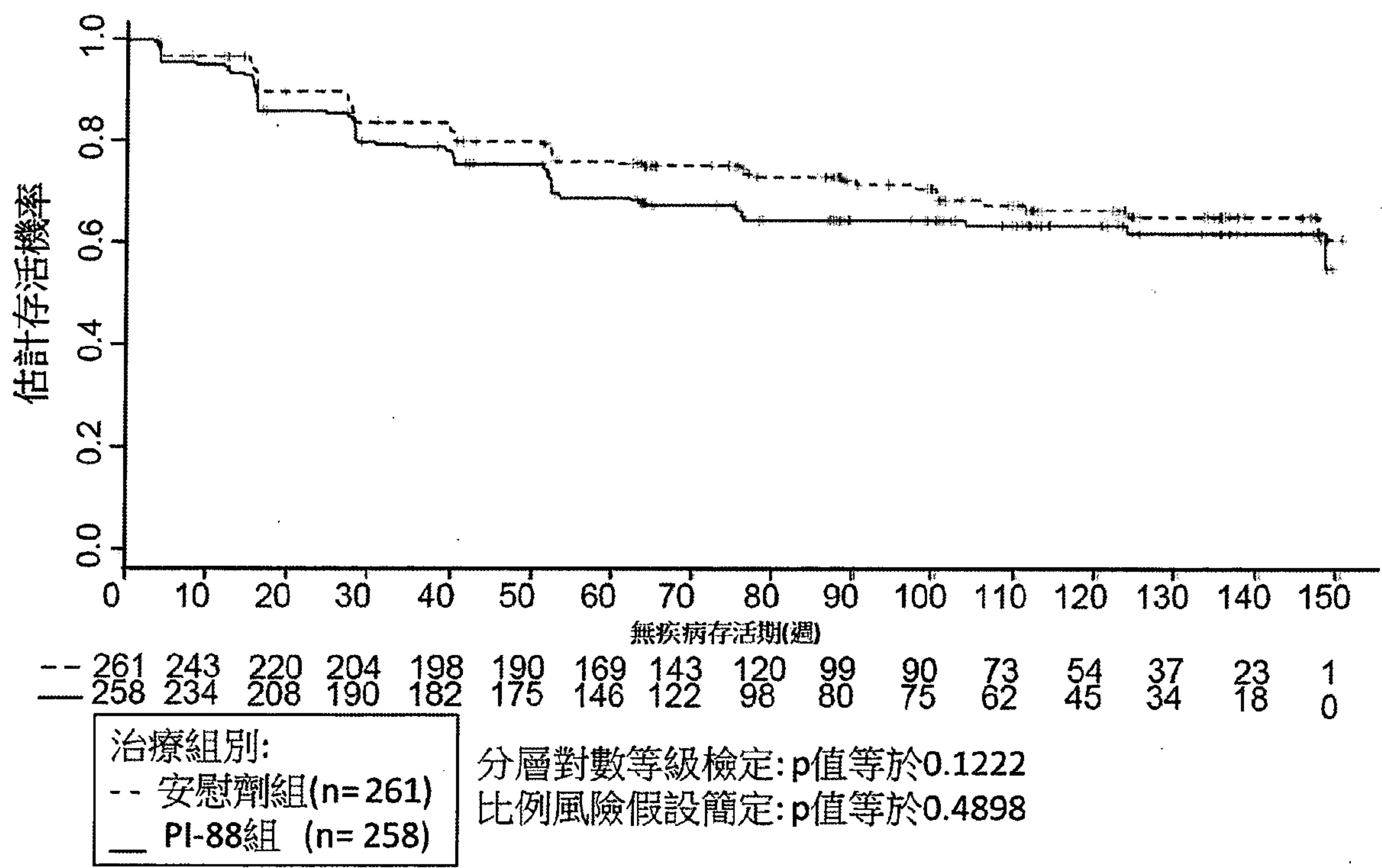
(iii) 於該肝臟切除前之肝腫瘤大小不超過 10 公分；及

(iv) 於該肝臟切除前根據四級制腫瘤分級係具有一分化良好、中等分化或分化不良腫瘤。

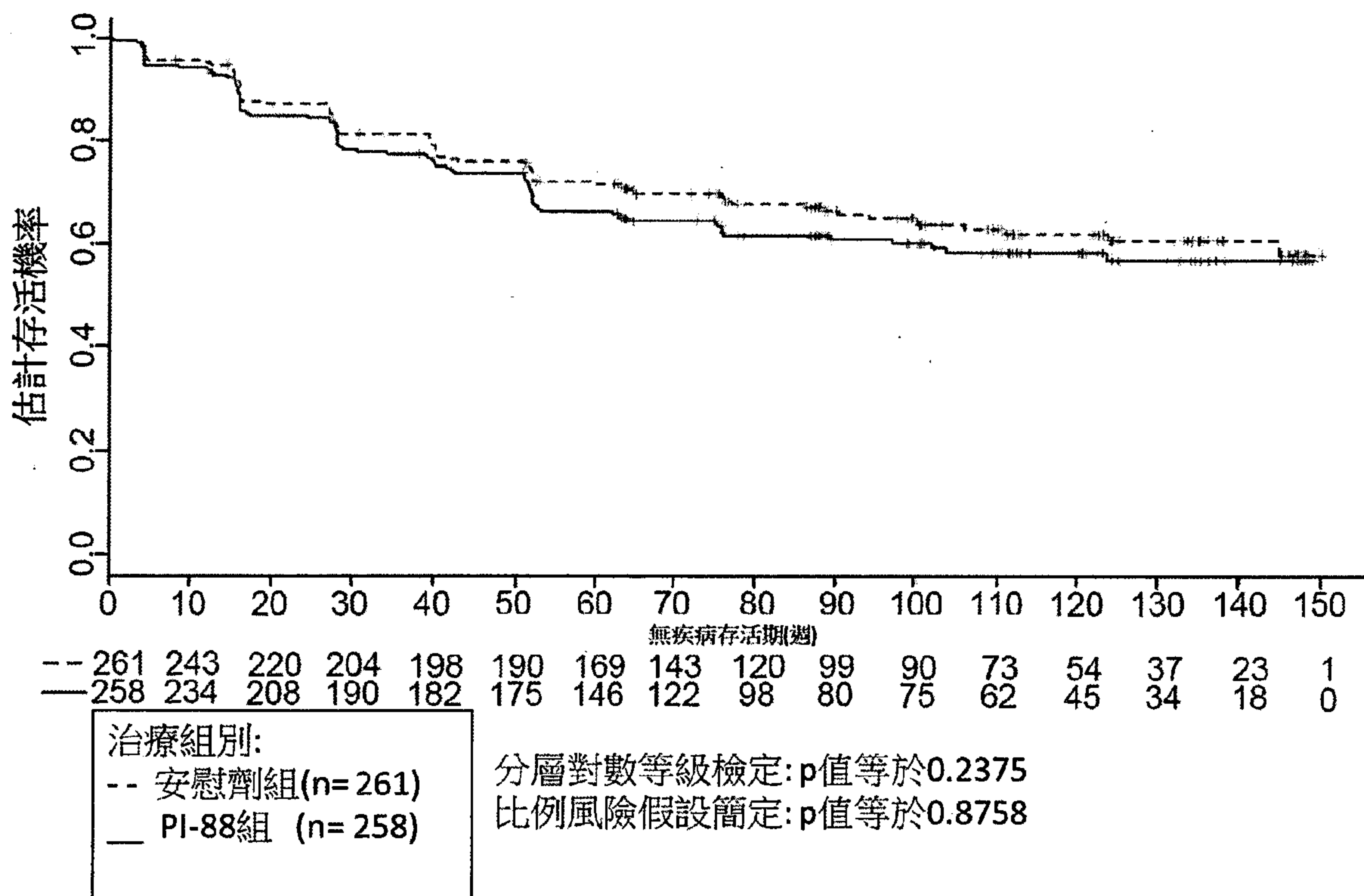
【發明圖式】



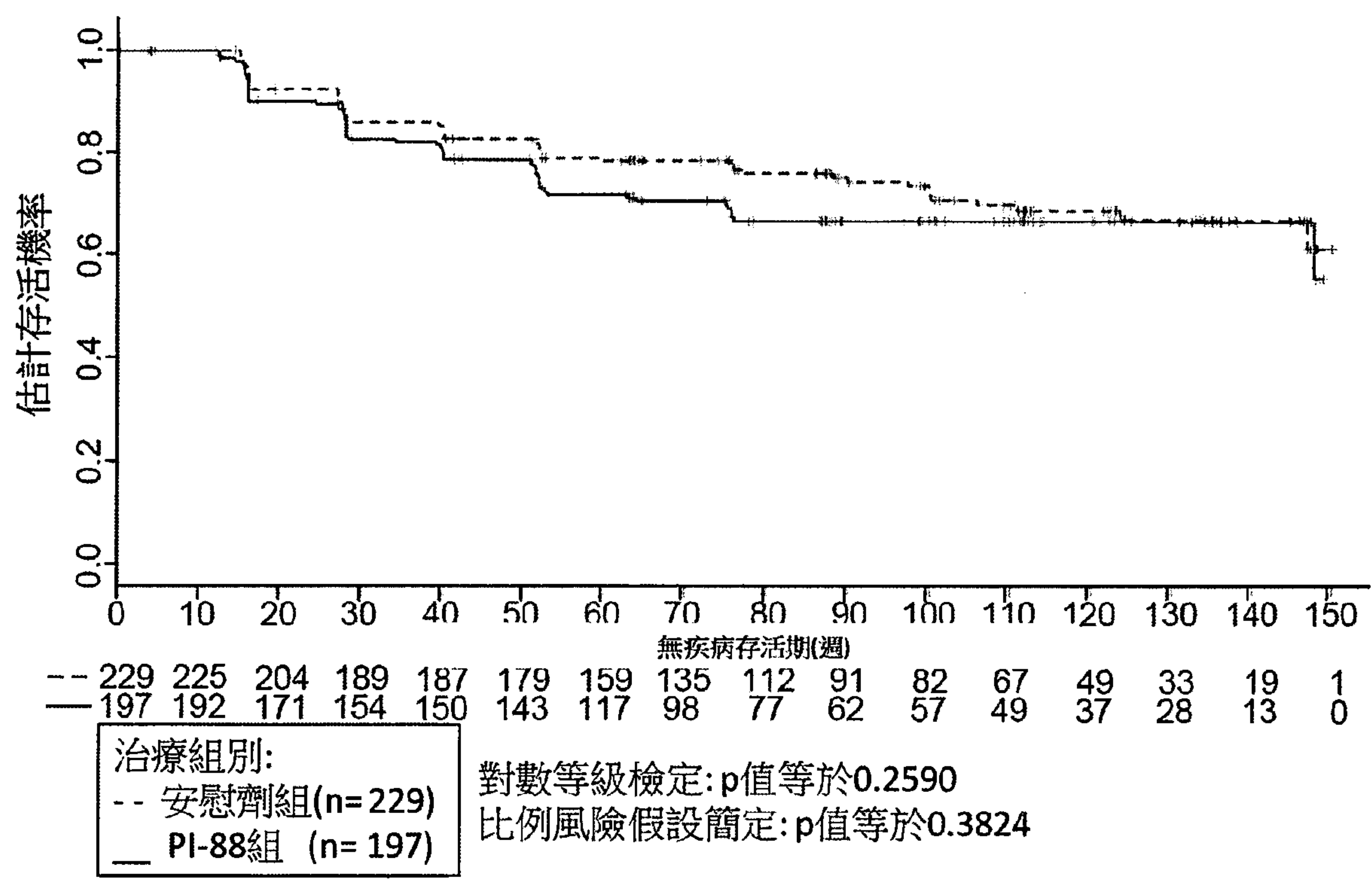
【第1圖】



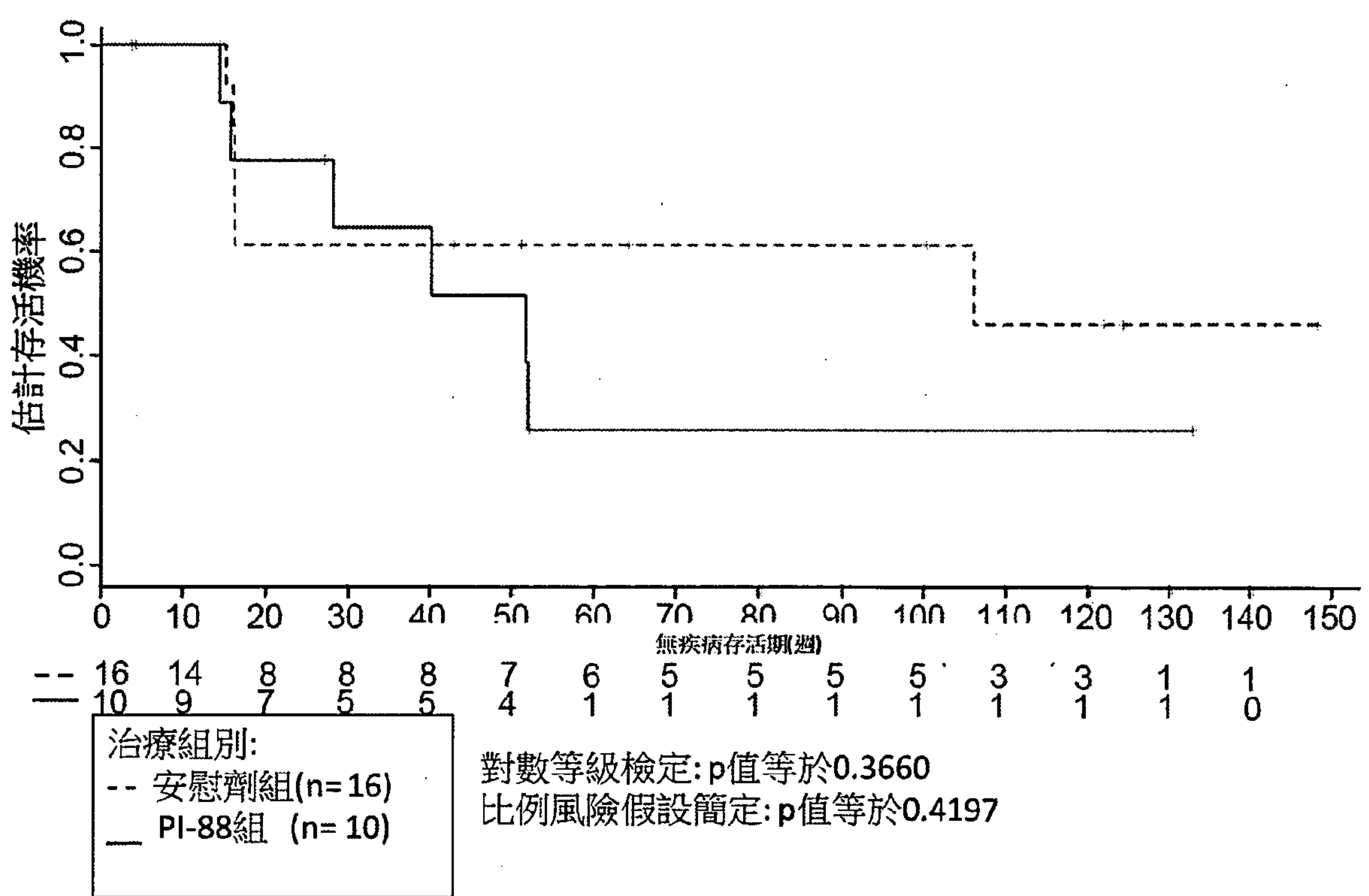
【第2圖A】



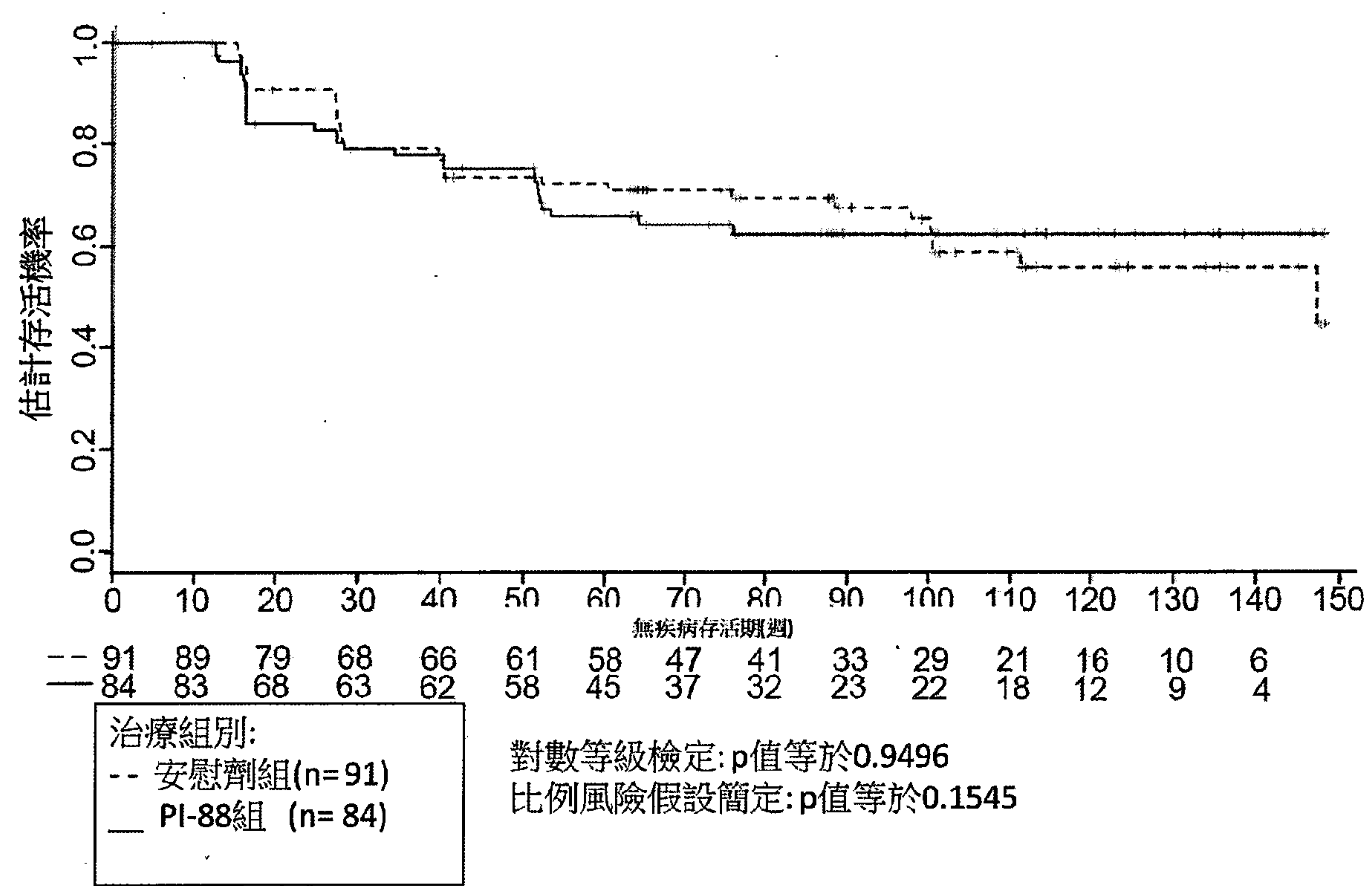
【第2圖B】



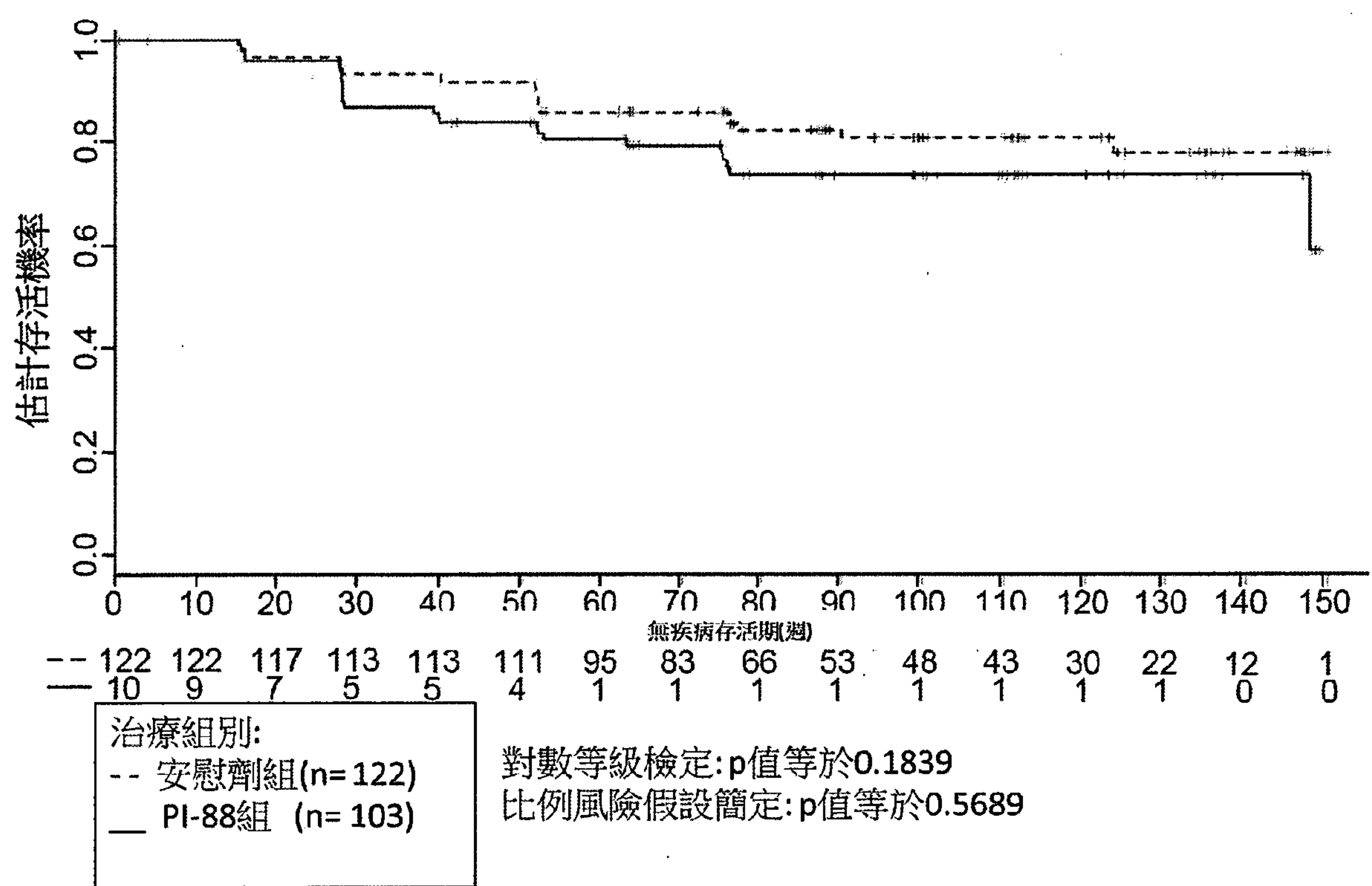
【第3圖A】



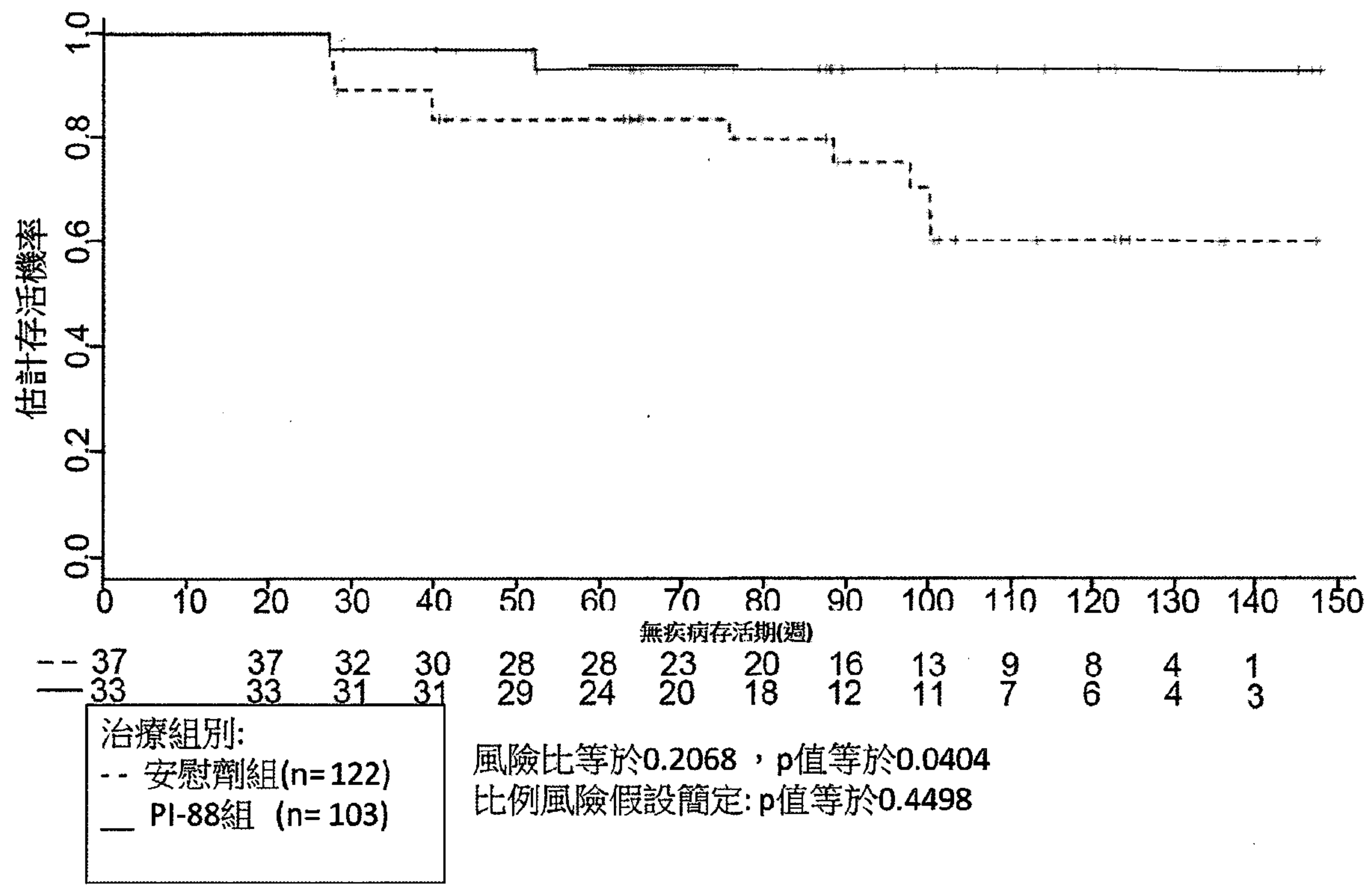
【第3圖B】



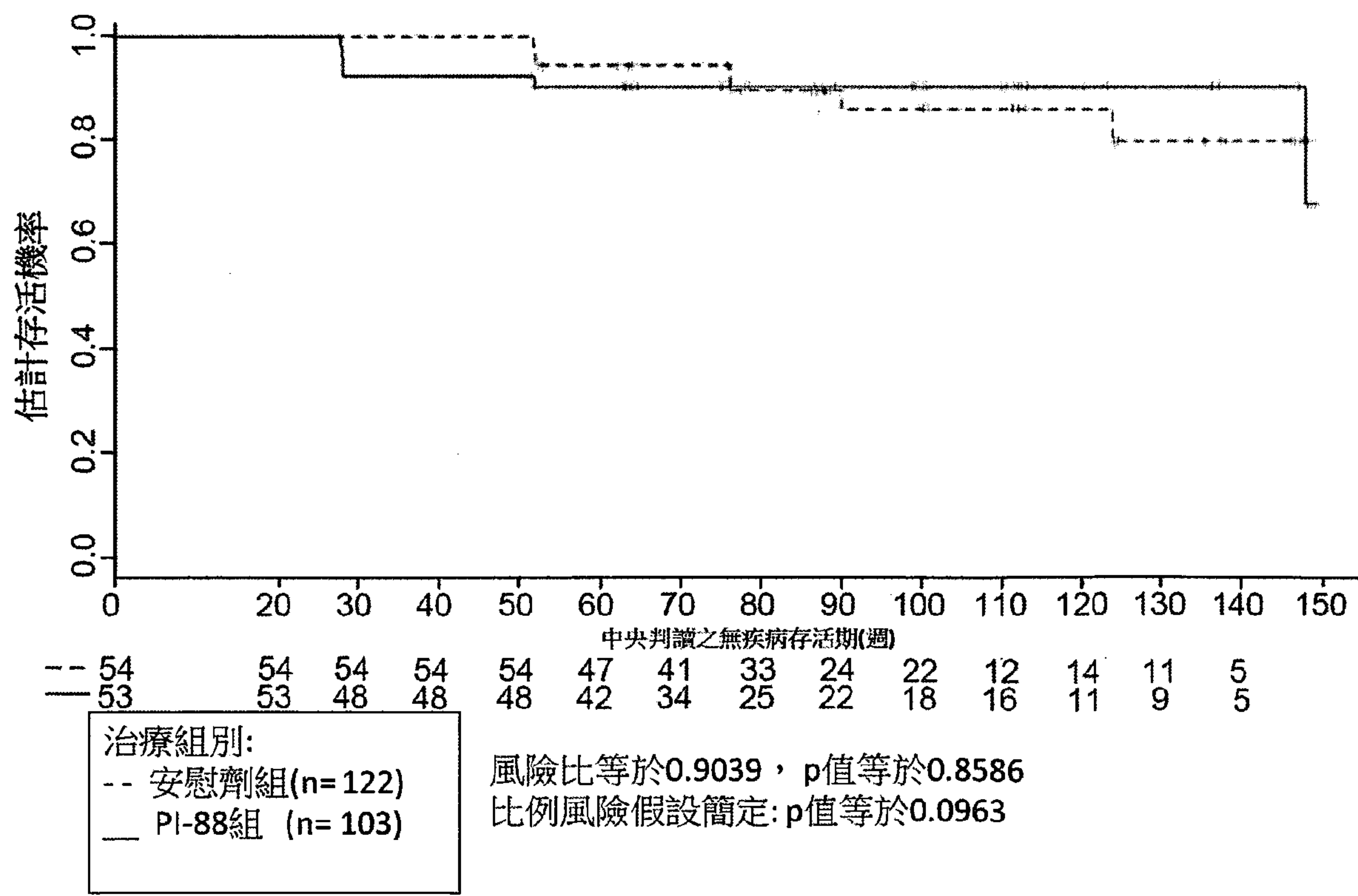
【第3圖C】



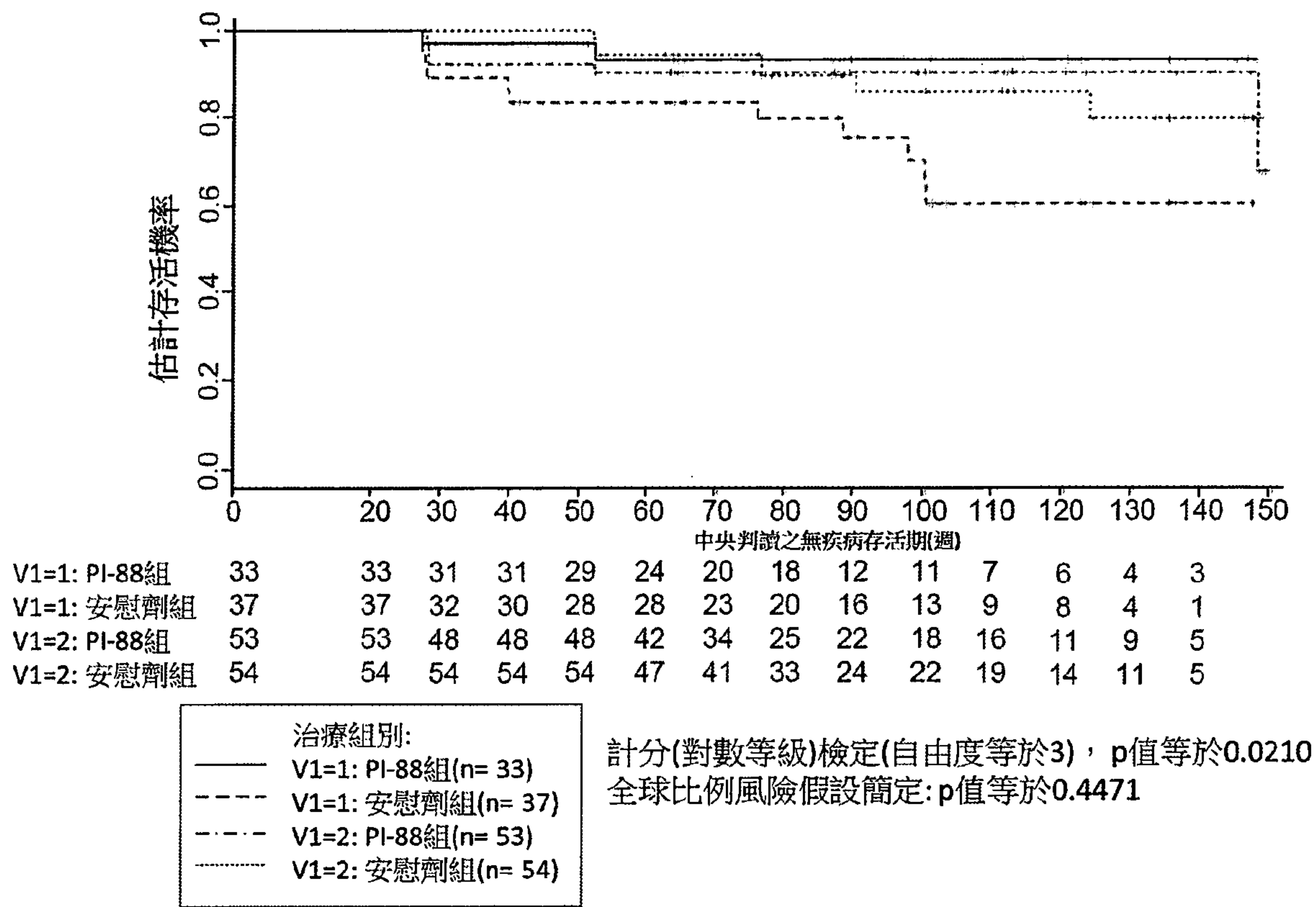
【第3圖D】



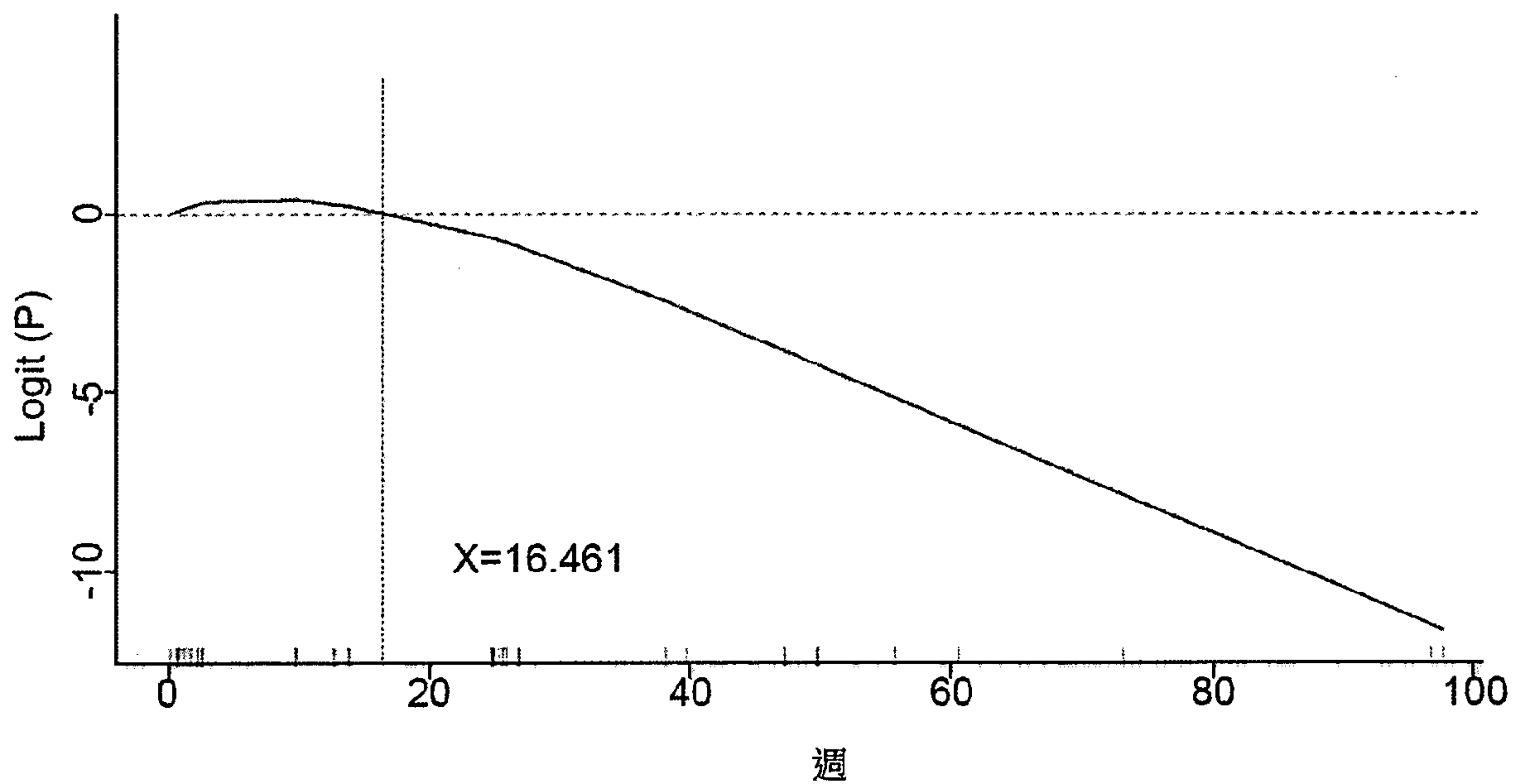
【第4圖A】



【第4圖B】



【第4圖C】



【第5圖】

表 1-1

變量	安慰劑組 (n = 261)	Muparfostat (PI-88)組 (n = 258)	合計 (n = 519)	p 值
血管侵犯				0.9301
無	134 (50.0%)	134 (50.0%)	268 (51.6%)	
有	127 (50.6%)	124 (49.4%)	251 (48.4%)	
腫瘤大小 5 公分以上				>0.9999
否	172 (50.1%)	171 (49.9%)	343 (66.1%)	
是	89 (50.6%)	87 (49.4%)	176 (33.9%)	
隨機分派之分層				0.9637
無血管侵犯且腫瘤小於 5 公分	98 (49.2%)	101 (50.8%)	199 (38.3%)	
無血管侵犯且腫瘤 5 公分以上	36 (52.2%)	33 (47.8%)	69 (13.3%)	
血管侵犯且腫瘤小於 5 公分	74 (51.4%)	70 (48.6%)	144 (27.7%)	
血管侵犯且腫瘤 5 公分以上	53 (49.5%)	54 (50.5%)	107 (20.6%)	
地區				0.4964
1. 台灣	138 (53.1%)	122 (46.9%)	260 (50.1%)	
2. 韓國	96 (47.5%)	106 (52.5%)	202 (38.9%)	
3. 香港	3 (33.3%)	6 (66.7%)	9 (1.7%)	
4. 中國	24 (50.0%)	24 (50.0%)	48 (9.2%)	
年齡 (歲)	55.08 ± 9.62	54.12 ± 10.20	54.60 ± 9.91	0.4802
體重 (公斤)	65.96 ± 10.63	65.83 ± 10.43	65.90 ± 10.52	0.9713
身高 (公分)	166.48 ± 7.51	165.68 ± 7.53	166.08 ± 7.52	0.2307
身體質量指數 (BMI)	23.74 ± 3.02	23.95 ± 3.26	23.84 ± 3.14	0.6613
性別				0.3664
女性	44 (45.8%)	52 (54.2%)	96 (18.5%)	
男性	217 (51.3%)	206 (48.7%)	423 (81.5%)	
B 型肝炎				0.1354
無	25 (41.0%)	36 (59.1%)	61 (11.8%)	
有	235 (51.4%)	222 (48.6%)	457 (88.2%)	
C 型肝炎				0.2159
無	227 (51.4%)	215 (48.6%)	442 (85.3%)	
有	33 (43.4%)	43 (56.6%)	76 (14.7%)	
最大切除腫瘤(公分)	4.73 ± 2.89	4.73 ± 3.22	4.73 ± 3.05	0.4482
最大切除腫瘤(三種類型)				0.9705
小於 5 公分	172 (50.1%)	171 (49.9%)	343 (66.1%)	
5 公分以上但小於 10 公分	66 (51.2%)	63 (48.8%)	129 (24.9%)	
10 公分以上	23 (48.9%)	24 (51.1%)	47 (9.1%)	
血管侵犯 (三種類型)				0.8337
大血管侵犯	22 (55.0%)	18 (45.0%)	40 (7.7%)	
僅微小血管侵犯	105 (49.8%)	106 (50.2%)	211 (40.7%)	
無	134 (50.0%)	134 (50.0%)	268 (51.6%)	
大血管侵犯				0.8775
無	226 (49.7%)	229 (50.3%)	455 (87.7%)	
有 (肝動脈)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (0.6%)	
有 (肝門靜脈)	12 (48.0%)	13 (52.0%)	25 (4.8%)	
有 (兩者)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (0.4%)	

【第6-1圖】

表 1-2

有 (未確定)	6 (75.0%)	2 (25.0%)	8 (1.5%)	0.6618
有 (其他)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (0.4%)	
未評估	13 (54.2%)	11 (45.8%)	24 (4.6%)	
微小血管侵犯				0.6618
無	134 (50.0%)	134 (50.0%)	268 (51.6%)	
有 (肝動脈)	16 (61.5%)	10 (38.5%)	26 (5.0%)	
有 (肝門靜脈)	27 (51.9%)	25 (48.1%)	52 (10.0%)	
有 (兩者)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (0.6%)	
有 (未確定)	54 (45.8%)	64 (54.2%)	118 (22.7%)	
有 (其他)	29 (55.8%)	23 (44.2%)	52 (10.0%)	
腫瘤數目				0.4478
1	235 (51.3%)	223 (48.7%)	458 (88.2%)	
2	20 (41.7%)	28 (58.3%)	48 (9.2%)	
3 以上	6 (46.2%)	7 (53.8%)	13 (2.5%)	
腫瘤型態				0.1616
單結節性且延伸 50%以下	228 (51.7%)	213 (48.3%)	441 (85.3%)	
多結節性且延伸 50%以下	28 (45.2%)	34 (54.8%)	62 (12.0%)	
大塊型或延伸大於> 50%	4 (28.6%)	10 (71.4%)	14 (2.7%)	
基線腫瘤之分化				0.0863
分化良好	20 (60.6%)	13 (39.4%)	33 (6.4%)	
中等分化	117 (45.0%)	143 (55.0%)	260 (50.2%)	
分化不良	103 (54.5%)	86 (45.5%)	189 (36.5%)	
退行性	21 (58.3%)	15 (41.7%)	36 (7.0%)	
切除腫瘤之手術邊界超過 10 毫米				0.1149
是	137 (53.7%)	118 (46.3%)	255 (49.2%)	
否	123 (46.8%)	140 (53.2%)	263 (50.8%)	0.1793
CLIP 總評分				
0	171 (53.9%)	146 (46.1%)	317 (61.3%)	
1	64 (43.5%)	83 (56.5%)	147 (28.4%)	
2	19 (50.0%)	19 (50.0%)	38 (7.4%)	
3	3 (30.0%)	7 (70.0%)	10 (1.9%)	
4	3 (60.0%)	2 (40.0%)	5 (1.0 %)	
Child-Pugh 分期				>0.9999
A	258 (50.2%)	256 (49.8%)	514 (99.4%)	
B	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (0.6%)	0.4814
術前甲型胎兒蛋白 400 奈克/毫升以上				
否	197 (51.3%)	187 (48.7%)	384 (74.3%)	
是	63 (47.4%)	70 (52.6%)	133 (25.7%)	0.1642
術後甲型胎兒蛋白大於 20 奈克/毫升				
否	199 (52.2%)	182 (47.8%)	381 (73.4%)	
是	62 (44.9%)	76 (55.1%)	138 (26.6%)	0.8770
肝門靜脈血栓				
否	238 (50.4%)	234 (49.6%)	472 (91.3%)	
是	22 (48.9%)	23 (51.1%)	45 (8.7%)	0.9645
術前 Child-Pugh 狀態				
5	242 (50.3%)	239 (49.7%)	481 (93.0%)	
6	16 (48.5%)	17 (51.5%)	33 (6.4%)	

【第6-2圖】

表 1-3

7	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (0.4%)	
8	1 (100%)	0 (0%)	1 (0.2%)	
術後 Child-Pugh 狀態				0.3516
5	207 (51.1%)	198 (48.9%)	405 (78.0%)	
6	47 (47.0%)	53 (53.0%)	100 (19.3%)	
7	6 (66.7%)	3 (33.3%)	9 (1.7%)	
8	1 (20.0%)	4 (80.0%)	5 (1.0%)	
ECOG 體能狀態				>0.9999
0	247 (50.2%)	245 (49.8%)	492 (94.8%)	
1	14 (51.9%)	13 (48.1%)	27 (5.2%)	
BCLC 分期				0.3936
A 期-早期(A1)	147 (50.5%)	144 (49.5%)	291 (56.1%)	
A 期-早期(A2)	5 (35.7%)	9 (64.3%)	14 (2.7%)	
A 期-早期(A3)	3 (100%)	0 (0%)	3 (0.6%)	
A 期-早期(A4)	6 (40.0%)	9 (60.0%)	15 (2.9%)	
B 期-中期	75 (49.3%)	77 (50.7%)	152 (29.3%)	
C 期-晚期	25 (56.8%)	19 (43.2%)	44 (8.5%)	
TNM 分期				0.6639
第 I 期	124 (51.6%)	116 (48.3%)	240 (46.2%)	
第 II 期	84 (47.5%)	93 (52.5%)	177 (34.1%)	
第 IIIA 期	53 (52.0%)	49 (48.0%)	102 (19.7%)	
肝細胞癌疾病持續期間 (週)	2.56 ± 2.06	2.93 ± 4.49	2.75 ± 3.49	0.8066
根治性切除至首次治療期間 (週)	5.32 ± 0.61	5.35 ± 0.57	5.34 ± 0.59	0.8000
在地無疾病存活事件				0.5222
無	172 (65.9%)	163 (63.2%)	335 (64.5%)	
有	89 (34.1%)	95 (36.8%)	184 (35.5%)	
中央無疾病存活事件(經切片校正)				0.2949
無	187 (71.6%)	173 (67.1%)	360 (69.4%)	
有	74 (28.4%)	85 (32.9%)	159 (30.6%)	

(表 1-1 至 1-3)

此表中之樣本統計數字係以平均值±標準差來呈現連續變量，以頻率(百分比)來呈現類別變量。統計檢定所列之 p 值係以 Wilcoxon 等級和檢定來計算連續變量，以 Fisher's 精確檢定來計算類別變量。

【第6-3圖】

表 2-1

變量	安慰劑組 (n = 229)	Muparfostat (PI-88)組 (n = 197)	合計 (n = 426)	p 值
血管侵犯				0.8463
無	122 (54.2%)	103 (45.8%)	225 (52.8%)	
有	107 (53.2%)	94 (46.8%)	201 (47.2%)	
腫瘤大小 5 公分以上				>0.9999
否	155 (53.6%)	134 (46.4%)	289 (67.8%)	
是	74 (54.0%)	63 (46.0%)	137 (32.2%)	
隨機分派之分層				0.9907
無血管侵犯且腫瘤小於 5 公分	87 (53.7%)	75 (46.3%)	162 (38.0%)	
無血管侵犯且腫瘤 5 公分以上	35 (55.6%)	28 (44.4%)	63 (14.8%)	
血管侵犯且腫瘤小於 5 公分	68 (53.5%)	59 (46.5%)	127 (29.8%)	
血管侵犯且腫瘤 5 公分以上	39 (52.7%)	35 (47.3%)	74 (17.4%)	
地區				0.5367
1. 台灣	122 (56.7%)	93 (43.3%)	215 (50.4%)	
2. 韓國	86 (50.0%)	86 (50.0%)	172 (40.4%)	
3. 香港	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (1.6%)	
4. 中國	18 (56.3%)	14 (43.8%)	32 (7.5%)	
年齡 (歲)	55.02 ± 9.79	53.69 ± 10.34	54.41 ± 10.06	0.3422
體重 (公斤)	66.19 ± 10.85	66.17 ± 10.25	66.18 ± 10.57	0.8895
身高 (公分)	166.48 ± 7.82	166.15 ± 7.54	166.33 ± 7.69	0.6644
身體質量指數 (BMI)	23.81 ± 3.05	23.94 ± 3.20	23.87 ± 3.12	0.8199
性別				0.1627
女性	35 (46.1%)	41 (53.9%)	76 (17.8%)	
男性	194 (55.4%)	156 (44.6%)	350 (82.2%)	
B 型肝炎				0.2155
無	21 (44.7%)	26 (55.3%)	47 (11.0%)	
有	208 (54.9%)	171 (45.1%)	379 (89.0%)	
C 型肝炎				0.4777
無	201 (54.5%)	168 (45.5%)	369 (86.6%)	
有	28 (49.1%)	29 (50.9%)	57 (13.4%)	
最大切除腫瘤(公分)	4.54 ± 2.61	4.50 ± 2.93	4.52 ± 2.76	0.4482
最大切除腫瘤(三種類型)				>0.9999
小於 5 公分	155 (53.6%)	134 (46.4%)	289 (67.8%)	
5 公分以上但小於 10 公分	58 (54.2%)	49 (45.8%)	107 (25.1%)	
10 公分以上	16 (53.3%)	14 (46.7%)	30 (7.0%)	
血管侵犯 (三種類型)				0.6441
大血管侵犯	16 (61.5%)	10 (38.5%)	26 (6.1%)	
僅微小血管侵犯	91 (52.0%)	84 (48.0%)	175 (41.1%)	
無	122 (54.2%)	103 (45.8%)	225 (52.8%)	
大血管侵犯				0.8637
無	202 (53.3%)	177 (46.7%)	379 (89.0%)	
有 (肝動脈)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (0.5%)	
有 (肝門靜脈)	8 (53.3%)	7 (46.7%)	15 (3.5%)	
有 (兩者)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (0.5%)	

【第7-1圖】

表 2-2

有 (未確定)	5 (83.3%)	1 (16.7%)	6 (1.4%)	
有 (其他)	1 (100%)	0 (0%)	1 (0.2%)	
未評估	11 (52.4%)	10 (47.6%)	21 (4.9%)	
微小血管侵犯				0.9824
無	122 (54.2%)	103 (45.8%)	225 (52.8%)	
有 (肝動脈)	13 (56.5%)	10 (43.5%)	23 (5.4%)	
有 (肝門靜脈)	20 (55.6%)	16 (44.4%)	36 (8.5%)	
有 (兩者)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (0.5%)	
有 (未確定)	48 (50.5%)	47 (49.5%)	95 (22.3%)	
有 (其他)	25 (55.6%)	20 (44.4%)	45 (10.6%)	
腫瘤數目				0.2216
1	208 (55.2%)	169 (44.8%)	377 (88.5%)	
2	15 (40.5%)	22 (59.5%)	37 (8.7%)	
大於或等於 3	6 (50.0%)	6 (50.0%)	12 (2.8%)	
腫瘤型態				0.2818
單結節性且延伸 50%以下	203 (55.0%)	166 (45.0%)	369 (86.6%)	
多結節性且延伸 50%以下	24 (48.0%)	26 (52.0%)	50 (11.7%)	
大塊型或延伸大於> 50%	2 (28.6%)	5 (71.4%)	7 (1.6%)	
基線腫瘤之分化				0.0755
分化良好	19 (67.9%)	9 (32.1%)	28 (6.6%)	
中等分化	101 (47.9%)	110 (52.1%)	211 (49.5%)	
分化不良	91 (57.6%)	67 (42.4%)	158 (37.1%)	
退行性	18 (62.1%)	11 (37.9%)	29 (6.8%)	
切除腫瘤之手術邊界超過 10 毫米				0.0115
是	124 (60.2%)	82 (39.8%)	206 (48.4%)	
否	105 (47.7%)	115 (52.3%)	220 (51.6%)	
CLIP 總評分				0.2880
0	155 (57.4%)	115 (42.6%)	270 (63.4%)	
1	58 (46.8%)	66 (53.2%)	124 (29.1%)	
2	13 (54.2%)	11 (45.8%)	24 (5.6%)	
3	2 (40.0%)	3 (60.0%)	5 (1.2%)	
4	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (0.7%)	
Child-Pugh 分期				>0.9999
A	227 (53.7%)	196 (46.3%)	423 (99.3%)	
B	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (0.7%)	
術前甲型胎兒蛋白 400 奈克/毫升以上				0.4230
否	179 (54.9%)	147 (45.1%)	326 (76.5%)	
是	50 (50.0%)	50 (50.0%)	100 (23.5%)	
術後甲型胎兒蛋白大於 20 奈克/毫升				0.2051
否	182 (55.5%)	146 (44.5%)	328 (77.0%)	
是	47 (48.0%)	51 (52.0%)	98 (23.0%)	
肝門靜脈血栓				0.4519
否	215 (54.3%)	181 (45.7%)	396 (93.0%)	
是	14 (46.7%)	16 (53.3%)	30 (7.0%)	
術前 Child-Pugh 狀態				0.8037
5	212 (53.3%)	186 (46.7%)	398 (93.4%)	
6	15 (60.0%)	10 (40.0%)	25 (5.9%)	

【第7-2圖】

表 2-3

7	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (0.5%)	
8	1 (100%)	0 (0%)	1 (0.2%)	
術後 Child-Pugh 狀態				0.1524
5	180 (52.8%)	161 (47.2%)	341 (80.0%)	
6	43 (55.8%)	34 (44.2%)	77 (18.1%)	
7	5 (100%)	0 (0%)	5 (1.2%)	
8	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (0.7%)	
ECOG 體能狀態				>0.9999
0	218 (53.8%)	187 (46.2%)	405 (95.1%)	
1	11 (52.4%)	10 (47.6%)	21 (4.9%)	
BCLC 分期				0.7407
A 期-早期(A1)	135 (53.6%)	117 (46.4%)	252 (59.2%)	
A 期-早期(A2)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	8 (1.9%)	
A 期-早期(A3)	2 (100%)	0 (0%)	2 (0.5%)	
A 期-早期(A4)	4 (36.4%)	7 (63.6%)	11 (2.6%)	
B 期-中期	67 (54.0%)	57 (46.0%)	124 (29.1%)	
C 期-晚期	16 (55.2%)	13 (44.8%)	29 (6.8%)	
TNM 分期				0.5849
第 I 期	113 (56.2%)	88 (43.8%)	201 (47.2%)	
第 II 期	74 (50.7%)	72 (49.3%)	146 (34.3%)	
第 IIIA 期	42 (53.2%)	37 (46.8%)	79 (18.5%)	
肝細胞癌疾病持續期間 (週)	2.53 ± 2.05	2.84 ± 4.27	2.67 ± 3.27	0.6646
根治性切除至首次治療期間 (週)	5.31 ± 0.62	5.37 ± 0.57	5.34 ± 0.60	0.4161
在地無疾病存活事件				0.6795
無	156 (68.1%)	130 (66.0%)	286 (67.1%)	
有	73 (31.9%)	67 (34.0%)	140 (32.9%)	
中央無疾病存活事件(經切片校正)				0.3909
無	168 (73.4%)	137 (69.5%)	305 (71.6%)	
有	61 (26.6%)	60 (30.5%)	121 (28.4%)	

(表 2-1 至 2-3)
此表中之樣本統計數字係以平均值±標準差來呈現連續變量，以頻率(百分比)來呈現類別變量。統計檢定所列之 p 值係以 Wilcoxon 等級和檢定來計算連續變量，以 Fisher's 精確檢定來計算類別變量。

【第7-3圖】

表 3^{註1}

共變量	估計值	標準誤差	z 檢定	p 值	風險比	95%信賴區間
年齡 (歲)	0.0199	0.0091	2.1968	0.0280	1.0201	1.0022—1.0384
腫瘤數目: 1 對 2 以上	-1.1233	0.2240	-5.5061	<0.0001	0.2913	0.1878—0.4519
基線腫瘤之分化: 退行性 對 分化良好、中等或不良	0.9179	0.2913	3.1512	0.0016	2.5039	1.4148—4.4315
大血管侵犯 對 微小血管侵犯或無	1.0737	0.3204	3.3511	0.0008	2.9262	1.5616—5.4831
最大腫瘤大於 3.978 公分之微小血管侵犯型病患	1.0342	0.2050	5.0441	<0.0001	2.8128	1.8820—4.2039
自 muparfostat 治療的最後一個週期結束後累積時間(註2)超過 16.461 週(註3)之微小血管侵犯型病患	-2.0578	1.0358	-1.9867	0.0470	0.1278	0.0168—0.9727
最大腫瘤大於 11.043 公分之無血管侵犯型病患	2.0880	0.5216	4.0031	<0.0001	8.0687	2.9029—22.4277
隨機分派後到每個事件發生前所用抗-HBV 藥物治療累積的週數減去 28 天大於 60.376 週之無血管侵犯型病患	-1.6412	0.7561	-2.1705	0.0300	0.1937	0.0440—0.8529

(表 3)

註 1：病患數 = 416，事件數 = 121，及觀察數 (長版) = 16,536. 調整後一般化的 $R^2 = 0.1877$ 大於 0.15 與協和值 = 0.7078 (標準誤差 = 0.0276) 大於 0.7 指出此為可被接受的擬合。

註 2：共變量「從使用 Muparfostat 最後週期結束所累積的時間」和「從隨機分派後到每一次事件發生時所使用抗 B 肝藥物累積的時間減去 28 天」已在說明書中定義。

註 3：連續共變量截斷值的估計是藉由使用 R 程式中泛加成模型的平滑效應圖或 Cox 模型的“p-仿樣”選項。

【第8圖】

表 4-1

藥事管理用醫學辭典之系統器官分類 與偏好編碼用詞	安慰劑組 (n = 260)	Muparfostat (P1-88)組 (n = 258)
至少一項治療相關不良事件	51 (19.6%)	152 (58.9%)
一般不適及投藥部位狀況	12 (4.6%)	81 (31.4%)
注射部位血腫	7 (2.7%)	33 (12.8%)
注射部位出血	0 (0.0%)	17 (6.6%)
注射部位疼痛	1 (0.4%)	12 (4.7%)
注射部位反應	3 (1.2%)	12 (4.7%)
疲勞	2 (0.8%)	10 (3.9%)
無力	0 (0.0%)	3 (1.2%)
注射部位皮膚癢	0 (0.0%)	2 (0.8%)
胸部不適	0 (0.0%)	1 (0.4%)
注射部位紅斑	0 (0.0%)	1 (0.4%)
注射部位結塊	0 (0.0%)	1 (0.4%)
注射部位感覺異常	1 (0.4%)	1 (0.4%)
疼痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)
凹陷性水腫	0 (0.0%)	1 (0.4%)
胸部疼痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)
皮膚及皮下組織異常	9 (3.5%)	69 (26.7%)
落髮	4 (1.5%)	58 (22.5%)
疹子	2 (0.8%)	8 (3.1%)
搔癢	2 (0.8%)	7 (2.7%)
瘀血	0 (0.0%)	5 (1.9%)
紫斑症	0 (0.0%)	4 (1.6%)
髮質異常	0 (0.0%)	2 (0.8%)
蕁麻疹	0 (0.0%)	1 (0.4%)
粉刺	1 (0.4%)	0 (0.0%)
檢驗	19 (7.3%)	62 (24.0%)
血小板數下降	10 (3.8%)	36 (14.0%)
嗜中性白血球數下降	1 (0.4%)	17 (6.6%)
丙氨酸轉氨酶上升	6 (2.3%)	10 (3.9%)
天冬氨酸轉氨酶上升	5 (1.9%)	7 (2.7%)
白血球數下降	3 (1.2%)	7 (2.7%)
單核球數下降	0 (0.0%)	3 (1.2%)
血液膽紅素上升	0 (0.0%)	2 (0.8%)
血液纖維蛋白原下降	2 (0.8%)	2 (0.8%)
甲型胎兒蛋白上升	0 (0.0%)	1 (0.4%)
血液白蛋白下降	0 (0.0%)	1 (0.4%)
血液鹼性磷酸酶上升	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血液乳酸脫氫酶上升	1 (0.4%)	1 (0.4%)
丙巯胺酸轉移酶上升	1 (0.4%)	1 (0.4%)
國際標準化比值上升	2 (0.8%)	1 (0.4%)
纖維蛋白 D 二聚體上升	1 (0.4%)	0 (0.0%)
B 型肝炎病毒 DNA 上升	1 (0.4%)	0 (0.0%)
凝血酶原時間延長	1 (0.4%)	0 (0.0%)
腸胃道異常	6 (2.3%)	16 (6.2%)
噁心	2 (0.8%)	6 (2.3%)
口腔炎	1 (0.4%)	4 (1.6%)
上腹痛	1 (0.4%)	2 (0.8%)
腹瀉	2 (0.8%)	2 (0.8%)

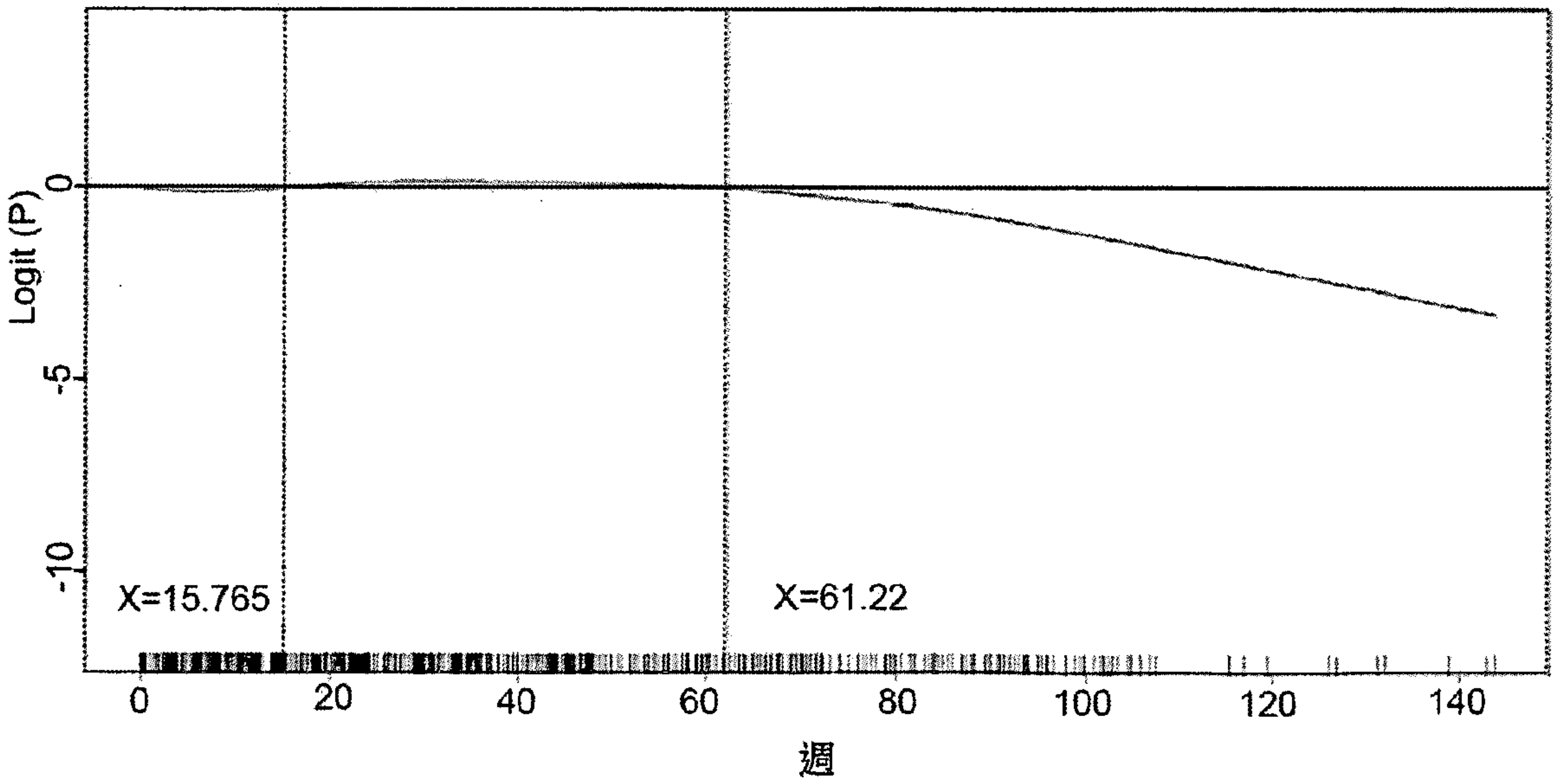
【第9-1圖】

表 4-2

腹部不適	0 (0.0%)	1 (0.4%)
腹水	0 (0.0%)	1 (0.4%)
口乾	0 (0.0%)	1 (0.4%)
消化不良	0 (0.0%)	1 (0.4%)
牙齦出血	0 (0.0%)	1 (0.4%)
口腔潰瘍	0 (0.0%)	1 (0.4%)
腹痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)
嘔吐	1 (0.4%)	0 (0.0%)
血液及淋巴系統異常	2 (0.8%)	14 (5.4%)
血小板低下	1 (0.4%)	8 (3.1%)
嗜中性白血球低下	0 (0.0%)	5 (1.9%)
白血球低下	0 (0.0%)	2 (0.8%)
肝素引起之血小板低下	0 (0.0%)	1 (0.4%)
貧血	1 (0.4%)	0 (0.0%)
神經系統異常	1 (0.4%)	6 (2.3%)
頭暈	1 (0.4%)	2 (0.8%)
感覺遲鈍	0 (0.0%)	2 (0.8%)
構音障礙	0 (0.0%)	1 (0.4%)
頭痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)

(表 4-1 至 4-2)

【第9-2圖】



【第10圖】