

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： 16135597

※ 申請日期： 96.9.21

※IPC 分類：A61K^{33/24}(2006.01)

C01G^{55/00}(2006.01)

A61K^{31/3}(2006.01)

A61P^{35/00}(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

使用沙佐布雷頓(SATRAPLATIN)以第二線治療轉移性荷爾蒙治療失效之前列腺癌

SECOND LINE TREATMENT OF METASTATIC HORMONE

REFRACTORY PROSTATE CANCER USING SATRAPLATIN

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商 GPC 生物工藝 AG 公司

GPC BIOTECH AG

代表人：(中文/英文)

大衛 班克福特

BANCROFT, DAVID

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國馬汀瑟市佛朗胡芙街 20 號

FRAUNHOFERSTR. 20, 82152 MARTINSRIED, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 湯瑪士 J 麥克恩

MCKEARN, THOMAS J.

2. 馬斜爾 羅森克維格

ROZENCWEIG, MARCEL

國 籍：(中文/英文)

1.-2.均美國 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 24 日；60/846,968
2. 美國；2007 年 02 月 22 日；60/903,008
3. 美國；2007 年 02 月 23 日；60/903,180

☐ 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：

【先前技術】

前列腺癌

全世界在男性中前列腺癌係排名為第二位最常見之癌症，居於肺癌之後，且在美國(U.S.)，前列腺癌為男性中因癌症死亡之第二主要原因。於2002年，在美國報告有超過180,000個新病例與29,000位死亡者(美國癌症學會)。呈現疾病之各階段下之病患頻率已隨著1990年代早期前列腺專一抗原(PSA)篩檢之引進而顯著地改變。

大約30-35%患有前列腺癌之病患係呈現區域性或轉移性腫瘤，然而另外25%將在疾病過程中發展轉移。轉移通常係至骨頭，其中損傷可以骨硬化損傷於X-射線上見及，或以增加活性之區域或"熱點"於骨頭掃描上見及。在呈現轉移性疾病且接受雄性荷爾蒙消除之病患中，平均存活期為2.5年(Sternberg, 1992)。在許多此種病患中，骨頭疼痛與降低之性能狀態係為主要的。自此等病徵之舒解係與延長存活期一樣重要。因此，評估此等病徵，包括疼痛，已變成許多前列腺癌研究之基本部份。

患有轉移性疾病之病患最初係以荷爾蒙療法治療，譬如促黃體生成荷爾蒙釋放荷爾蒙(LHRH)催動劑、二乙基己烯雌酚(DES)、睪丸切除術及/或抗雄性荷爾蒙劑。荷爾蒙抗藥性之發展係發生在雄性荷爾蒙喪失後之大部份病患中。"荷爾蒙治療失效之前列腺癌"(HRPC)一詞係由醫師使用，以描述進展之前列腺癌疾病，而不管血清睪酮之閹割程度為

何。

至進展成 HRPC 之平均時間為自起始抵抗前列腺癌之荷爾蒙療法時間起之 18 個月。對現行第二線荷爾蒙療法之回應係為暫時，且不會衝擊存活期。於發展 HRPC 後之平均存活期為 12 至 18 個月，且直到最近為止，對於此症狀沒有明顯地有效之系統治療。隨著 HRPC 瞭解上之最近進展，新穎治療服用法正被確認中。於過去，所有涉及細胞毒性化學療法之治療均被認為是不活性，但較新化學治療藥物與藥物組合目前正証實經改良之回應速率 (Kelly, 2000) 與經改良之存活期 (Petrylak, 2004; Eisenberger, 2004)。

在已發展之前列腺癌中評估腫瘤回應很困難，此係由於不可度量骨轉移之優勢與可度量損傷之罕見存在所致。又最近，PSA 含量已被用以評估患有前列腺癌病患之疾病狀態。

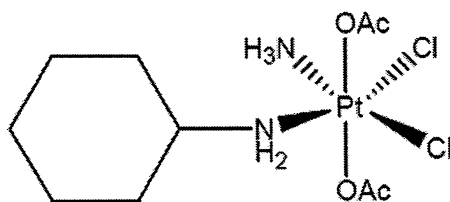
PSA 含量一般被認為是在接受荷爾蒙療法病患中的一種有用替代度量方式 (Bubley, 1999; Miller, 1992)，且其亦可用於接受關於荷爾蒙治療失效疾病療法之病患中 (Bubley, 1999; Kelly, 1993)。但是，對於在此個體群中使用 PSA 含量以監測疾病可能有限制，因為任何新穎療法可藉由腫瘤細胞調制 PSA 生產，無關於其對腫瘤生長之作用或缺乏該作用 (Eisenberger, 1996)。

沙佐布雷頓 (satraplatin)

沙佐布雷頓 (INN / USAN)，亦稱為 JM-216 或雙(醋酸基)胺化物二氯(環己胺)鉑 (IV)，係為藉由口腔途徑吸收之新穎鉑

(IV) 化合物種類之一員。此等化合物之親脂性質，及因此是其吸收，係主要決定於軸向醋酸鹽配位體之性質。不像方形平面狀鉑(II)複合物順氯胺鉑與碳氯胺鉑，沙佐布雷頓係為八面體鉑(IV)化合物。

關於沙佐布雷頓之分子式係為 $C_{10}H_{22}N_2Cl_2O_4Pt$ 。其分子量為 500.29。其化學結構為：



沙佐布雷頓可根據美國專利 5,072,011 與 5,244,919 中所揭示之方法，或藉由美國專利 6,518,428 中所揭示方法之適當修正進行合成。

在沙佐布雷頓對細胞、動物或人類病患投藥時，可形成許多新陳代謝產物。圖 1 (取自 Raynaud 等人, 1996 *Cancer Chemother. Pharmacol.* 38: 155-162) 係顯示沙佐布雷頓(JM216)之舉例陳代謝產物，且描繪 JM118、JM383、JM518、JM559 及 JM149。在沙佐布雷頓及其他含鉑治療劑間之差異

沙佐布雷頓為在多種腫瘤中所研究之第三代鉑化合物。自其最初發現以來，鉑化合物(順氯胺鉑、碳氯胺鉑、草酸鉑)已浮現為關於數種人類腫瘤療法之重要藥劑，包括睪丸、膀胱、肺臟、結腸直腸、頭部與頸部、卵巢及子宮頸癌(Rozencweig, 1977; Loehrer, 1984; Prestayko, 1979)。作為單一藥劑使用之順氯胺鉑，已在數種試驗中被評估，用於前列

腺之荷爾蒙治療失效癌瘤之治療(例如 Rossof, 1979; Merrin, 1979; Yagoda, 1979 (I); Yagoda, 1979 (II); Qazi, 1983; Soloway, 1983; Moore, 1986)。在此等研究中之主要終點為在可度量疾病中之回應率。對單一藥劑順氯胺鉑之回應率通常為低或差(參閱下文)，且相當於在此疾病中以其他藥劑所見及者(Rossof, 1979; Yagoda, 1993)。再者，順氯胺鉑係重複地經証實並非有效抵抗前列腺癌。Qazi & Khandekar (Am. J. Clin. Oncol. (1983) 6, 203)在第II期試驗中証實順氯胺鉑在患有轉移性前列腺腫瘤之病人中並不有效。Hasegawa 等人(Cancer & Chemother. (1987) 14, 3279)報告有效劑量之範圍對其他鉑藥劑例如碳氯胺鉑，比起對於順氯胺鉑，係較寬廣。即使在組合治療中，包含順氯胺鉑之服用法，係展現有限活性，例如在轉移性前列腺癌中併用絲裂黃酮(Osborne 等人, Eur. J. Cancer (1992) 28, 477)。因此，順氯胺鉑尚未被確立為供前列腺癌之化學療法用之化合物。

雖然(i)使用沙佐布雷頓之臨証前研究証實可與順氯胺鉑或碳氯胺鉑比較之細胞毒性與抗腫瘤活性，且(ii)早期臨床研究証實其抵抗除了前列腺以外之卵巢與肺臟之鉑敏感性腫瘤之活性；但沙佐布雷頓係顯示對其他鉑藥劑例如順氯胺鉑之可觀且顯著差異。其已在一些活體外鉑抗藥性腫瘤模式中顯示活性，且不像其他鉑化合物，當以經口方式投予時其係被吸收。使用卵巢癌細胞系之試驗名單，Kelland 等人(Cancer Res (1992), 52, 822)証實沙佐布雷頓係顯著地比順氯胺鉑更具細胞毒性，且沙佐布雷頓顯示抵抗固有地順氯

胺鉑抗藥性細胞系之選擇性細胞毒性作用。Loh 等人 (Br. J. Cancer (1992) 66, 1109) 確認此等發現。Loh 等人進一步獲致之結論是增加之沙佐布雷頓蓄積，此係為其增強親脂性之結果，係負責急驟增加之沙佐布雷頓功效，勝過順氯胺鉑。關於沙佐布雷頓針對具有對順氯胺鉑之後天或固有抗藥性之細胞系活性之其他研究報告，係為 Mellish 等人 (Br J Cancer (1993) 68, 240)，使用人類子宮頸鱗狀細胞癌細胞系，與 Orr 等人 (Br J Cancer (1994) 70, 415)，使用老鼠白血病細胞系之報告。在後述報告中，所使用之細胞系並非只對順氯胺鉑具抗藥性，而是亦對四氯胺鉑與碳氯胺鉑具抗藥性。

Twentyman 等人 (Cancer Res (1992) 52, 5674) 研究對順氯胺鉑具有後天或固有抗藥性之人類肺癌細胞系，對一系列新穎鉑化合物 (包括沙佐布雷頓) 之敏感性。在此項研究中，已發現順氯胺鉑與碳氯胺鉑係極類似地發生作用，然而沙佐布雷頓則否。

無視於不同投藥途徑，Kelland 等人 (Int. J. Oncol. (1993) 2, 1043) 証實令人驚訝之發現，當在人類卵巢癌異種移植模式中測定時，經口投予沙佐布雷頓之功效係相當於靜脈內方式投予之順氯胺鉑與碳氯胺鉑。此等發現係由 Rose 等人 (Cancer Chemother. Pharmacol. (1993) 32, 197)，使用老鼠與人類腫瘤模式確認。McKeage 等人 (Cancer Res. (1994) 54, 4118) 係研究與此等投藥途徑有關聯時間表依存性之差異。

在由 Kelland 等人進行之另一項研究 (Cancer Res. (1993) 53, 2581) 中，於沙佐布雷頓與順氯胺鉑之間，許多上文指出之

差異係經確認。再者，已發現沙佐布雷頓之細胞毒性係依賴藥物曝露之時間。再一次，已確認沙佐布雷頓並未顯示對順氯胺鉑之交叉抗藥性，然而對其他鉑藥劑例如四氯胺鉑 (tetraplatin) 則會顯示。在不被任何特定理論束縛下，沙佐布雷頓係避開對順氯胺鉑之輸送決定之後天抗藥性。

Mellish 等人 (Cancer Res. (1994) 54, 6194) 係在兩種人類卵巢癌細胞系中，研究對沙佐布雷頓之後天抗藥性之機制。其已發現，與順氯胺鉑對照，對沙佐布雷頓之後天抗藥性並非經過降低之藥物蓄積，而是藉由增加之胞內 GSH 含量或增加之 DNA 修補所媒介。

Sharp 等人 (Clin. Cancer Res. (1995), 1, 981) 係比較順氯胺鉑與沙佐布雷頓在人類卵巢癌細胞系中之輸送。在母細胞系中之順氯胺鉑輸送，係經由被動擴散與活性/促進輸送發生，然而在順氯胺鉑抗藥性細胞系中，順氯胺鉑係僅藉由被動擴散進入細胞中。在不被任何特定理論束縛下，沙佐布雷頓係藉由增加藥物吸收，避開順氯胺鉑抗藥性。沙佐布雷頓輸送越過細胞膜之機制，係經過被動擴散，主要是由於其增強親脂性之結果。

Fink 等人 (Cancer Res (1996) 56, 4881) 係研究喪失 DNA 失配修復活性關於對順氯胺鉑、沙佐布雷頓及其他鉑藥劑敏感性之作用。與在 DNA 中形成相同類型加成物之順氯胺鉑與碳氯胺鉑對照，在對沙佐布雷頓之熟練失配修復與缺乏失配修復細胞系之間，於敏感性上沒有差異。

Perego 等人 (Mol. Pharmacol. (1998), 54, 213) 係研究粟酒裂殖酵

母之菌種對順氯胺鉑、沙佐布雷頓及其他鉑化合物之敏感性。經測試23種酵母菌種之試驗名單，係包括會影響對輻射回應之基因上之許多突變種。雖然此等突變種關於其對順氯胺鉑之敏感性係落入三種組群(於敏感性上之最少改變、過敏性及顯著過敏性)，但此等突變種在對沙佐布雷頓之敏感性上，均未展現可感覺得到之改變。

Leyland-Jones 等人(Amer. J. Pathol. 1999, 155, 77)係研究與對鉑類似物之後天抗藥性有關聯之基因組平衡缺失。使用三種卵巢癌細胞系，其確認三種鉑化合物順氯胺鉑、沙佐布雷頓及AMD473 (picoplatin) 間之差異。

Amorino 等人(Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 1999, 44, 399)係研究藉由沙佐布雷頓之輻射加強作用，及修復抑制之角色。其已發現沙佐布雷頓可強化輻射在人類肺癌細胞中之作用，且此作用之機制可能是DNA修復被沙佐布雷頓抑制。對其他鉑藥物例如順氯胺鉑與碳氯胺鉑之差異係被顯示。

Vaisman 等人(Biochemistry 1999, 38, 11026)係報告DNA聚合酶與高移動性組群蛋白質1關於載體配位體對轉譯合成通過鉑-DNA加成物專一性之作用，相對於不同鉑化合物。

Screnci 等人(Br J Cancer (2000) 82, 966)係研究一系列鉑化合物之疏水性、反應性、蓄積及末梢神經毒性間之關係。根據Screnci 等人，鉑藥物之親水性係與鉑在末梢神經系統中之多價螯合作用有關聯，但未具有神經毒性。

Wei 等人(J. Biol. Chem. 2001, 276, 38774)係報告配位體對於股鏈內鉑-DNA交聯藉由高移動性組群箱與TATA-結合蛋白質

專一辨識之作用，相對於不同鉑化合物。

Fokkema 等人 (Biochem. Pharmacol. 2002, 63, 1989) 係詳細地分析沙佐布雷頓 -、JM118- 及順氯胺鉑所引致之細胞毒性，關於各種參數，例如在對順氯胺鉑具有不同敏感性之人類腫瘤細胞系中之鉑-DNA 加成物形成、谷胱甘肽含量及 p53 狀態。已確認沙佐布雷頓與 JM118 可部份避開對順氯胺鉑之固有與後天抗藥性。於等莫耳基礎下，與順氯胺鉑比較，沙佐布雷頓會在所測試之細胞系中引致較低含量之鉑-DNA 加成物。

總而言之，基本差異係存在於沙佐布雷頓與其他鉑藥劑譬如順氯胺鉑之間。此等差異係為基礎，在沙佐布雷頓之許多不同特性中導致或扮演一項角色，包括不同藥物動力學性質、不同功效、不同毒物學作用形態、不同 ADME 性質及會導致抗藥性之不同機制，僅指稱其中一小部份。

使用沙佐布雷頓之有關聯活體外與臨証前研究

許多臨証前研究已在發展作為化學治療劑期間使用沙佐布雷頓進行。特定言之，下述研究之結果已經發表：

在前列腺癌與 PSA 回應之模式中之沙佐布雷頓

Wosikowski 等人 (AACR 會議：前列腺癌上之基本、轉化及臨床進展，於 Florida, 2004 年 11 月 17-21 日) 係報告前列腺癌細胞以沙佐布雷頓或活性新陳代謝產物 JM118 之治療，會造成殺死腫瘤細胞。雄性荷爾蒙不敏感性前列腺癌細胞系 PC-3 與 DU 145 係經証實對沙佐布雷頓比雄性荷爾蒙敏感性 LNCaP 細胞系較敏感。JM118 與 JM518 為沙佐布雷頓之最具活

性新陳代謝產物，且比沙佐布雷頓更具活性高達16倍。

Jung 等人 (57. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 2005 年 9 月) 與 Wosikowski 等人 (AACR 會議：前列腺癌上之基本、轉化及臨床進展，於 Florida, 2004 年 11 月 17-21 日) 係報告以 12 μ M 沙佐布雷頓或 0.7 μ M JM-118 處理 LNCaP 細胞 42 小時，會造成降低細胞數目 (個別為對照組之 56% 與 61%)，與降低所分泌之 PSA 蛋白質含量 (個別為對照組之 58% 與 61%)。但是，對 PSA mRNA 轉錄沒有作用 (對照組之 90%)。

沙佐布雷頓與 JM118 在人類前列腺癌細胞系中之臨証前評估，亦由 Wosikowski 等人描述於前列腺癌 ASCO 會議上；San Francisco, 2006 年 2 月 24-26 日。

Lamphere 等人已報告：(i) 在無毛老鼠中經異種移植之 H460 人類非小細胞肺癌 (NSCLC) 內，沙佐布雷頓 (S) 與多謝他索 (docetaxel) (D) 組合之增效抗腫瘤活性 (AACR 2006 年 4 月 1-5 日, Washington, D.C. USA)；與 (ii) 在無毛老鼠中經異種移植之 H460 人類非小細胞肺癌 (NSCLC) 內，沙佐布雷頓併用培克里他索 (paclitaxel) 之抗腫瘤活性 (AACR-NCI-EORTC 國際會議，關於分子標的與癌症治療劑：發現、生物學及臨床應用, 2005 年 11 月 14-18 日, Philadelphia, PA)。

再者，Lamphere 等人已報告沙佐布雷頓 (S) 與培克里他索 (P) 組合及沙佐布雷頓 (S) 與多謝他索 (D) 組合在前列腺癌模式中之增效抗腫瘤活性 (ASCO 2006 年會, Atlanta, 2006 年 6 月 2-6 日；AACR-NCI-EORTC 國際會議，關於分子標的與癌症治療劑：發現、生物學及臨床應用, 2005 年 11 月 14-18 日，

Philadelphia, PA)。

PCT/EP2006/060615 係描述在癌症(包括前列腺癌)之各種活體外與異種移植模式中，沙佐布雷頓會與某些其他非含鉑化學治療劑增效地發生作用，包括紫杉烷類，譬如培克里他索(Taxol®)與多謝他索(Taxotere®)。

Obermayr 等人(AACR-NCI-EORTC 國際會議，關於分子標的與癌症治療劑：發現、生物學及臨床應用, 2005年11月14-18日, Philadelphia, PA)係報告使用JM-118(沙佐布雷頓之一種新陳代謝產物)且併用 Erlotinib(厄羅替尼)、培克里他索或5-FU之連續預定計劃之增效活體外抗癌活性。

EP 05024701.4 係描述在癌症之各種活體外模式中，沙佐布雷頓係與某些其他非鉑為基礎之化學治療劑增效地發生作用，該化學治療劑包括(i)EGFR族群受體之抑制劑，譬如賀西伯亭(herceptin)與厄羅替尼(erlotinib)，及(ii)活性嘧啶類似物，譬如真西塔賓(gemcitabine)、5FU或其前體藥物。

在抗藥性或治療失效癌症之模式中之沙佐布雷頓

順氯氨鉑、碳氯氨鉑及草酸鉑已在睪丸、卵巢、頭部與頸部、小與非小細胞肺臟及結腸癌中顯示臨床活性。但是，此等化合物之有效性已受限制，此係由於固有或後天抗藥性所致。順氯氨鉑抗藥性之已提出機制包括增加之DNA耐受性、降低之順氯氨鉑細胞蓄積及增強之鉑複合物細胞解毒。

各種活體外研究証實沙佐布雷頓與JM-118能夠克服數種對順氯氨鉑抗藥性之機制，包括歸因於DNA修補過程與鉑

輸送上之改變者，及與癌症對某些非鉑化學治療化合物之抗藥性有關聯之機制。特定言之：(i) 沙佐布雷頓不會顯示對多種順氯胺鉑-抗藥性細胞系之交叉抗藥性；與(ii) 賦予對非鉑為基礎化學治療劑抗藥性之抗藥性機制，該化學治療劑意即紫杉烷類、多克索紅菌素、長春新鹼、衣托糖苷(etoposide)、絲裂黃酮(mitoxantrone)及喜樹鹼，一般不會對沙佐布雷頓或JM-118賦予交叉抗藥性。

Kishimoto 等人(2006 AACR 會議，在 Washington, 2006 年 4 月 1-5 日)係報告對順氯胺鉑與對JM-118 (沙佐布雷頓之一種活性新陳代謝產物)之抗藥性機制上之差異。

Wosikowski 等人(AACR 年會，在 Anaheim, 2005 年 4 月 16-20 日)係報告在某些抗藥性細胞中，沙佐布雷頓(JM216)與JM118且併用多謝他索之功效。

WO 05/077385 係描述沙佐布雷頓在治療對某些其他化學治療劑具抗藥性或治療失效之癌症與腫瘤模式上為有效，包括：(i) 其中抗藥性機制係藉由多重抗藥性機制譬如ABC輸送子所媒介之癌症與腫瘤；(ii) 其中抗藥性機制係藉由微管蛋白所媒介之癌症與腫瘤；及(iii) 其中抗藥性機制係經過拓撲異構酶所媒介之癌症與腫瘤。特定言之，沙佐布雷頓係經証實在對某些紫杉烷類包括培克里他索與多謝他索治療失效或具抗藥性之癌症模式中為有效。

沙佐布雷頓抵抗荷爾蒙抗藥性前列腺癌之功效之臨床研究

許多臨床研究已使用沙佐布雷頓進行，且此等之結果係摘述於Sternberg 等人(BJU international, 2005, 第 990-994 頁)中。許

多此種臨床研究已研究沙佐布雷頓在人類病患中之藥理學、毒物學及其他安全性。其他臨床試驗已測試沙佐布雷頓抵抗多種不同癌症之功效。提出以測試沙佐布雷頓抵抗荷爾蒙抗藥性前列腺癌之功效之一部份此種臨床試驗結果已經發表且描述於下文。

研究1

為評估沙佐布雷頓作為單一藥劑，供第一線治療患有荷爾蒙治療失效前列腺癌病患之功效與安全性之試驗性多中心開放標識階段II研究係在美國進行 (Peereboom 等人, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 16: 339a, 1997, 與 Latif 等人, 研究之新藥物 23: 79, 2005)。沙佐布雷頓係在每天 120 毫克/平方米之起始劑量下，每4週每日投予5天。期中分析 (Peereboom 等人: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 17: 314a, 1998) 之結論是沙佐布雷頓為抵抗 HPRC 之活性且合宜藥物，並具有可處理之毒性，然而 Latif 等人之結論是雖然沙佐布雷頓在 HRPC 中具有適度活性，但其在此病患個體群中係與顯著治療相關之毒性有關聯。但是，該試驗為開放標識，且因此所發現之任何作用係被安慰劑作用混淆。

研究2

多中心隨機階段III研究係經設計，以評估沙佐布雷頓對於第一線治療患有 HRPC 病患之功效與安全性 (Sternberg 等人: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 22: 395, 2003; Sternberg 等人: Oncology 2005; 68: 2-9)。病患係在沙佐布雷頓 100 毫克/平方米，歷經5天，加上每天兩次 (BID) 口服潑尼松 10 毫克或單獨潑尼

松之間經隨機進行。於50位經隨機進行之病患後，關閉此試驗以進一步由贊助公司獲取利益。於沙佐布雷頓加上潑尼松分組上之平均整體存活期為14.9個月(95% CI: 13.7-28.4)，而於單獨潑尼松(危險比例HR = 0.84, 95% CI: 0.46-1.55)上為11.9個月(95% CI: 8.4-23.1)。在前列腺專一抗原(PSA)上之>50%降低係於沙佐布雷頓加上潑尼松分組中以9/27 (33.3%)見及，相對於單獨潑尼松分組上之2/23 (8.7%)。無進展存活期於沙佐布雷頓加上潑尼松分組上為5.2個月(95% CI: 2.8-13.7)，當與在單獨潑尼松分組(HR = 0.50, 95% CI: 0.28-0.92)上之2.5個月(95% CI: 2.1-4.7)比較時。此沙佐布雷頓與潑尼松之組合對單獨潑尼松之隨機比較係指示該組合之抗腫瘤活性。其結論是，關於沙佐布雷頓在治療HPRC上之角色於適當階段III環境中尚待闡明。其他因素與參數，例如疼痛進展與PSA含量，並未在此試驗中追蹤，且在此等方面上沒有任何結論。

沙佐布雷頓抵抗癌症之組合研究

如上文所述，在多種癌症之臨証前模式中，當與某些其他化學治療劑合併使用時，沙佐布雷頓已顯示增加之效率。在某些早期階段臨床研究中，沙佐布雷頓已被研究，且當與其他治療劑包括培克里他索合併使用時(Jones等人；Invest New Drugs 20: 55.61, 2002)。在沙佐布雷頓抵抗荷爾蒙治療失效前列腺癌之功效之某些研究中(包括如上文"研究2"所述者)，其已與潑尼松(皮質類固醇)合併使用。此種試驗已按所謂"兩個分組"試驗進行，其中一組病患係以沙佐布雷頓

加上潑尼松治療，而另一組病患係以安慰劑加上潑尼松治療。對於欲被作為"三個分組"試驗進行之HRPC臨床研究，其被認為是非處方藥；其係為其中第三分組被用以研究與比較單獨沙佐布雷頓(對潑尼松加上安慰劑)功效之試驗。因此，其係為處方上不可能，而將仍然如此，以在臨床研究中利用此種適當實驗設計，研究此種組合之潛在增效作用。

概略言之，關於沙佐布雷頓有實質臨証前活體外與活體內資訊，包括得自關於前列腺癌之活體外或活體內模式之資訊，且有實質結果在各種臨床研究中獲得，使用沙佐布雷頓於各種腫瘤學適應徵中，包括作為荷爾蒙治療失效前列腺癌之第一線治療，且併用潑尼松。以此等指示研究為基礎，開始在範例中所述之SPARC("抵抗治療失效癌症之沙佐布雷頓與潑尼松")階段III臨床研究。但是，雖然吾人可希望SPARC試驗為成功，但在明白以下之後，吾人將不會有實際上達成統計學上有意義正結果之期望，(i)在預測以臨証前資訊為基礎之臨床研究結果上之限制，(ii)關於階段III臨床試驗之已知失敗率，(iii)欲被治療之從屬症狀之複雜性與嚴重性，及(iv)在治療荷爾蒙治療失效前列腺癌上之有限成功(參閱下文)。

關於荷爾蒙治療失效前列腺癌之化學療法

直到最近，HRPC對細胞毒劑之回應，單獨與合併兩者，已低於令人滿意之程度(Pienta, 1994；Dawyson, 1993；Eisenberger, 1985；Yagoda, 1993)。目的疾病退化係發生在大約10%至20%

之病例中。大部份回應僅為部份。在3184位病患之文獻回顧中，整體回應率(CR + PR)只有7% (Yagoda, 1993)。當增加安定種類時，此數字會增加達僅15%至22%。

在美國，有兩種被許可用於HRPC之第一線治療之服用法：絲裂黃酮(mitoxantrone)加上皮質類固醇(例如潑尼松)與多謝他索加上潑尼松。絲裂黃酮為一種蒽二酮，當與潑尼松合併時，其在徵狀病患中，使用疼痛回應標準，係有效產生姑息藥回應(29%對使用單獨潑尼松之12%， $p = 0.01$) (Tannock, 1996)。絲裂黃酮加上皮質類固醇服用法因此被許可為以疼痛上之改善為基礎之姑息藥治療(Tannock, 1996)。儘管在疼痛病徵上之改善，但是使用此組合療法未發現存活期上之改善。

對於患有荷爾蒙治療失效前列腺癌之病患，當與利洛唑(liarozole)比較時，其為一種視黃酸新陳代謝作用阻斷劑，單獨之潑尼松療法係與經改良之存活延續時間有關聯(食品藥物管理局之腫瘤學藥物顧問委員會, 1997年6月)。對於患有徵狀荷爾蒙治療失效前列腺癌之病患，潑尼松通常係與絲裂黃酮，在每日兩次5毫克劑量下合併使用。

多年來已被認可的是，皮質類固醇，譬如潑尼松，係對患有荷爾蒙治療失效前列腺癌病患之臨床過程具有限定之姑息且有時目的上有利之作用。在已被研究供使用於抵抗HRPC療法之潑尼松以外之皮質類固醇中，係為地塞米松(Nelius 等人, BJU Int. 2006, 98, 580-5; Odrazka 等人, Oncol. Rep. 2005, 14, 1077-81; Storlie 等人, Cancer 1995, 76, 96-100)、氫基可體松

(Abratt 等人, Ann. Oncol. 2004, 15, 1613-21; Kruit 等人, Anticancer Drugs 2004, 15, 843-7)、可體松醋酸鹽(Ponder 等人, Br. J. Cancer 1984, 50, 757-63)及氫化潑尼松(Heidenreich, J. Urol. Urogynakol. 2004, 11, 特殊版 6 (供 Austria 用之版本), 15-19)。

雌氮芥(estramustine)為一種混合之荷爾蒙與烷基化劑。其可於歐洲、澳洲及美國取得，供患有轉移性及/或進行性前列腺癌病患之姑息治療。得自臨床試驗之最近報告指出雌氮芥與無論是培克里他索或多謝他索之組合係良好地被容許，且在超過50%之荷爾蒙治療失效前列腺癌治療病患中產生血清PSA含量上之>50%降低(Hudes, 1997; Petrylak, 1999; Hussain, 1999)。

當單獨或與其他細胞毒劑合併使用時，紫杉烷類，Taxol®(培克里他索)與Taxotere®(多謝他索)，在荷爾蒙治療失效前列腺癌中具有活性(Hudes, 1997; Petrylak, 1999; Petrylak, 2004; Eisenberger, 2004)。兩項最近之研究，SWOG 99-16與TAX327，其結果証實在多謝他索分組上之存活利益，與絲裂黃酮及潑尼松作比較(Petrylak, 2004; Eisenberger, 2004)。紅豆杉帖里最近係被FDA許可，在患有HRPC之病患中，與潑尼松合併作為第一線化學療法使用。對於以針對HRPC之化學療法對單獨潑尼松治療之病患而言，經過此兩種階段3隨機試驗所產生之功效數據，係首次証實臨床利益(存活優點)。

SWOG 99-16為在患有雄性荷爾蒙無關前列腺癌之男性中，多謝他索與雌氮芥對絲裂黃酮與潑尼松之隨機階段3試驗(Petrylak, 2004)。在多謝他索/雌氮芥分組之經治療男性之平

均存活期為18個月，而在絲裂黃酮/潑尼松分組者為15個月。此差異為統計學上有意義的(對數分級 $p = 0.008$)。多謝他索/雌氮芥分組亦証實優越平均進展時間(6個月)與絲裂黃酮/潑尼松分組作比較(3個月)，其亦為統計學上有意義的(對數分級 $p < 0.0001$)。

TAX327為一種國際多中心階段3試驗，於患有HRPC之病患中，將無論是在每3週之時間表或每週之時間表(6週中有5週)下給予之多謝他索與潑尼松，與絲裂黃酮及潑尼松比較(Eisenberger, 2004; Dagher, 2004)。在每3週多謝他索分組中之平均存活期為18.9個月，對在絲裂黃酮分組中之16.5個月。此差異為統計學上有意義的($p = 0.009$)。在每週多謝他索時間表中之平均存活期為17.4個月。與絲裂黃酮分組比較，此並非統計學上不同。但是，當將兩個多謝他索分組一起之平均存活期(18.3個月)與絲裂黃酮分組比較時，此差異為統計學上有意義的($p = 0.04$)。

在TAX327試驗中，若潑尼松之口服片劑並未在進行試驗之國家中銷售，則允許氫化潑尼松(潑尼松之活性新陳代謝產物)之使用，作為潑尼松之替補(參閱關於申請案號20-449/S-028之許可包裝：醫藥回顧，日期2004年5月18日)。相應地在歐洲，人類使用醫藥產物委員會(CHMP)係採用正面意見，以建議對關於紅豆杉帖里(多謝他索)之市場銷售授權條件之變異，以增加紅豆杉帖里且併用潑尼松或氫化潑尼松係為對治療患有荷爾蒙治療失效轉移性前列腺癌之病患所需要。

因此，化學療法係為目前關於HRPC之經建立治療，但對第一線化學療法之延續時間與回應為有限，且大量數目之病患係於病徵之最初改善與適度經改善存活期後，未能通過第一線治療。對可提供持續減輕與經改善存活期之化學治療劑有醫療需求。必須持續隨機試驗，以確認用於治療HRPC之新穎藥劑。

對於任何未來HRPC治療之挑戰

由於導致多謝他索(Taxotere®)之許可作為第一線化學療法以治療HRPC之試驗之有利結果，故預期在此疾病之第一線環境中，以化學療法治療之病患數目將會實質上增加。一旦HRPC未能通過此種第一線化學療法，對於此等病患係需要後續治療。目前對儘管此種第一線化學療法，HRPC疾病仍進展之病患，沒有經許可之療法；病患係具有平均存活期僅約18個月。考慮到在HRPC中未達到之醫療需求之程度，且在許可多謝他索用於第一線化學療法之後，漸增數目之HRPC病患需要此種對於HRPC之第二線化學療法，對於可在荷爾蒙治療失效前列腺癌之臨床試驗中，在以第一線細胞毒性化學治療服用法治療之病患中顯示可觀地顯著作用之新穎療法有迫切需要。

關於在臨床試驗中顯示統計學上顯著功效之第二線HRPC之任何療法，可導致被FDA或其他國際藥物管理機構許可，及此種療法於較大規模下之引進與使用。此種用途係具有大大地改善遍及全世界許多男性壽命預期或生命品質前景之可能性。會使得此種生病男性能夠以儘可能多之

尊嚴與方便性進行其生命其餘部份之任何療法，尤其是可主要在家中或在更合宜環境中實施之療法，將對此種男性具有重大意義與無限優點。

【發明內容】

吾人已發明沙佐布雷頓且併用潑尼松係有效治療患有轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌之個體，其中此種個體係以抵抗此種疾病之先前化學療法治療。

因此，本發明之一方面係關於一種治療患有轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌個體之方法，其包括對該個體投予治療上有效量之沙佐布雷頓，其中：

- (a) 該個體係以關於轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌之先前化學療法治療；且
- (b) 該方法進一步包括對該個體投予潑尼松，且併用該沙佐布雷頓之投藥。

於另一方面，本發明係關於包裝醫藥產物，其包含一種含有沙佐布雷頓之醫藥組合物，其中該包裝醫藥產物進一步包含說明書，以對患有轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌之個體進行投予治療上有效量之被包含在該醫藥組合物中之沙佐布雷頓，其中該說明書進一步包括：

- (a) 說明書，以對使用關於轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌之先前化學療法治療之個體，進行該沙佐布雷頓之投藥；與
- (b) 說明書，以進行該沙佐布雷頓之投藥，且併用潑尼松之投藥；

此種方面包括某些具體實施例，其中包裝醫藥產物進一步包含一種含有潑尼松之第二種醫藥組合物。

本發明之另一方面係關於沙佐布雷頓於製備包含沙佐布雷頓之醫藥組合物上之用途，該醫藥組合物係用於對患有轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌之個體投予治療上有效量之沙佐布雷頓，其中：

- (a) 該個體係以關於轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌之先前化學療法治療；且
- (b) 該個體係被投予潑尼松，且併用該沙佐布雷頓之投藥。

本發明之其他特徵與優點，將自下文詳述及自請求項而明瞭。

發明詳述

定義

"所投予"、"投藥"或"投予"化合物之術語係為熟練技師譬如臨床腫瘤學家所明瞭，且係指對需要治療之個體提供化合物，譬如治療劑，包括但不限於沙佐布雷頓、潑尼松或葛來尼西從(granisetron)，其方式是使此種個體與此種化合物接觸，或以其他方式使此種個體曝露至此種化合物。化合物可以醫藥組合物或配方投藥。

"止吐劑"一詞係為熟練技師譬如臨床腫瘤學家所明瞭，且係指熟練技師已知之任何止吐劑，包括但不限於血清素-3受體拮抗劑，例如葛來尼西從(granisetron)、多拉西從(dolasetron)、翁丹西從(ondansetron)及搓比西從(tropisetron)，NK1

受體拮抗劑，抗組織胺類，譬如月桂苯吡啶、環利吡(cyclizine)及異丙吡(promethazine)，組織胺H₂受體拮抗劑，譬如瑞尼提定(ranitidine) (Zantac)，吩噻吡類，譬如氯丙吡(chlorpromazine)、達哌啶酮(droperidol)、鹵哌啶酮、甲氧三美拉吡(methotrimeprazine)、羥哌氯丙吡(perphenazine)、三氟拉吡(trifluoperazine)與普氯伯吡(prochlorperazine)、冬培利酮(domperidone)及胃復安(metoclopramide)。

"化學療法"一詞係為熟練技師譬如臨床腫瘤學家所明瞭，且係指以具有對癌症之專一毒性作用之化學化合物治療癌症，例如藉由干擾細胞生殖。以下述作為非限制性實例，可用於轉移性前列腺癌化學療法之化合物包括紫杉烷類，譬如培克里他索(paclitaxel)與多謝他索(docetaxel)、絲裂黃酮(mitoxantrone)、長春花鹼及雌氮芥(estramustine)。

"併用"一詞，當用於指稱投藥時，係為熟練技師譬如臨床腫瘤學家所明瞭，且係指基本上同時或相繼投予至少兩種化合物，包括但不限於此兩種化合物沙佐布雷頓與潑尼松。此等化合物可與彼此相繼地投藥，其中"併用"一詞並不受限於投藥之順序；其係涵蓋當一種化合物無論是在投予另一種化合物之前或之後投藥時。以下述作為非限制性實例，沙佐布雷頓與潑尼松係被認為是在治療服用法期間，使用詳述於範例內之此種化合物"併用"投藥。當兩者基本上同時或同時投藥時，化合物亦可"併用"另一種化合物投藥，包括在適當時候，當兩種化合物被調配成單一劑型時。

"皮質類固醇"一詞係為熟練技師譬如臨床腫瘤學家所明

瞭，且係指模擬皮質固醇消炎作用之半合成與合成化合物之族群。最常開立之藥劑包括可體松醋酸鹽、氫基可體松、潑尼松、地塞米松及氫化潑尼松。

"細胞毒性"一詞係為熟練技師譬如臨床腫瘤學家所明瞭，且係指例如對細胞為有毒之化合物之性質，包括殺死細胞之能力。

"細胞毒性化學治療服用法"一詞係為熟練技師譬如臨床腫瘤學家所明瞭，且係指使用、進行或需要化學療法之治療程序或服用法，該化學療法係涉及至少一種咸認具細胞毒性之化合物，例如藉由投予此種化合物之一或多種特定劑量，在於或歷經一段限定期間，以一或多個循環，使用或未使用其他細胞毒性化合物，或例如止痛或止吐化合物之共同或相繼投藥。

"骨頭疼痛"一詞係為熟練技師譬如臨床腫瘤學家以及病患所明瞭，且於本文中係指通常與轉移性癌症譬如轉移性前列腺癌有關聯之疼痛，及會在病患之骨頭中感覺到(或具有自其產生之感覺)。骨頭疼痛可被熟練技師稱為"骨痛"或"骨頭痛"。在不受理論束縛下，疼痛係由於骨頭中正常細胞活性平衡之瓦解而發生，造成對骨頭組織之傷害。正常骨頭係不斷地被改造或破碎與重建。已擴散至骨頭之癌細胞會瓦解在破骨細胞與骨胚細胞間活性之此種平衡，造成無論是變弱或過度地建立之骨頭。此傷害可無論是拉伸骨膜或刺激骨頭內之神經，且為此種疼痛之一項主要原因。

"淋巴疼痛"一詞係為熟練技師譬如臨床腫瘤學家以及病

患所明瞭，且於本文中係指在淋巴節中感覺到之疼痛或不舒適(或具有自其產生之感覺)。關於與轉移性癌症有關聯之疼痛，此種疼痛可在區域性或遠離原發性癌症或腫瘤之淋巴節中感覺到。例如，在前列腺癌之情況中，區域性淋巴節可為在腹股溝中所發現之節，然而遠離淋巴節可為在頸部中或於臂下區域者。淋巴節經常為其中發現原發性癌症轉移之身體最初器官之一。在不受理論束縛下，在於或接近淋巴節所建立之轉移可造成此種節之腫脹或於其上之壓力。此種腫脹或壓力可造成不舒適與疼痛。

於本文中使用的"包裝醫藥產物"一詞係指供儲存與分配個別藥物劑量之任何包裝系統，包括供最後消耗該藥物之病患儲存且對其分配之此種系統。包裝醫藥產物可含有對治療期間或服用法為適當，或以有助於病患順應服用法數量之足夠日服劑量單位。在某些具體實施例中，包裝醫藥產物包括一或多個容器，其包含欲被使用於根據本發明治療中之化合物。此種容器可為單位劑型，譬如膠囊或丸劑，或可為容器，譬如瓶子、小玻璃瓶或注射器。化合物可以藥學上可接受之形式提供於容器中，或可例如以經凍乾粉末提供。在進一步具體實施例中，包裝醫藥產物可進一步包含溶劑，以製備供投藥之化合物。在某些具體實施例中，化合物可已被提供於傳輸裝置譬如注射器中，或適當傳輸裝置可被包含在包裝中。包裝醫藥產物可包含丸劑、液體、凝膠、片劑、糖衣錠或呈任何其他適當形式之醫藥製劑。包裝醫藥產物可含有任何數目之每日醫藥劑量單位，或足

供多天治療服用法之許多劑量單位。包裝可具有任何形狀，且單位劑型可以任何型式排列，譬如圓形、三角形、梯形、六角形或其他型式。一或多種劑量或亞單位可被指示，例如為了幫助醫生、藥師或病患，其方式是鑒別此種劑量或亞單位，譬如藉由採用顏色編碼、標籤、印刷、刻劃或型式。包裝醫藥產物亦可包含對病患、醫生、藥師或任何其他相關人員之說明書。

一些具體實施例包括投予超過一種活性成份，包括如本文中所示之化合物。此種投藥可同時或相繼發生。可將活性成份調配在一起，以致一次投藥係傳輸兩種成份。或者，活性成份可個別地調配。在某些此種具體實施例中，包裝醫藥產物可包含：(i)本發明中所使用之化合物及任何其他醫藥成份在單一配方中(意即其係被調配在一起)，或(ii)本發明中所使用之此種化合物及其他醫藥成份在個別配方中(意即其係個別地經調配)。各配方可以個別劑量(以大約相等或不等量)包含本發明中所使用之化合物及任何其他醫藥成份。

於本文中使用之"說明書"一詞係意謂產物標籤及/或文件，描述關於包裝醫藥產物或任何被包含於其中之成份之組裝、製劑或使用之有關聯資料、操作法或訊息。例如，此種說明書可包含適應徵之詳細說明與此種成份之用量，欲被遵照之治療程序或服用法，具有適當劑量與投藥模式，其係提供治療上有效量之任何化合物被使用於此種治療服用法中，劑量修改，告誡事項與注意事項，及其他關於安

全且有效施用包裝醫藥產物於保健區域中之資訊。此等資料、操作法或訊息可包括下述之任何組合：背景資訊、遵照之步驟或程序、成份清單、關於治療上有效量之建議劑量、關於可能副作用之告誡事項、關於投予藥物之說明書、技術支援及任何其他相關文件。說明書可以印刷形式提供，譬如包裝標籤或包裝插圖。呈包裝插圖形式之"說明書"之非限制性實例，可得自美國FDA之藥物評估與研究中心，包括經由 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/in.cfm>。此種說明書形式可能需要在之前，被藥物管理當局許可，譬如FDA，且只有在已進行適當臨床試驗，在以藥物治療後顯示可觀地顯著作用後才可。或者，說明書亦可以電子形式儲存於例如電腦可讀取儲存介質上，譬如電腦可讀取記憶裝置，集中化資料庫，磁性介質，譬如硬碟、軟碟及磁帶；光學介質，譬如小型磁碟、CD-ROM及全息照相裝置；磁光介質，譬如光讀碟片；及特殊經設計以儲存與執行程式碼之硬體裝置，譬如特殊應用積體電路(ASIC)、程式化邏輯裝置(PLD)及ROM(唯讀存儲器)及RAM(隨機存取存儲器)裝置。說明書可包含網際網路網站之網址，更詳細之說明書可自其下載，或經記錄之呈現形式。說明書可含有一或多份文件或未來更新。

"紫杉烷"一詞係為熟練技師譬如臨床腫瘤學家所明瞭，且係意謂包括萜烯族群之任何成員，包括但不限於培克里他索(paclitaxel)(紫杉醇(Taxol))與多謝他索(docetaxel)(紅豆杉帖里(Taxotere))，其主要係衍生自太平洋紫杉樹 *Taxus brevifolia*，

且其具有抵抗某些腫瘤之活性，特別是乳房、肺臟及卵巢腫瘤(參閱例如 Pazdur 等人, Cancer Treat Res. 1993.19: 351; Bissery 等人, Cancer Res. 1991 51: 4845)。在本發明之方法、用途及包裝醫藥產物之特定具體實施例中，紫杉烷類為培克里他索、多謝他索、脫氧化培克里他索、TL-139 及其活性衍生物。參閱 Annu. Rev. Med. 48: 353-374 (1997)。

於本文中使用的"紫杉烷"一詞包括天然生成或部份或完全以化學方式合成之培克里他索(paclitaxel)，其係以 TAXOL[®] 由 Bristol-Myers 腫瘤學公司銷售，以及衍生自或相關於培克里他索之萜烯化合物，或其他衍生物，包括脫氧化培克里他索化合物，譬如在美國專利 5,440,056 與 4,942,184 中所述者，其係併於本文供參考。培克里他索已在美國被許可供臨床用於治療失效卵巢癌之治療(Markman 等人, Yale 生物學與醫藥期刊, 64: 583, 1991; McGuire 等人, Ann. Intern. Med., 111: 273, 1989)。其係有效作為對於數種類型之贅瘤包括乳房之化學療法(Holmes 等人, J. Nat. Cancer Inst., 83: 1797, 1991)，且亦已被許可用於治療乳癌。其係為治療皮膚中之贅瘤(Einzig 等人, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20: 46, 2001)與頭部與頸部癌瘤(Forastire 等人 Sem. Oncol., 20: 56, 1990)之潛在候選者。此化合物亦顯示治療多囊腎臟病(Woo 等人, Nature, 368: 750, 1994)、肺癌及瘧疾之可能性。多謝他索(N-脫苯甲醯基-N-第三-丁氧羰基-10-脫乙醯基培克里他索)係以商標 TAXOTERE[®]，由 Sanofi-Aventis 製造。此外，其他紫杉烷類係描述於"紫杉醇其他衍生物之合成與抗癌活性", D. G. I. Kingston 等人，有機化

學上之研究，第26卷，其標題為"天然產物化學上之新趨勢" (1986), Atta-ur-Rahman, P. W. le Quesne 編著 (Elsevier, Amsterdam 1986), 第219-235頁，係併於本文。各種紫杉烷類亦描述於美國專利 6,380,405 中，其全文係併於本文。

在不受理論束縛下，紫杉烷類係藉由結合至微管蛋白，於是造成不尋常安定微管形成，以施加其細胞毒性作用於細胞上，包括癌症與腫瘤細胞。隨後發生之有絲分裂遏制，係觸發有絲分裂紡錘體查核點，且造成細胞凋零。經過與微管機能障礙無關之途徑媒介細胞凋零之其他機制亦已被描述，包括藉由細胞分裂控制-2 (cdc-2) 激酶之活化作用、BCL-2 之磷酸化作用及間白血球活素 1β (IL- 1β) 與腫瘤壞死因子- α (TNF- α) 之誘發所觸發之分子事件。再者，已証實紫杉烷類亦經由細胞凋零階式反應之直接活化作用以外之機制，施加抗腫瘤活性。此等機制包括降低金屬蛋白酶之生產，及抑制內皮細胞增生與能動性，伴隨著因而造成之血管生成抑制。

化合物，包括活性成份、治療劑或藥物之"治療上有效量"一詞，係為熟練技師譬如臨床腫瘤學家所明瞭，且係指欲被投予需要療法或治療個體之化合物量，按藉由任何特定劑量、治療或投藥服用法或程序所需要而定，及按根據欲被治療之疾病、病症、病徵或症狀之臨床上可接受標準，或在可適用於此種治療之合理利益/風險比之下。在轉移性荷爾蒙抗藥性前列腺癌之情況中，此種量係合理地根據已被証實具有所要治療效果與在臨床試驗中之統計意義之此

種化合物量，譬如在本文範例中所示之 SPARC 第 III 階段臨床試驗中。

任一位一般技術人員所習知的是，對特定個體，治療上有效量、劑型及此種治療上有效量之投藥時機與形式，將由合格醫師或其他具有適當知識與資格之人員決定，以下述之一或多種為基礎：(i) 於臨床研究中所使用劑量、劑型及投藥之時機與形式，該臨床研究已証實對於個別治療之統計學上有意義之臨床功效，(ii) 於任何說明書中所提供對劑量、劑型及投藥之時機與形式之建議，該說明書備有化合物之醫藥形式，包括對此種治療之經許可產物標籤或插圖，及 (iii) 對此種個體專一之因素，其可影響欲被投予個體之實際劑量或量。因此，所投予之劑量當然將依已知因素而改變，譬如特定化合物之藥效特徵，及其投藥模式與途徑；欲被治療個體之年齡、性別、健康、體重、身體表面積、嗜中性白血球計數；病徵之性質與程度；同時治療之種類、治療頻率及所要之作用。再者，關於其他臨床研究之科學或醫學刊物或報告，尤其是當使用於其他環境中時與化合物之效率或安全性有關聯者，可影響劑量、劑型或投藥之時機與形式之決定，以對任何特定個體決定合理預期為治療上有效量之量。

"至疾病進展之時間"一詞係為熟練技師譬如臨床腫瘤學家所明瞭，且係指對於個體，從起始特定療法或治療服用法或擬案，譬如沙佐布雷頓對患有轉移性荷爾蒙抗藥性前列腺癌病患之投藥，至當疾病進展接著首先被發現於此種

個體中之時候，如自該個體之一或多種病徵或特徵所測得者。至疾病進展之時間可被縮寫為"TTP"。舉例言之，於SPARC試驗中"至疾病進展之時間"，係用以指稱在臨床擬案之段落10.3.1中所述之時期。

"無進展存活期"一詞亦應為熟練技師譬如臨床腫瘤學家所明瞭，且係指對於個體，從起始特定療法或治療服用法或擬案，譬如沙佐布雷頓對患有轉移性荷爾蒙抗藥性前列腺癌病患之投藥，至以下較早者之時間：(i)當疾病進展係接著首先被發現於此種個體中時，如自該個體之一或多種病徵或特徵所測得者；或(ii)個體之死亡。無進展存活期可被縮寫為"PFS"。舉例言之，於SPARC試驗中之"無進展存活期"，係用以指稱臨床擬案之段落10.3.2中所述之時期。"至疼痛進展之時間"一詞亦應為熟練技師譬如臨床腫瘤學家所明瞭，且係指對於個體，從起始特定療法或治療服用法或擬案，譬如沙佐布雷頓對患有轉移性荷爾蒙抗藥性前列腺癌病患之投藥，至當疼痛相關進展係接著首先被發現於此種個體中之時間。至疼痛進展之時間可被縮寫為"TPP"。舉例言之，於SPARC試驗中"至疼痛進展之時間"，係用以指稱臨床擬案之段落10.7.3中所述之時期。

"整體存活期"一詞亦應為熟練技師譬如臨床腫瘤學家所明瞭，且係指對於個體，從起始特定療法或治療服用法或擬案，譬如沙佐布雷頓對患有轉移性荷爾蒙抗藥性前列腺癌病患之投藥，至此種個體死亡之時間。

"化學療法假期"一詞亦應為熟練技師譬如臨床腫瘤學家

所明瞭，且係指使用間歇性化學療法-而其中在化學療法期間(譬如使用多謝他索(docetaxel)之化學療法)係給予化學療法中之中斷或"假期"(例如 Br J Cancer 2003； 89： 968-970)。雖然化學治療藥物可為有效，但當此種藥物被使用歷經長時期時，副作用可蓄積，而無限期地繼續該治療為不切實際的。事實上，病患經常不能夠容忍連續進行之化學療法，譬如使用多謝他索之療法，而化學療法可間歇性地投予；病患自治療中斷("化學療法假期")，且在未來之特定時點下重新開始。

特定具體實施例

於某些具體實施例中，潑尼松係以治療上有效量投藥。

於一項具體實施例中，根據本發明欲被治療之個體係具有對荷爾蒙療法未回應之前列腺病期 D2 腺癌之診斷。

於另一項具體實施例中，個體已未能以先前化學療法之治療。

於又另一項具體實施例中，個體已自該先前化學療法採取化學療法假期。

於某些具體實施例中，化學療法為細胞毒性化學治療服用法。

於某些具體實施例中，個體已在關於轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌之一種先前細胞毒性化學治療服用法之最少兩個過程後，遭遇到疾病進展或 PSA 進展。

於另一項具體實施例中，化學療法或細胞毒性化學治療服用法係使用選自絲裂黃酮、長春花鹼、雌氦芥及紫杉烷

之化合物，包括其中化合物為紫杉烷之具體實施例，包括培克里他索與多謝他索。

於一項特定具體實施例中，紫杉烷為多謝他索。

於一項特定具體實施例中，先前化學療法並未使用含鉑化合物，包括沙佐布雷頓。於一項相關具體實施例中，個體未曾具有以含鉑化合物包括沙佐布雷頓之先前治療。

於一項替代具體實施例中，先前化學療法並未使用絲裂黃酮與皮質類固醇合併。

於又另一項具體實施例中，個體係在每天約30毫克/平方米與約140毫克/平方米間之劑量下，以經口方式投予沙佐布雷頓，歷經3與7天之間，包括於各情況中每天，在約40毫克/平方米與約100毫克/平方米間之劑量下，或在約50毫克/平方米與約90毫克/平方米間之劑量下投藥，歷經3與7天之間。

於另一項具體實施例中，個體係在每天約40毫克/平方米之劑量下，在約60毫克/平方米之劑量下，或在約80毫克/平方米之劑量下，以經口方式投予沙佐布雷頓，於各情況中，歷經3與7天之間。

於一項特定具體實施例中，以經口方式投予個體之沙佐布雷頓之實際量或劑量係被取整數至最接近10毫克。

於一項特定具體實施例中，個體係每日被投予沙佐布雷頓，歷經約五個連續天，其中此循環係重複約每35天。在一項替代特定具體實施例中，個體並未以此種五個連續天被投予沙佐布雷頓，歷經不超過兩天，而沙佐布雷頓係被

投予另一天數，等於該個體未被投予沙佐布雷頓之此種天數。於另一項特定具體實施例中，該循環係於約38天後重複。

於另一項具體實施例中，個體係在投予沙佐布雷頓後之適當期間後進行檢查。此種檢查可包括以下一或多種之檢查或評估：病史與身體(H&P)、體重與性能狀態("PS")、毒性評估、PSA、骨頭掃描、腫瘤評估、全血液計數(CBC)、血小板、絕對嗜中性白血球計數("ANC")、血清化學、胸部X光、心動電流波、目前疼痛強度("PPI")日記或止痛日記。此種檢查或評估可使用熟練技師譬如臨床腫瘤學家已知之操作法進行，例如範例中所述者。

於一項特定具體實施例中，個體係被檢查或評估關於嗜中性白血球減少症、血小板減少症或非血液學毒性之至少一種。

於一項具體實施例中，若絕對嗜中性白血球計數係大於或等於約 1.5×10^9 /升，且血小板係超過或等於約 100×10^9 /升，則個體係以沙佐布雷頓再治療。於另一項具體實施例中，若歸因於療法之非血液學毒性未消褪至大於或等於等級1之基線，例如根據NCI一般毒性標準版本2.0所分級者，則個體係經再治療。於某些此種具體實施例中，個體係以在每天約100毫克/平方米下之沙佐布雷頓劑量再治療。

於一項替代具體實施例中，若絕對嗜中性白血球計數低於約 1.5×10^9 /升，血小板低於約 100×10^9 /升，或個體顯示歸因於療法之非血液學毒性，則個體係以降低劑量之沙佐布

雷頓再治療。於某些此種具體實施例中，個體係以降低劑量之沙佐布雷頓再治療，在每天約60毫克/平方米或40毫克/平方米下之沙佐布雷頓劑量下投予。

於本發明之一項特定具體實施例中，若於檢查或評估時，若下列觀察之一或多項在個體中產生，則個體不以沙佐布雷頓再治療：(i)嗜中性白血球減少症(嗜中性白血球計數低於約 0.5×10^9 /升)或血小板減少症(血小板低於約 25×10^9 /升)，儘管每天劑量降至40毫克/平方米；(ii)等級3或4肝(持續>7天)、腎、心臟、肺或神經毒性；或(iii)等級4嘔吐或腹瀉，其不能藉由醫療處理加以控制，且其係發生於一份劑量降低之後。

於另一項具體實施例中，個體在投予沙佐布雷頓前至少約一小時，及於其後至少約2小時，未吃任何食物。

於又另一項具體實施例中，沙佐布雷頓之投藥係對空腹時之個體。

於其他具體實施例中，個體係以每天兩次在2毫克與10毫克間之量，包括每天兩次以5毫克之量，以經口方式投予潑尼松。

於某些具體實施例中，個體係在以經口方式投予沙佐布雷頓之前約一小時，且在以經口方式投予沙佐布雷頓之後約八小時，以經口方式投予潑尼松。

於某些具體實施例中，個體係在當沙佐布雷頓不被投予之循環日子中，在早晨與夜晚中被投予潑尼松。於特定此種具體實施例中，個體係在早晨與夜晚被投予潑尼松，而

未投予沙佐布雷頓，歷經約30個連續天。

於本發明各方面之某些具體實施例中，個體係被投予一數目之治療循環，其中此種數目係大於3、4或5個循環。於特定此種具體實施例中，此種數目係大於7、9或11個循環。於其他特定具體實施例中，此種數目係大於16、18或20個循環。於又其他特定具體實施例中，此種數目係大於5、9或16個，但小於90、60或30個循環，包括其中此種循環數目係在5與約35個循環之間，或在17與約28個循環之間。於特定此種具體實施例中，個體係具有一或多個被一週或更多週延遲之循環，包括被約1週延遲之1、2或3個此種循環。於其他特定此種具體實施例中，個體係具有兩個或多個被一週或更多週延遲之循環，包括被約1週，包括2、3或4個循環被如此延遲。

於又另一項具體實施例中，個體係於投予沙佐布雷頓之同一天進一步投予止吐劑，包括其中止吐劑係在以經口方式投予沙佐布雷頓之前約一小時，及在以經口方式投予沙佐布雷頓之後約八小時投藥。

於某些具體實施例中，止吐劑係以治療上有效量投藥。

於一項相關具體實施例中，個體係以止吐劑預先用藥物治療。

於某些具體實施例中，止吐劑為5-HT₃阻斷劑或抑制劑，包括翁丹西從(ondansetron)、搓比西從(tropisetron)或多拉西從(dolasetron)，及進一步包括其中止吐劑為葛來尼西從(granisetron)之具體實施例。於某些此等具體實施例中，葛來尼西從係

以0.2毫克與5毫克間之量以經口方式投藥，包括其中葛來尼西從係以1毫克量投藥之具體實施例。

於另一項具體實施例中，本發明之方法包括以下步驟：
(a)對該個體，在第1至5天之每一天，以經口方式投予潑尼松(5毫克)與止吐劑(1毫克)，接著於約1小時後，在約80毫克/平方米之劑量下以經口方式投予沙佐布雷頓，接著於約8小時後，以經口方式投予潑尼松(5毫克)與止吐劑(1毫克)；(b)對該個體，在第6至35天之每一天，於早晨與夜晚每日兩次投予潑尼松(5毫克)；及(c)重複(a)與(b)至少一次。

於一項特定具體實施例中，被包含在本發明包裝醫藥產物中之說明書係包括進行以下步驟之說明書：(a)對該個體，在第1至5天之每一天，以經口方式投予潑尼松(5毫克)與止吐劑(1毫克)，接著於約1小時後，在約80毫克/平方米之劑量下以經口方式投予沙佐布雷頓，接著於約8小時後，以經口方式投予潑尼松(5毫克)與止吐劑(1毫克)；(b)對該個體，在第6至35天之每一天，於早晨與夜晚每日兩次投予潑尼松(5毫克)；及(c)重複(a)與(b)至少一次。

使用本發明之具體實施例，其進一步特徵為：(a)對該個體，在第1至5天之每一天，以經口方式投予潑尼松(5毫克)與止吐劑(1毫克)，接著於約1小時後，在約80毫克/平方米之劑量下以經口方式投予沙佐布雷頓，接著於約8小時後，以經口方式投予潑尼松(5毫克)與止吐劑(1毫克)；(b)對該個體，在第6至35天之每一天，於早晨與夜晚每日兩次投予潑尼松(5毫克)；及(c)重複(a)與(b)至少一次。

於某些此種具體實施例中，個體係於(b)之後與(c)之前檢查或評估關於嗜中性白血球減少症、血小板減少症或非血液學毒性之至少一種。於一項特定此種具體實施例中，若絕對嗜中性白血球計數大於或等於約 1.5×10^9 /升，且血小板超過或等於約 100×10^9 /升，則進行(c)。

於其他此種具體實施例中，沙佐布雷頓係於空腹時投予個體。於一項相關之此種具體實施例中，個體在投予沙佐布雷頓之前一小時或於其之後兩小時尚未接受食物。

於本發明各方面之某些具體實施例中，沙佐布雷頓之投藥會造成至疾病進展時間之延伸、伸長或延長。

於本發明各方面之某些具體實施例中，沙佐布雷頓之投藥會造成無進展存活期之延伸、伸長或延長。

於一項特定具體實施例中，沙佐布雷頓之投藥會造成無進展存活期之延伸、伸長或延長在約5週至約50週之間。於另一項特定具體實施例中，無進展存活期之此種延伸、伸長或延長係在約8週與約25週之間，包括無進展存活期之延伸、伸長或延長在約10週至約20週之間。

於一項特定具體實施例中，沙佐布雷頓之投藥會造成無進展存活期在約10週至約50週之間。於一項特定此種具體實施例中，此種無進展存活期係在約15週與約40週之間，包括無進展存活期在約20週至約35週之間。

於另一項特定具體實施例中，沙佐布雷頓之投藥會造成無進展存活期之約10%至約80%間之較低危險。於一項特定此種具體實施例中，無進展存活期之此種較低危險係在約

15%至約50%之間，而於另一項特定此種具體實施例中，無進展存活期之此種較低危險係在約20%至約35%之間，包括無進展存活期之較低危險為約30%至約35%。

於本發明各方面之某些具體實施例中，沙佐布雷頓之投藥會造成整體存活期之延伸、伸長或延長。

於本發明各方面之某些具體實施例中，患有轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌之個體係遭受疼痛之痛苦。

於某些此種具體實施例中，疼痛為癌症相關之疼痛。

於其他此種具體實施例中，疼痛為與轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌有關聯之疼痛。

於某些此種具體實施例中，疼痛係因轉移所造成。

於某些此種具體實施例中，疼痛為骨頭疼痛或淋巴疼痛。

於某些此種具體實施例中，沙佐布雷頓之投藥會造成疼痛之舒解或減輕，造成安定疼痛或疼痛之安定化作用，或造成至疼痛進展時間之延伸、伸長或延長。

於一項特定具體實施例中，沙佐布雷頓之投藥會造成至疼痛進展時間之延伸、伸長或延長在約5週至約50週之間。於另一項特定具體實施例中，至疼痛進展時間之此種延伸、伸長或延長係在約10週與約30週之間，包括至疼痛進展時間之延伸、伸長或延長在約15週至約20週之間。

於某些具體實施例中，沙佐布雷頓之投藥會造成至疼痛進展之時間在約20週至約100週之間。於一項特定此種具體實施例中，此種至疼痛進展之時間係在約30週與約80週之間，包括至疼痛進展之時間在約40週至約60週之間。

於另一項特定具體實施例中，沙佐布雷頓之投藥會造成疼痛進展之較低危險在約15%至約50%之間。於一項特定此種具體實施例中，沙佐布雷頓之投藥會造成疼痛進展之較低危險在約20%至約40%之間，包括疼痛進展之較低危險在約30%至約35%之間。

於又另一項特定具體實施例中，沙佐布雷頓之投藥會造成疼痛之舒解，包括其中此種舒解係持續約15週至約80週之間，約25週至約60週之間，或約30週至約56週間之具體實施例。

於其他此種具體實施例中，個體未顯示在PPI評分或止痛劑消耗上之增加。於一項特定此種具體實施例中，個體未經歷增加癌症相關疼痛，距基線至少一點或至少2點，與最低點作比較，觀察歷經至少2週(以2週或更多週連續每週PPI測定為基礎)，或個體未顯示在平均止痛評分上之增加大於25%，與基線作比較，其係保持超過連續2週。於本發明之特定此種具體實施例中，個體係顯示在PPI評分或止痛劑消耗上之降低。

於本發明各方面之另一項具體實施例中，個體未顯示：
(i)可歸因於癌症之ECOG性能狀態上降低大於2單位，與基線作比較，歷經大於約兩週；與(ii)可歸因於癌症之體重減輕大於最初體重之10%。於特定此種具體實施例中，個體係顯示在ECOG性能狀態或體重增加上之增加。

於本發明各方面之某些具體實施例中，個體：
(i)患有對荷爾蒙療法未回應之前列腺之病期D2腺癌；
(ii)於1種先前

細胞毒性化學療法服用法(經允許之先前潑尼松療法)後，已顯示此種疾病之進展；(ii)被分類為東方合作腫瘤學團體(ECOG)性能狀態 ≤ 2 ；(iii)未具有可減弱吸收之主要胃腸手術或症狀之病史；(iv)未顯示活性胃或十二指腸潰瘍之病徵；及/或(v)並未患有未經控制之胰島素依賴性糖尿病。

於本發明各方面之其他某些具體實施例中，個體係為無徵狀病患，包括對疼痛無徵狀之病患(例如具有PPI評分為0)。

於本發明各方面之又其他某些具體實施例中，當藉疼痛進展測定時，個體並未顯示HRPC之進展，然而於本發明各方面之另一項替代具體實施例中，當藉PSA含量、PSA增加或PSA增加之速率("速度")測定時，個體並未顯示此種疾病之進展。於本發明各方面之替代具體實施例中，當藉疼痛進展測定時，個體具有已進展之HRPC，然而於本發明各方面之另一項替代具體實施例中，當藉PSA含量、PSA增加或PSA增加之速率("速度")測定時，個體已顯示此種疾病之進展。

於本發明各方面之又其他具體實施例中，個體係大於50歲，在約50與約95歲之間，或在約60與約90歲之間，包括大於65歲與小於約85歲之個體。

於本發明各方面之又另一項具體實施例中，個體係被投予沙佐布雷頓，伴隨著另一種療法，譬如化學療法，包括其中另一種療法與沙佐布雷頓係在彼此之約35天、28天、14天、7天或2天內投予之具體實施例。於特定具體實施例

中，另一種療法與沙佐布雷頓係於同一天或有效地在相同放置上投予。於某些具體實施例中，另一種療法係使用活性成份以舒解疼痛，包括雙膦酸鹽或類阿片止痛劑，或控制或改善腹瀉。於某些其他具體實施例中，另一種療法為化學療法，其並未使用紫杉烷之化合物，譬如培克里他索或多謝他索、絲裂黃酮、長春花鹼或雌氮芥。於其他某些具體實施例中，化學療法為放射療法或使用放射性核素。於又另一項具體實施例中，化學療法係使用一種化合物，選自：阿催塔胺 (altretamine)、白血福恩 (busulfan)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、環磷醯胺、依發斯醯胺 (ifosfamide)、氮芥、苯丙胺酸氮芥、噻替哌 (thiotepa)、克拉利賓 (cladribine)、氟尿嘧啶、5-氟脫氧尿苷、卡配西塔賓 (capecitabine)、真西塔賓 (gemcitabine)、硫基鳥嘌呤、戊托制菌素 (pentostatin)、胺甲喋呤、6-巰基嘌呤、阿糖胞苷、亞硝基脲氮芥、環己亞硝脲、鏈霉亞硝基素、碳氮胺鉑、順氮胺鉑、草酸鉑、皮可胺鉑、LA-12、衣普氮胺鉑 (ipropatin)、四氮胺鉑 (tetraplatin)、羅巴鉑胺 (lobaplatin)、弗達拉賓 (fludarabine)、胺基導眠能 (aminogluthimide)、弗如醯胺 (flutamide)、郭捨瑞林 (goserelin)、留普內酯 (leuprolide)、甲地孕酮醋酸鹽、環丙氯地孕酮醋酸鹽、他摩西吩 (tamoxifen)、安那史唑 (anastrozole)、二卡如醯胺 (bicalutamide)、地塞米松、二乙基己烯雌酚、潑尼松、博來霉素、達克汀霉素、道諾紅菌素、doxorubicin、姍羅提尼伯 (erlotinib)、依達紅菌素、絲裂黃酮、洛索山酮 (losoxantrone)、絲裂霉素-C、普利卡霉素、培克里他索、多謝他索、拓波

提肯(topotecan)、伊利諾提肯(irinotecan)、9-胺基喜樹鹼、9-硝基喜樹鹼、GS-211、衣托糖苷(etoposide)、天尼苷(teniposide)、長春花鹼、長春新鹼、威諾賓(vinorelbine)、甲基苄胼、天冬醯胺酶、佩加斯巴酶(pegaspargase)、八瑞歐肽(octreotide)、雌氮芥及羥基脲，而於又另一項具體實施例中，化學療法係使用非小分子治療劑之化合物，包括但不限於抗體，例如1D09C3及其他抗-HLA-DR抗體，如在WO 01/87337與WO 01/97338中所述者，利圖散(Rituxan)，如在美國專利5,736,137, 5,776,456, 5,843,437中所述者，4D5、Mab225、C225、達可利諾伯(Daclizumab)(Zenapax)、Antegren、CDP870、CMB-401、MDX-33、MDX-220、MDX-477、CEA-CIDE、AHM、維他克辛(Vitaxin)、3622W94、Therex、5G1.1、IDEC-131、HU-901、Mylotarg、Zamyl(SMART M195)、MDX-210、Humicade、LymphoCIDE、ABX-EGF、17-1A、搓史圖諾馬伯(Trastuzumab)(Herceptin[®], rhuMAb)、約普圖諾馬伯(Epratuzumab)、些圖西馬伯(Cetuximab)(Erbix[®])、柏圖諾馬伯(Pertuzumab)(Omnitarg[®], 2C4)、R3、CDP860、貝發西馬伯(Bevacizumab)(Avastin[®])、托西圖莫伯(tositumomab)(Bexxar[®])、衣利圖莫伯提克西坦(Ibritumomab tiuxetan)(Zevalin[®])、M195、1D10、Hu1D10 (Remitogen[®]，阿波利諾馬伯(apolizumab))、Danton/DN1924，"HD"抗體，譬如HD4或HD8，CAMPATH-1與CAMPATH-1H，或其他變型，其片段、共軛物、衍生物及改質物，或其他具有經改良或最佳化性質之等效組合物，及蛋白質或肽，例如在生物技術趨勢(2003), 21(12), 第556-562頁中所述者。

於一項具體實施例中，另一種療法為使用紫杉烷化合物之化學療法，該紫杉烷譬如培克里他索或多謝他索、絲裂黃酮、長春花鹼或雌氮芥，其條件是此種化合物尚未被使用於先前關於荷爾蒙治療失效前列腺癌之化學療法或細胞毒性化學治療服用法中。

於另一項具體實施例中，另一種療法為使用紫杉烷化合物之化學療法，該紫杉烷譬如培克里他索或多謝他索、絲裂黃酮、長春花鹼或雌氮芥，其中此種化合物已被使用於先前關於荷爾蒙治療失效前列腺癌之化學療法或細胞毒性化學治療服用法中。

本發明之其他方面

於本發明之一項替代方面，在上文所敘述之任何方法、包裝醫藥產物或用途中所使用之潑尼松係被皮質類固醇置換。在此方面之某些具體實施例中，皮質類固醇係選自地塞米松、氫基可體松或可體松醋酸鹽。在此方面之另一項具體實施例中，皮質類固醇為氫化潑尼松。

於本發明之又另一替代方面，個體未被投予皮質類固醇，譬如潑尼松。

於此種方面之方法、包裝醫藥產物或用途之某些具體實施例中，治療量之沙佐布雷頓之投藥係為單一藥劑投藥，或作為單一藥劑化學療法，以治療個體，或對患有轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌之個體。

關於本發明之任何此等替代方面，進一步特定與適當具體實施例可被一般技術人員以本文之揭示內容，包括得自

上文所列示本發明之一或多項特定具體實施例，包括其任何組合為基礎而設想到。以下述作為非限制性實例，於此種替代方面，欲被經口投予之沙佐布雷頓之劑量可在約30毫克/平方米與約140毫克/平方米之間，且於特定具體實施例中，治療量之止吐劑可在與投予沙佐布雷頓之相同日子投藥。

配方、劑量及應用

本發明之組合物可經調配與投予，藉由會在個體身體中產生活性成份與藥劑作用位置接觸之任何方式，以治療有需要之個體。其可藉任何可用於搭配醫藥之習用方式投藥，無論是作為個別治療活性成份，或在治療活性成份之組合中。其可單獨投藥，但一般係與藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑一起投藥，以所選擇之投藥途徑及標準醫藥實務為基礎作選擇。

供使用於根據本發明之醫藥組合物可以習用方式，使用一或多種醫藥上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑調配。本發明之醫藥組合物可針對多種投藥途徑調配，包括系統與局部或定位投藥。技術與配方可一般性地參閱Remington氏醫藥科學, Meade出版公司(Easton, PA)。如下文詳述，本發明之醫藥組合物可經特殊調配供投藥，呈固體或液體形式，包括適合下述者：(1)口服投藥，例如頓服藥(水性或非水性溶液或懸浮液)、片劑、膠囊、大丸劑、粉末、顆粒、供塗敷至舌部之糊劑；(2)非經腸投藥，例如藉由皮下、肌內或靜脈內注射，作成例如無菌溶液或懸浮液；(3)局部塗敷，

例如作成塗敷至皮膚之乳膏、軟膏或噴霧劑；或(4)直腸內方式，例如作成乳膏或泡沫物。於某些具體實施例中，醫藥製劑可為非熱原，意即不會實質上提高病患之體溫。

潤濕劑、乳化劑及潤滑劑，譬如月桂基硫酸鈉與硬脂酸鎂，以及著色劑、離型劑、塗覆劑，增甜、矯味及芳香劑，防腐劑及抗氧化劑，亦可存在於組合物中。

藥學上可接受抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，譬如抗壞血酸、半胱胺酸鹽、酸性硫酸鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉等；(2)油溶性抗氧化劑，譬如棕櫚酸抗壞血酸酯、丁基化羥基甲苯醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚等；及(3)金屬螯合劑，譬如檸檬酸、乙二胺四醋酸(EDTA)、花楸醇、酒石酸、磷酸等。

本發明之配方包括適用於口腔、鼻、局部(包括頰與舌下)、直腸及/或非經腸投藥者。此等配方可合宜地以單位劑型呈現，且可藉任何製藥學技藝中所習知之方法製成。可與載劑物質合併以產生單一劑型之活性成份量，係依被治療之個體以及特定投藥模式而定作改變。可與載劑物質合併以產生單一劑型之活性成份量，一般係為當以單一或小數目之此種劑型投予時，會產生治療效果之活性成份量。一般而言，在一百個百分比之中，此量係涵蓋從約1百分比至約九十九百分比範圍之活性成份，較佳為約5百分比至約70百分比，或在特定具體實施例中，從約10百分比至約30百分比。

製備此等配方或組合物之方法包括使本發明中使用之化合物與載劑及視情況選用之一或多種輔助成份產生結合之步驟。一般而言，配方係經由均勻且密切地使本發明化合物與液體載劑，或細分固體載劑或兩者產生結合，然後若必要則使產物成形而製成。此等配方可進一步在投予活性成份之前不久製成。例如，在投予病患之前，可將配方振盪、稀釋或溶解，分裂或壓碎丸劑，或充填注射器，經常於各情況中只有幾分鐘。

供使用於本發明中之醫藥組合物可經調配以適合口服投藥，其可呈膠囊、扁囊劑、小藥囊、丸劑、片劑、錠劑(使用矯味基料，經常為蔗糖與阿拉伯膠或西黃蓍樹膠)、粉末、顆粒形式，或作成溶液或懸浮液在水性或非水性液體中，或作成油在水中型或水在油中型液體乳化液，或作成酏劑或漿液，或作成軟錠劑(使用惰性基料，譬如明膠與甘油，或蔗糖與阿拉伯膠)，及/或作成漱口水等，各含有預定量之本發明中所使用之化合物作為活性成份。於本發明中使用之化合物亦可以大丸劑、舔劑或糊劑投藥。

在調配供使用於本發明中，以固體劑型供口服投藥(膠囊、片劑、丸劑、糖衣錠、粉末、顆粒等)之醫藥組合物時，係將作為活性成份之本發明化合物與一或多種藥學上可接受之載劑，譬如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或下列之任一種混合：(1)填料或增量劑，譬如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；(2)黏合劑，譬如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙炔基四氫吡咯酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)

保濕劑，譬如甘油；(4)崩解劑，譬如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶解阻滯劑，譬如石蠟；(6)吸收加速劑，譬如四級銨化合物；(7)潤濕劑，例如鯨蠟醇與單硬脂酸甘油酯；(8)吸收劑，譬如高嶺土與膨土；(9)潤滑劑，譬如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及(10)著色劑。在膠囊、片劑及丸劑之情況中，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。類似型式之固體組合物亦可在軟與硬充填明膠膠囊中被採用作為填料，使用一些賦形劑，譬如乳糖或牛奶糖、高分子量聚乙二醇等。

明膠膠囊可含有在本發明中作為活性成份使用之化合物，伴隨著粉末狀載劑，譬如乳糖、澱粉、纖維素衍生物、硬脂酸鎂、硬脂酸等。類似載劑可用以製造壓縮片劑。片劑與膠囊兩者可被製成持續釋出產物，以提供藥物之連續釋出，歷經數小時期間。壓縮片劑可經糖塗覆或薄膜塗覆，以掩蓋任何令人不愉快之味道，及保護片劑隔離大氣，或經腸溶性物質塗覆，以在胃腸道中提供選擇性崩解。類似型式之固體組合物亦在軟與硬充填明膠膠囊中被採用作為填料；就此而論，較佳物質亦包括乳糖或牛奶糖，以及高分子量聚乙二醇。較佳配方為油中之溶液或懸浮液，例如橄欖油、米葛來醇(Miglyol)或卡伯慕耳(Capmul)，在軟明膠膠囊中。可按適當方式添加抗氧化劑，以防止長期降解。

片劑可藉由壓縮或模製製成，視情況使用一或多種輔助成份。壓縮片劑可使用黏合劑(例如明膠或羥丙甲基纖維

素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如澱粉羥基乙酸鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性或分散劑製成。經模製之片劑可經由在適當機器中，模製已使用惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀抑制劑之混合物而製成。

於本發明中使用之醫藥組合物之片劑及其他固體劑型，譬如糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒，可視情況經刻劃或被製成具有塗層與殼層，譬如腸溶性塗層及醫藥調配技藝中習知之其他塗層。其亦可為配方，以提供活性成份之緩慢或受控釋出，於其中使用例如不同比例之羥丙甲基纖維素，以提供所要之釋出形態，其他聚合體基質、微脂粒及/或微球體。其可被滅菌，例如藉由經過留住細菌之濾器進行過濾，或藉由摻入滅菌劑於無菌固體組合物之形式中，該固體組合物可在即將使用之前溶於無菌水或一些其他無菌可注射媒質中。此等組合物亦可視情況含有遮光劑，且可為組合物，其會釋出活性成份，僅在於或優先在於胃腸道之某一部份中，視情況以延遲方式。可使用之包埋組合物之實例，包括聚合體物質與蠟類。活性成份亦可呈微包覆形式，若適當，則使用一或多種上述賦形劑。

本發明醫藥組合物之供口服投藥之液體劑型，包括藥學上可接受之乳化液、微乳化液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除了活性成份以外，液體劑型可含有常用於此項技藝中之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、促溶劑及乳化劑，譬如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油類(特別是棉籽、落花生、

玉米、胚芽、橄欖、蓖麻及芝麻油類)、甘油、四氫呋喃基醇、聚乙二醇及花楸聚糖之脂肪酸酯類，以及其混合物。

除了惰性稀釋劑之外，供口服投藥之醫藥組合物亦可包含佐劑，譬如潤濕劑，乳化與懸浮劑，增甜、矯味、著色、增香及防腐劑。

懸浮液，除了本發明之醫藥組合物以外，可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂基醇類、聚氧化乙烯花楸醇與花楸聚糖酯類、微晶性纖維素、偏氫氧化鋁、膨土、瓊脂及西黃蓍樹膠，以及其混合物。

對面頰投藥而言，醫藥組合物可採取片劑或錠劑之形式，以習用方式調配。

對於藉吸入投藥而言，於本發明中使用之醫藥組合物係合宜地以氣溶膠噴霧呈現形式，自加壓包裝或霧化罐傳輸，並利用適當推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適當氣體。在加壓氣溶膠之情況中，可經由提供閥門，決定劑量單位，以傳輸經計量之量。供使用於吸入器或吹入器中之膠囊與藥筒，例如明膠，可經調配合有治療劑與適當粉末基料譬如乳糖或澱粉之粉末混合物。

醫藥組合物可經調配供非經腸投藥，藉由注射，例如藉由大丸劑注射或連續灌注。注射用配方可以單位劑型呈現，例如在安瓿瓶中或在多劑量容器中，具有添加之防腐劑。此等醫藥組合物可採取多種形式，譬如懸浮液、溶液或乳化液，在油性或水性媒劑中，並可含有調配劑，譬如懸浮、

安定化及/或分散劑。或者，活性成份可呈粉末形式，在使用之前，以適當媒劑賦形，例如無菌、不含熱原之水。

於本文中使用的"非經腸投藥"與"以非經腸方式投予"之措辭係意謂經腸與局部投藥以外之投藥模式，通常藉由注射，且包括而不限於靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜腔內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蜘蛛膜下、椎管內及胸骨內注射，以及灌注。

適合非經腸投藥之本發明醫藥組合物包含一或多種使用於本發明中之化合物，且併用一或多種藥學上可接受之無菌等滲水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳化液，或無菌粉末，其可在即將使用之前重配成無菌可注射溶液或分散液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、制菌劑，使得該配方與所意欲接受者之血液等滲之溶質，或懸浮或增稠劑。

可被採用於本發明所使用醫藥組合物中之適當水性與非水性載劑，其實例包括水、乙醇、多元醇(譬如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其適當混合物，植物油，譬如橄欖油，及可注射有機酯類，譬如油酸乙酯。適當流動性可例如使用塗覆物質，譬如卵磷脂，在分散液之情況中，藉由維持所需要之粒子大小，及利用界面活性劑而被保持。

此等醫藥組合物亦可含有佐劑，譬如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。微生物作用之預防可藉由加入各種抗細菌與抗真菌劑而被確保，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚花楸酸等。亦可能期望將等滲劑譬如糖類、氯化鈉等加

入醫藥組合物中。此外，可注射醫藥形式之長期吸收可藉由加入會延遲吸收之作用劑而被導致，該作用劑譬如單硬脂酸鋁及/或明膠。

系統投藥亦可藉由經黏膜或經皮方式。對於經黏膜或經皮投藥而言，適合欲被滲透障壁之浸透劑係被使用於配方中。此種浸透劑係為此項技藝中一般已知，且包括例如膽汁鹽與梭鏈孢酸衍生物，供經黏膜投藥。此外，清潔劑可用以幫助滲透。經黏膜投藥可經過鼻噴霧劑或使用栓劑。對局部投藥而言，於本發明中使用之醫藥組合物係被調配成軟膏、藥膏、凝膠或乳膏，如此項技藝中一般已知者。洗滌溶液可局部使用，以治療損傷或發炎，以加速癒合。

供使用於本發明中之醫藥組合物可經調配作成栓劑以供直腸投藥，其可經由將一或多種本發明化合物與一或多種適當無刺激性賦形劑或載劑混合而製成，該賦形劑或載劑包括例如可可豆脂、聚乙二醇、栓劑蠟或柳酸鹽，且其係在室溫下為固體，但在體溫下為液體，因此將在直腸腔穴中熔解，及釋出活性抑制劑。

供局部或經皮投予本發明中所使用化合物之劑型，包括粉末、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸藥。此種化合物可於無菌條件下，與藥學上可接受之載劑，及與任何可能需要之防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

軟膏、糊劑、乳膏及凝膠，除了本發明之化合物以外，可含有賦形劑，譬如動物與植物脂肪類、油類、蠟類、石

蠟類、澱粉、西黃蓍樹膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨土、矽酸、滑石及氧化鋅，或其混合物。

粉末與噴霧劑，除了本發明化合物以外，可含有賦形劑，譬如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有習用推進劑，譬如氯氟烴類與揮發性未經取代之烴類，譬如丁烷與丙烷。

經皮貼藥具有提供本發明化合物之受控傳輸至身體之附加利益。此種劑型可經由使本發明之抑制劑溶解或分散於適當媒質中而製成。吸收增強劑亦可用以增加藥物越過皮膚之通量。此種通量之速率可藉由無論是提供速率控制薄膜，或使本發明中所使用之化合物分散在聚合體基質或凝膠中而加以控制。

眼用配方、眼用軟膏、粉末、溶液等，亦意欲被涵蓋在本發明之範圍內。

若需要則醫藥組合物可被呈現在包裝或分配裝置中，其可含有一或多個含有活性成份之單位劑型。此包裝可包含例如金屬或塑膠箔，譬如氣泡包裝。此包裝或分配裝置可伴隨著關於投藥之說明書。在其他具體實施例中，此包裝或分配器可進一步被包裝在外部紙板盒中，形成包裝醫藥產物之一項實例。

本發明之醫藥組合物亦可被調配成持續及/或定時釋出配方。此種持續及/或定時釋出配方可藉由持續釋出方式或傳輸裝置製成，其係為一般熟諳此項技藝者所習知，譬如在美國專利案號：3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；

4,008,719 ; 4,710,384 ; 5,674,533 ; 5,059,595 ; 5,591,767 ; 5,120,548 ; 5,073,543 ; 5,639,476 ; 5,354,556 ; 及 5,733,566 中所述者，其揭示內容各併於本文供參考。於本發明中使用之醫藥組合物可用以提供一或多種活性成份之緩慢或持續釋出，使用例如羥丙甲基纖維素、其他聚合體基質、凝膠、可滲透薄膜、滲透系統、多層塗層、微粒子、微脂粒、微球體或其類似物，或其組合，以不同比例提供所要之釋出形態。一般熟諳此藝者已知之適當持續釋出配方，包括本文中所述者，可容易地經選擇，以與本發明中所使用之醫藥組合物一起使用。因此，適於口服投藥之單一單位劑型，譬如但不限於片劑、膠囊、凝膠蓋狀物、小藥囊、粉末等，其係適合持續釋出，係被本發明所涵蓋。

可注射積貯形式係經由形成使用於本發明中之化合物或藥物在生物可降解聚合體(譬如聚內交酯-聚乙交酯)中之微包覆基質而製成。依藥物對聚合體之比例及所採用特定聚合體之性質而定，藥物釋出之速率可加以控制。其他生物可降解聚合體之實例，包括聚(原酸酯類)與聚(酞類)。積貯可注射配方亦經由使藥物捕獲在可與身體組織相容之微脂粒或微乳化液中而製成。

此等配方係含有適當量之本發明中使用之活性成份或化合物。此種量係依許多因素而定，包括投藥模式、治療服用法或程序。適當數目之配方量係被投予病患，以提供最後劑量或數量之活性成份或化合物。舉例之劑量包括每千克個體或病患體重，毫克或微克量之本發明化合物，例如

每千克體重約1微克至每千克約500毫克，每千克約100微克至每千克約50毫克，或每千克約1毫克至每千克約5毫克。

熟諳此藝者將明瞭的是，劑量亦可於身體表面積(BSA)基準下計算而得。此種劑量比率可用以計算欲被使用於化學療法中之化合物量，譬如在範例中所述之臨床試驗上所提出者。例如，70公斤之人們具有約略身體表面積為1.8平方米，而劑量可以每病患或試樣之身體表面積之毫克或微克量之化合物表示，例如每平方米約50微克至每平方米約15克，每平方米約5毫克至每平方米約1.5克，或每平方米約50毫克至每平方米約150毫克。

或者，欲被投予有需要個體之化合物劑量，可以絕對量表示，譬如5毫克潑尼松、1毫克葛來尼西從或160毫克沙佐布雷頓。

【實施方式】

範例

關於 SPARC 試驗 ("抵抗治療失效癌症之沙佐布雷頓與潑尼松") 之臨床提案

提案大綱

提案標題： 沙佐布雷頓加上潑尼松或安慰劑加上潑尼松，在先前以一種細胞毒性化學治療服用法治療之患有荷爾蒙治療失效前列腺癌之病患中之多中心、多國家、雙盲、隨機階段 III 研究

發展階段： 階段 III

主要終點： 至疾病進展之時間

無進展存活期

次要終點： 至疼痛進展之時間

整體存活期

研究設計： 多中心、多國家、雙盲、隨機、安慰劑控制之研究。有兩個治療組，以2：1比例，如下述：沙佐布雷頓加上潑尼松，與安慰劑加上潑尼松。病患係根據以下分層：

- 性能狀態 (ECOG 0 - 1 對 2)
- 平均基線目前疼痛強度 (PPI) 評分 (0-1 對 2-5) 係被取整數至最接近之整數
- 在關於轉移性疾病之先前第一線細胞毒性化學療法後之進展類型 (腫瘤進展對 PSA 進展)。患有腫瘤進展與 PSA 進展兩者之病患係被分層為腫瘤進展

關鍵加入標準：

- 具有對荷爾蒙療法未回應之前列腺病期 D2 腺癌診斷之病患
- 在關於轉移性疾病之一種先前細胞毒性化學治療服用法之最少兩個過程 (第一線治療) 後之疾病進展或 PSA 進展

關鍵排除標準： 病患不得具有：

- 關於轉移性疾病之超過一種先前細胞毒性化學治療服用法

- 以沙佐布雷頓或其他鉑藥劑之先前治療
- 可能會影響吸收之主要胃腸手術或病理學疾病之病史
- 活性胃或十二指腸潰瘍
- 未經控制之胰島素依賴性糖尿病
- 同時之細胞毒性療法

研究治療： 每日一次藉由嘴巴投予活性或安慰劑沙佐布雷頓80毫克/平方米，歷經5個連續天(第1-5天)，每日兩次藉由嘴巴投予活性或安慰劑止吐藥1毫克(第1-5天)，加上每天之每日兩次潑尼松5毫克，歷經35天。每35天重複此等治療循環。盲目試驗係確保只有接受活性沙佐布雷頓之病患將接受活性止吐藥療法。

病患增額： 912位研究對象係在24個月期間登記。

病患參與之

延續時間： 活性或安慰劑沙佐布雷頓將持續，直到疾病進展(在隔離中之PSA上升不被認為是疾病進展之證據*)、難對付與不可處理之毒性、告知同意書之撤回或不順應之證據為止。若發現難對付與不可處理活性或安慰劑沙佐布雷頓有關聯之毒性-於疾病進展不存在下-則病患將繼續服用單獨之潑尼松。若於疾病進展不存在下，由於毒性而中止潑尼松，

則病患將繼續服用單獨活性或安慰劑沙佐布雷頓，直到疾病進展或告知同意書之撤回為止。

於治療停止後，病患將被監測關於毒性，歷經至少30天，與關於存活期，每3個月，歷經第一年，及接著每6個月，直到死亡為止。

***註：於PSA上隔離之增加目前不被接受為在此病患個體群中關於前列腺癌疾病進展之有效替代終點。因此，鼓勵研究人員保持具有此種隔離PSA增加之研究對象於擬案上，直到疾病進展之其他證據被確認為止。**

治療交換： 在經隨機安排至安慰劑分組之病患中，不允許交換至沙佐布雷頓。

最後分析： 最後分析係在疾病進展之大約700項事件後進行。

縮寫之清單

AE	不利事件
ALT	丙胺酸轉胺酶
ANC	絕對嗜中性白血球計數
ASCO	美國臨床腫瘤學學會
AST	天冬胺酸鹽轉胺酶
BID	每日兩次
BSA	身體表面積
BUN	血液尿素氮

CBC	全血液計數
CFR	聯邦管理法
CL	清除率
CLIA	臨床實驗室改良修正
CNS	中樞神經系統
CR	完全回應
CRA	臨床研究協會
CRF	病例報告格式
CRO	契約研究組織
CT	經計算之局部X射線檢法
CTC	一般毒性標準
DMB	數據監測委員會
EC	倫理學委員會
ECOG	東方合作腫瘤學團體
EMA	歐洲醫藥機構
EORTC	歐洲癌症之研究與治療組織
FDA	美國食品藥物管理局
GCP	良好臨床實務
GI	胃腸
Hgb	血紅素
HRPC	荷爾蒙治療失效前列腺癌
ICH	國際調停會議
IND	研究之新穎藥物
IRB	公共再審委員會

KPS	Karnofsky 性能狀態
LD	最長直徑
LDH	乳酸脫氫酶
LHRH	促黃體生成荷爾蒙釋放荷爾蒙
LLN	正常之下限
MedDRA	藥物管理事務之醫學辭典
mg/dL	每公合之毫克
MTD	最大容許劑量
ng/mL	毫微克/毫升
NCI	國家癌症研究所
P	安慰劑加上潑尼松
PD	進行性疾病
PFS	無進展存活期
PFS + PSA	無進展存活期或PSA進展，無論那一項首先發生
PP	根據擬案
PPI	目前疼痛強度
PR	部份回應
PS	性能狀態
PSA	前列腺專一抗原
RDF	快速資料流
S+P	沙佐布雷頓加上潑尼松
SAE	重大不利事件
SD	安定疾病
SOC	系統器官種類

病期 D2 前列腺癌已擴散至遠距器官(任何原發性腫瘤(T)、任何淋巴節(N)、遠距轉移存在(M1))

TTP 至疾病進展之時間

TTP + PSA 至疾病進展或至PSA進展之時間，無論那一項首先發生

ULN 正常之上限

1.0 研究綱要

此係為多中心、多國家、雙盲、隨機階段III研究，以在患有荷爾蒙治療失效前列腺癌之病患中評估口服沙佐布雷頓加上潑尼松或安慰劑加上潑尼松之功效與安全性。合格病患必須在關於轉移性疾病之一種先前細胞毒性化學治療服用法之最少兩個過程後具有進行性疾病。

關於此提案之研究綱要係示於圖2中。

2.0 目的

關於此項研究之主要目的係為在患有荷爾蒙治療失效前列腺癌之病患中，比較至疾病進展之時間(TTP)與無進展存活期(PFS)兩者，該病患係在關於轉移性疾病之一種先前化學治療服用法失敗後，經隨機安排至無論是沙佐布雷頓加上潑尼松(S+P)或安慰劑加上潑尼松(P)。

次要目的係為比較至疼痛進展之時間與整體存活期。

3.0 研究設計

對於先前以關於轉移性疾病之一種及不超過一種先前細胞毒性化學治療服用法治療，患有病期D2荷爾蒙治療失效前列腺癌之病患，此係為多中心、多國家、雙盲、隨機階

段 III 研究。在此項研究期間，沙佐布雷頓(具有止吐藥)加上潑尼松或安慰劑(具有安慰劑止吐藥)加上潑尼松之功效與安全性將被評估。合格病患將經隨機安排，以接受無論是沙佐布雷頓加上潑尼松或安慰劑加上潑尼松(2：1 比例)。盲目試驗係確保只有接受活性沙佐布雷頓之病患將接受活性止吐藥療法。

病患將根據以下分層：

性能狀態(ECOG 0 - 1 對 2)

平均基線目前疼痛強度(PPI)評分(0-1 對 2-5)係被取整數至最接近之整數。關於PPI評分之基線值係為於隨機化前記錄每日PPI評分歷經一週之平均，以在7天期間之至少5次評估為基礎。

進展之類型(關於先前細胞毒性療法之PSA進展對腫瘤進展)。患有PSA進展與腫瘤進展兩者之病患係被分層為腫瘤進展。

關於此項研究，病患將繼續以活性或安慰劑沙佐布雷頓(加上活性或安慰劑止吐藥)與潑尼松治療，直到下述之一發生為止：

疾病進展(參閱段落 10.3)

- 隔離中之PSA上升不被認為是研究藥物中止之理由
- 於隔離中或於PSA及/或病徵之改善存在下之骨頭掃描進展(參閱段落 10.4.1)，不為停止治療之原因

對沙佐布雷頓與潑尼松或單獨潑尼松之不容許與不可處理毒性(參閱段落10)

病患撤回同意

不順應

若發現難對付與不可處理之活性或安慰劑沙佐布雷頓有關聯之毒性，則於進展不存在下，病患將繼續服用單獨潑尼松。若於進展不存在下由於毒性而中止潑尼松，則病患將繼續服用單獨之活性或安慰劑沙佐布雷頓(加上活性或安慰劑止吐藥)。

對於尚未進展，但中止研究藥物而仍然留在研究中之病患(段落9.4.1)，應遵照段落9.3之表中所示之評估時間表。退出或因疾病進展而自研究被退出之病患(段落9.4.2)，將被監測關於毒性，歷經至少30天，與關於存活期，每3個月，歷經第一年，及接著為每6個月，直到死亡為止。無進展證據而退出研究之病患亦將被追蹤關於存活期，每3個月，歷經第一年，及接著為每6個月，直到死亡為止。

最後分析係在大約700項事件後進行。該事件之數目係將2:1隨機化方案納入考量。亦將進行期中分析。

4.0 公共再審委員會/倫理學委員會、告知同意書及 HELSINKI 宣言

試驗係在適當IRB/倫理學委員會許可與監督、告知同意書下，且根據Helsinki宣言(1964)進行，譬如在Scotland (2000)所修改者。

5.0 加入/排除標準

為進入此研究中，對於研究為合格之病患必須符合所有下述加入標準，而全無下列排除標準。

5.1 加入標準

5.1.1 符合前列腺病期D2 (附錄6)轉移性腺癌之診斷標準之病患，該轉移性腺癌係對荷爾蒙療法未回應，且在關於轉移性疾病之一種先前化學療法服用法之最少兩個循環後發展，此先前化學療法亦包括潑尼松療法。為達成此項研究之目的，紫杉烷為基礎之服用法之多個過程可計算為單一服用法。例如，以紫杉烷為基礎之服用法再治療之病患，在最初回應與治療假期之後，可被認為是具有化學療法之一個過程。以類似方式(意即具有治療假期)投予之非紫杉烷劑或組合化學治療服用法之多個過程可計算為單一服用法，但病患合格性將於每一情況基礎下作決定。

為達成此項研究之目的，在荷爾蒙治療失效疾病之文件証明後，若雌氬芥搭配另一種細胞毒劑投予，譬如多謝他索、培克里他索或長春花鹼，或若其係以單一藥劑投予(歷經最少連續30天)，則其將被認為是化學治療劑。在荷爾蒙治療失效疾病之文件証明前，若其係以單一藥劑投予，則其將被認為是荷爾蒙劑。

在先前化學療法後之進展係被定義為下述之一：

腫瘤進展，以腫瘤生長為基礎，根據RECIST標準(參閱段落10.4.2)。若腫瘤進展疾病係以骨頭掃描為基礎，則需要兩個或多個新損傷(參閱段落

10.4.1)

以增加 PSA⁵ 為基礎之進展係被定義為：

對於自先前化學療法之展開起，具有 PSA 含量上 $\geq 50\%$ 降低之病患：	PSA 含量之至少 50% 增加，高於最低點，具有絕對值 PSA 含量上之增加達至少 5 毫微克/毫升，至少一週後於第二種度量法上確認。
對於自先前化學療法之展開起，具有 PSA 含量上小於 50% 降低之病患：	PSA 含量之至少 25% 增加，高於最低點，或於 PSA 降低不存在下，PSA 含量之至少 25% 增加，高於先前化學療法之基線。在任一情況中，絕對值 PSA 含量上之增加必須達至少 5 毫微克/毫升，且增加必須在至少一週後於第二種度量法上確認。

5.1.2 男性，大於 18 歲

5.1.3 性能狀態 ECOG ≤ 2 (參閱附錄 1)

5.1.4 預期壽命 > 3 個月

5.1.5 研究前 PSA (在隨機化之前，於 7 天內)

5.1.6 所有病患必須在隨機化之前，於 21 天內具有胸部 X-光及/或胸部之 CT 掃描及腹部與骨盆之 CT 掃描。病患亦必須在隨機化之前，於 21 天內具有骨頭掃描。若病患具有胸部之 CT 掃描，而非在基線下之胸部 X-光，則隨後試驗必須繼續為 CT 掃描，而非胸部 X-射線。

5.1.7 病患必須已以手術方式或醫學方式被閹割。若閹割之方法為 LHRH 催動劑 (留普內酯 (leuprolide) 或郭捨瑞林 (goserelin))，則病患應願意在擬案治療期間繼續使用

LHRH 催動劑。使用 LHRH 催動劑之閹割不應中斷，且已停止治療之病患應願意重新開始。若關於醫學閹割之結果有任何問題，則其將藉由獲得睪酮含量(血清睪酮含量 < 50 毫微克/公合)而確認。

5.1.8 病患可能已接受先前手術。但是，自手術完成起必須經過至少 21 天，且病患必須已自所有副作用恢復。

5.1.9 病患必須已從得自先前化學療法之所有副作用恢復。

5.1.10 適當骨髓功能(欲在隨機化之 14 天內被測定)：

- 白血球計數 $\geq 3 \times 10^9$ /升
- 絕對嗜中性白血球計數(嗜中性白血球與譜帶) $\geq 1.5 \times 10^9$ /升
- 血小板計數 $\geq 100 \times 10^9$ /升
- 血紅素 > 9 克/分升

5.1.11 適當肝功能(欲在隨機化之 14 天內被測定)：

- 總膽紅素 $\leq 1.5 \times$ 公共團體 ULN
- AST 或 ALT $\leq 2 \times$ 公共團體 ULN

5.1.12 適當腎功能(欲在隨機化之 14 天內被測定)

- 血清肌酸酐 $\leq 1.2 \times$ 公共團體 ULN

5.1.13 病患必須能夠吞服膠囊。

5.1.14 在進入之前已經起始雙膦酸鹽療法之病患係為合格，其條件是任何骨頭病徵已安定化，且當於此試驗時，應繼續雙膦酸鹽療法。

5.1.15 病患必須在研究參與之前給予已簽署之告知同意書，且同意在研究期間完成每日疼痛與止痛劑評估，

直到最後研究探訪為止。

5.1.16 病患必須具有經安定化之止痛劑服用法(參閱段落10.7.2)。

5.2 排除標準

5.2.1 已接受超過一種關於轉移性疾病之先前細胞毒性化學治療服用法之病患。以沙佐布雷頓或其他含鉑化合物之預先治療，將使病患排除在外。先前非細胞毒性免疫療法將不會使病患排除在外。

5.2.2 具有先前惡性病症病史之病患，惟基底或鱗狀細胞皮膚癌除外。具有在病歷上遙遠之其他類型惡性病症之病患，可在與資助者評議且被其許可後進入。

5.2.3 已接受放射療法至>30%骨髓(參閱附錄2)，或已接受銥-89、銻-186或銻-188之病患，將自此試驗排除。已接受先前放射療法之病患必須已自歸因於放射之急毒性恢復。自完成放射療法起必須經過至少28天，且病患必須已自副作用恢復。已接受釷-153之病患可被考慮進行此研究，因為釷比其他放射性同位素較良好地被容許。已接受釷-153之病患必須具有足夠骨髓儲存。

5.2.4 在醫師之意見上具有嚴重同時未經控制醫療病症之病患。

5.2.5 具有主要胃腸手術或可能會影響口服藥物吸收之病理學疾病病史之病患。

5.2.6 患有其中皮質類固醇為禁忌之疾病之病患，例如活性

胃或十二指腸潰瘍或經不良控制之胰島素依賴性糖尿病。患有經良好控制之胰島素依賴性糖尿病之病患可以考慮，條件是病患瞭解其葡萄糖含量將會增加，且其胰島素劑量將需要調整。

5.2.7 具有已知腦部轉移病史之病患。

5.2.8 已接受任何化學治療或研究藥劑之病患，該藥劑係在隨機化前之21天內給予。對於亞硝基脲類或絲裂霉素C，應在隨機化之前經過六週。對於在隨機化之前，已連續接受雌氮芥作為單一藥劑，歷經超過1個月之病患，直到研究藥物投藥第一天為止，無治療間隔可降至7天。對於在隨機化之前，已連續接受雌氮芥作為單一藥劑，歷經小於1個月之病患，直到研究藥物投藥第一天為止，無治療間隔必須為14天。

5.2.9 在登記於此試驗中之前，接受弗如鹽胺(flutamide)、尼如鹽胺(nilutamide)或另一種抗雄性荷爾蒙劑包括酮康唑(ketoconazole)之病患，將中止該藥劑，歷經最少4週期間(對於二卡如鹽胺(bicalutamide)與尼如鹽胺為6週)，參閱下文註解。

註：接受弗如鹽胺或其他抗雄性荷爾蒙劑之病患

退出抗雄性荷爾蒙劑療法係與疾病回應有關聯，該回應係藉由PSA之降低及在疾病相關病徵上之臨床改善²⁹⁻³¹顯示。因此，在登記於此試驗中之前，接受弗如鹽胺、尼如鹽胺或另一種抗雄性荷爾蒙劑之所有病患，將中止該藥劑，然後再評估。病患將被觀察最少4週期間(對於二卡如

鹽胺與尼如鹽胺為6週)，以考証抗雄性荷爾蒙劑斷除後之疾病狀態。缺乏對抗雄性荷爾蒙劑斷除之回應，係被定義為任何PSA上之增加及/或可度量或不可度量疾病之進展。

6.0 共同療法

沙佐布雷頓為CYP酵素(細胞色素P450系統)之強抑制劑。這可造成某些藥物之增加毒性(參閱附錄5)。病患將被密切地監測關於對共同藥療法之藥物交互作用或不利反應。研究人員係被告戒適當地調整共同藥療法劑量。

對於腹瀉，可給予洛伯鹽胺(loperamide)。

當參與此項研究時，病患將不會接受任何臨床研究藥物或任何其他抗贅瘤療法(包括新使用之雌性荷爾蒙或放射療法或PC-SPECS)，其亦不會接受此研究服用法中所開立者以外之皮質類固醇(譬如對惡心或嘔吐為地塞米松)。

所服用之全部處方與非處方共同藥療法，將被記錄在病例報告格式(CRF)中。

6.1 供疼痛用之藥劑

病患可使用任何止痛劑以治療疼痛，包括麻醉藥與非麻醉劑。

6.2 止吐預防

預藥療法將給予兩個治療組中之病患。活性與安慰劑葛來尼西從(granisetron) 1毫克每天兩次(bid)將由資助者提供。

病患將在研究療法服藥前1小時，及治療服藥後大約8小時，接受活性或安慰劑止吐藥療法。

若此等藥劑証實無效，則研究人員可使用另一種止吐藥

服用法(意即翁丹西從(ondansetron)、搓比西從(tropisetron)或多拉西從(dolasetron))。所有止吐藥療法之類型與期間，以及所投予之任何其他共同藥療法將被記錄在CRF中。

6.3 生長因子

當臨床上需要時，G-CSF、GM-CSF或其他骨髓刺激劑(包括促紅血球生成素)係被允許。G-CSF與GM-CSF不應以預防方式使用。

7.0 隨機化

7.1 治療分派

在確保病患符合所有合格標準，且已給予告知同意書以參與研究後，研究中心將藉由取用集中化呼叫系統獲得病患之數目與治療分派。

在隨機化時，係需要下列資訊：

擬案數目

治療中心與主要研究人員之名字

病患之起首字母與生日

呼叫者之名字與負責醫師之名字，及

分層因素

病患將於2：1之比例下隨機安排，以接受無論是沙佐布雷頓加上潑尼松或安慰劑加上潑尼松。

使用研究藥物之治療應在隨機化後3天內開始，且較佳係與隨機化同一天。

7.2 分層參數

性能狀態(ECOG 0 - 1 對 ≥ 2) (參閱附錄1)

平均基線目前疼痛強度(PPI)評分(0-1對2-5)取整數至最接近整數，如下述：

- 0 = 無疾病相關之疼痛
 - 1 = 溫和疾病相關之疼痛
 - 2 = 由於疾病所造成之不舒服疼痛
 - 3 = 由於疾病所造成之痛苦疼痛
 - 4 = 由於疾病所造成之可怕疼痛，及
 - 5 = 由於疾病所造成之極痛苦疼痛
- 於先前化學療法後之進展類型：隔離之PSA上升(參閱段落5.1)對腫瘤進展(參閱段落10.4)。患有PSA升高與腫瘤進展兩者之病患係被分層為腫瘤進展。

8.0 治療計劃

病患將以身體表面積(BSA)為基礎，經口服用活性或安慰劑沙佐布雷頓。

使用50毫克膠囊與10毫克膠囊之組合，病患將接受80毫克/平方米之最初劑量。若毒性發生，其係劑量減少之正當理由(參閱段落8.3)，則病患將接受60毫克/平方米之劑量。若經歷後續毒性，其係為第二份劑量減少之正當理由，則病患將接受40毫克/平方米之劑量(參閱段落8.3)。將不允許超過兩次劑量減少。一旦病患已具有劑量減少，將不允許再逐步修正。

沙佐布雷頓與沙佐布雷頓安慰劑兩者將以50毫克膠囊與10毫克膠囊提供。

8.1 劑量投藥

病患應在沙佐布雷頓之第一份劑量後，於醫師診療室被觀察至少一小時。

活性或安慰劑沙佐布雷頓加上潑尼松

於第 1-5 天：

- 在沙佐布雷頓之前一小時，以經口方式投予潑尼松 5 毫克與活性或安慰劑止吐藥 1 毫克
- 口服活性或安慰劑沙佐布雷頓 80 毫克/平方米。病患應於空腹時(於服藥前 1 小時或於其後 2 小時沒有食物)服用沙佐布雷頓
- 於服藥後 8 小時，以經口方式投予潑尼松 5 毫克與活性或安慰劑止吐藥 1 毫克

於第 6-35 天：

- 上午潑尼松 5 毫克，與下午 5 毫克

病患可使用 120 毫升至 240 毫升(4-8 流體盎司)之透明液體，供研究藥物之投藥。安慰劑沙佐布雷頓及安慰劑止吐藥係個別地於視覺上與活性沙佐布雷頓及活性止吐藥不能區別。

若活性或安慰劑沙佐布雷頓服藥在治療循環期間被中斷，則其可再起動，只要經計劃之 5 天服藥係發生在 8 天期間內即可(最高中斷=3 天)。研究人員可根據段落 8.3.1 降低劑量。

若有超過連續 3 天延遲，則在循環中不應給予進一步劑量。若符合關於再治療之標準，則病患將被允許在先前循

環之第一天後最少35天開始下一循環(參閱段落8.2)。

潑尼松係於潑尼松毒性不存在下，在整個研究期間中每日投予兩次，且不循環。

在對病患身體表面積(BSA)調整後，所傳輸之活性或安慰劑沙佐布雷頓之總劑量應取整數至最接近10毫克(意即若總劑量<165毫克，則傳輸160毫克；若總劑量 $\geq$ 165毫克，則傳輸170毫克)。

止吐藥：活性與安慰劑(葛來尼西從(*granisetron*))

每天兩次(bid)活性與安慰劑(葛來尼西從)1毫克係由資助者提供。病患將每日接受活性或安慰劑止吐藥療法，每35天歷經連續5天，在研究療法服藥前1小時，及在研究療法服藥後大約8小時。

盲目試驗係確保只有接受活性沙佐布雷頓之病患將接受活性止吐藥療法。

8.2 再治療

若符合下列標準，則病患可每35天經再治療：

- 絕對嗜中性白血球計數為 $\geq 1.5 \times 10^9$ /升，且血小板 $\geq 100 \times 10^9$ /升
- 歸因於研究藥物之非血液學毒性係消褪至基線或 $\leq$ 等級1，惟禿髮除外；或對於疼痛 $\leq$ 等級2
- 尚無進展：所有可能終點已被審視，且已測定出既非腫瘤進展(段落10.4)，亦非骨骼相關事件(段落10.5)，亦非一種徵狀事件(段落10.6)曾發生。

註：血液學值應於再治療之前建立

於再治療之後，在投予研究藥物之前，所有實驗室試驗必須在預定研究探訪時由研究人員進行與審視。當等級3或4實驗室異常發生時，應規則地重複相關試驗，直到消退至低於或等於研究對象基線為止。此等結果係欲被登錄CRF中。

實驗室試驗可在預定研究探訪之前至高2天進行，且若符合再治療標準，則病患可經再治療。若未符合再治療標準，則病患不可經再治療，直到其符合為止。

8.3 活性或安慰劑沙佐布雷頓之劑量程度修改

8.3.1 關於毒性與延遲回復之劑量降低

活性或安慰劑沙佐布雷頓之劑量係以在先前過程期間所發現之最嚴重毒性為基礎而修改：

血液學毒性與延遲回復

變數	發現	劑量修改
血液學毒性 (以先前循環最低點為基礎)*	血小板 $\leq 25.0 \times 10^9 / \text{升}$ 或ANC. $\leq 0.5 \times 10^9 / \text{升}$	降低達一份劑量程度
關於歸因於血液學毒性 之再治療之延遲回復**	低於或等於6週	在劑量程度上沒有改變
	在6與8週之間	降低達一份劑量程度
	大於8週	停止沙佐布雷頓治療***
嗜中性白血球減少 之發熱		降低達一份劑量程度

*全血液計數必須可在先前過程中於每週基礎下取得

**從療法最後過程之第1天起之時間

***發尼松將持續直到進展為止

非血液學毒性

非血液學毒性
(歸因於沙佐布雷頓)

劑量修改

胃腸毒性
(惡心、嘔吐、腹瀉) $\geq$ 等級 3*

降低達一份劑量程度

* 若等級 4 嘔吐或腹瀉發生，則活性或安慰劑沙佐布雷頓將被中止，儘管醫療介入與一份劑量降低。

如上文所述之毒性將決定必須劑量調整：

劑量程度	活性或安慰劑沙佐布雷頓劑量
開始	80 毫克/平方米/天
第一次降低	60 毫克/平方米/天
第二次降低	40 毫克/平方米/天

允許不超過兩次劑量降低。於劑量降低後，劑量再逐步修正將不被允許。

註：若病患已具有兩次劑量降低，且具有 $ANC \leq 0.5 \times 10^9$ /升，及/或血小板計數 $\leq 25 \times 10^9$ /升，及/或劑量延遲大於 8 週，則病患將自研究中止。

關於異常發現是否為立即將病患撤離研究之充分理由，研究人員可使用其自有之判斷。若研究人員判斷實驗室值為重大且威脅生命，則其應立即將病患撤離研究，且起始適當療法(參閱段落 13)。

8.3.2 劑量逐步修正

活性或安慰劑沙佐布雷頓之起始劑量為 80 毫克/平方米/天，歷經連續 5 天。

將允許在劑量上逐步修正達到 100 毫克/平方米/天，歷經

連續5天，如下述：

病患必須已完成活性或安慰劑沙佐布雷頓之至少2個循環，而未發生以下事件：

- $\geq$ 等級2血液毒性
- $\geq$ 等級2胃腸毒性(當接受洛伯醯胺(loperamide)治療時)；或
- 等級4發熱毒性
- 服藥中斷或延遲(≥ 6 週)，此係由於毒性所致
- 病患必須沒有疾病進展之証據(參閱段落10.4)
- 病患將僅被允許一份劑量逐步修正

在劑量逐步修正之後，對於接著三次治療循環，病患將具有每週CBC。

已具有劑量降低之病患，將不具有再逐步修正之資格。

8.4 活性或安慰劑沙佐布雷頓之中止

若下述之任一項發生，則病患將停止活性或安慰劑沙佐布雷頓(與止吐藥)治療：

- 疾病進展，如在段落10.3中所述者。隔離中之PSA上升並不為研究藥物中止之理由
- 嗜中性白血球減少症($\leq 0.5 \times 10^9$ /升)或血小板減少症($\leq 25 \times 10^9$ /升)，儘管劑量降低至40毫克/平方米/天
- 等級3或4肝(持續 >7 天)、腎、心臟、肺或神經毒性
- 等級4嘔吐或腹瀉，其不能藉由醫療處理加以控制，且在一份劑量降低後發生
- 再治療延遲 >8 週，此係由於研究藥物相關血液毒性所致

若活性或安慰劑沙佐布雷頓被中止，則病患將繼續服用單獨潑尼松，直到進展(參閱段落 10.3)、不容許之潑尼松毒性、病患撤回同意或不順應(參閱段落 12.0)為止。

8.5 潑尼松對於毒性與延遲回復之劑量程度修改

對於 $\geq$ 等級 3 高血糖或歸因於潑尼松之其他毒性，潑尼松之劑量可被降至每日一次 5 毫克。在劑量降低之後，劑量可不再逐漸修正。

8.6 潑尼松之中止

若難對付與不可處理毒性發生(例如 GI 潰瘍、對醫學療法未回應之徵狀高血糖)，則潑尼松將被中止，儘管如段落 8.5 中所指定之劑量降低。若潑尼松係於疾病進展不存在下中止(參閱段落 10.3)，則病患將繼續服用活性或安慰劑沙佐布雷頓。

8.7 治療延續時間

於疾病進展不存在下(參閱段落 10.3)，治療將繼續，直到關於沙佐布雷頓(活性或安慰劑)與潑尼松(參閱段落 8.0)兩者之難對付與不可處理毒性發生或病患撤回同意或不順應(參閱段落 12.0)為止。

若難對付與不可處理之活性或安慰劑沙佐布雷頓有關聯之毒性係於進展不存在下被發現，則病患將繼續服用單獨潑尼松。當病患係以單獨潑尼松治療時，循環將在 35 天間隔下繼續。

若發現難對付與不可處理之潑尼松毒性，則單獨活性或安慰劑沙佐布雷頓將在 35 天循環內繼續。

研究人員將決定自此試驗中止後之後續療法。自研究中
止後，病患將被監測關於毒性，歷經至少30天，與存活期，
每3個月，歷經第一年，及接著為每6個月，直到死亡為止。

交換至沙佐布雷頓在經隨機安排至安慰劑分組之病患中
係不被允許。

9.0 研究時間表

9.1 病患評估

研究前：在登記於研究中之前，病患將由其醫師評估，
以決定資格。基線評估係根據段落9.3中之評估時間表進
行。

每日：病患將使用6點PPI尺度(0 = 無疼痛至5 = 極痛苦疼
痛)，記下其疾病相關疼痛之每日記錄，伴隨著其每日止痛
劑攝取。

每週：一旦登記，即在每週基礎下，歷經最初3個過程，
病患將需要進行血液抽取，供全血液計數(CBC)。若所有實
驗室結果均在正常範圍內，則評估可僅於各循環之第1天進
行，開始於第4個過程。在中止沙佐布雷頓之後，CBC係在
每週基礎下獲得，直到骨髓恢復發生至CTC毒性等級 ≤ 1 為
止，然後CBC可每5週進行，直到完全恢復為止。經劑量逐
步修正之病患，在此種劑量逐步修正之後，亦將具有每週
CBC，歷經3個循環。

每一個循環：在開始各服藥循環之前，病患將需要由其
醫師進行評估，如在段落9.3中所詳述者。這包括例行病史
與身體檢查、體重、性能狀態、疼痛評估、血清化學、CBC

含量及關於PSA測定之血液抽取，惟第1次循環之第1天除外。

每2個循環：在接受各偶數編號之治療循環後，病患將被評估腫瘤回應(除了預定在上文所概述各循環前之試驗以外)。若基線評估為負，則關於腫瘤評估之後續掃描係為選用，且可在醫師要求下進行，按臨床上需要而定。

研究結束：當病患自研究中止時，其將被評估關於體重與性能狀態度量值及疼痛(PPI與止痛劑評分)、腫瘤以及骨頭掃描評估，且將進行關於PSA之血液抽取、血清化學及CBC。

9.2 病患PPI評估與日記卡

在進入研究時，病患將被要求完成日記卡。其將使用6-點PPI尺度(0 = 無疼痛至5 = 極痛苦疼痛)，記下其疾病相關疼痛之每日記錄，伴隨著其每日止痛劑攝取。關於日記之完成，其詳細指示將由研究人員或護士給予病患。日記將於完成各循環後自病患收集。其將立刻地由研究人員審視順應性。日記將被收集直到研究探訪結束為止。

9.3 研究參數

下表係摘錄為評估研究藥物作用所需要之最少評估。可能需要關於其他參數之度量值及/或增加之檢查頻率，依在研究期間之發現而定。

評估之時間表

評估	預治療 ¹	進行研究之階段				研究探訪結束	追蹤探訪 ¹¹
		每日	每週	在各循環之前	每2個循環		
病史與身體(H&P)	X		--	X ⁸	--	X	X ¹⁰
體重, PS	X		--	X	--	X	X ¹⁰
毒性評估	連續						
PSA ²	X			X	--	X ⁹	--
骨頭掃描 ³	X		--	--	X	X ⁹	--
腫瘤評估 ⁴	X		--	--	X	X	--
CBC, 血小板, ANC ⁵	X		X ⁵	X ⁵	--	X	--
血清化學 ⁶	X		--	X	--	X	--
胸部X-光 ⁷	X		--	--	X	--	--
心動電流波 ⁷	X		--	--	X	--	--
PPI 日記	X	X				X	
止痛劑日記	X	X				X	

¹ 所有預治療程序與試驗必須在隨機化之前2週內進行(放射學評估係欲被在隨機化之前21天內完成)。以H&P、PS及實驗室為基礎之臨床合格性必須在放射學掃描之前測定。

² 研究前PSA應在隨機化之一週內進行。若已在篩檢時進行，則PSA不為循環1之第1天所需要。

³ 骨頭掃描頻率對於最初6個循環為q 2個循環，然後q 3個循環，直到12個循環，接著q 6個循環。將重複骨頭掃描，即使基線為負。

⁴ 若基線腫瘤評估對於可度量及/或可評估之損傷為正，則核子醫學掃描、胸部X-光、腹部與骨盆之CT/MRI掃描及其他成像技術，將每隔一個循環進行。相同成像技術將被使用於重複評估上。若發現>50%腫瘤降低，則此等評估將在5週間隔下重複。若基線評估為負，則關於腫瘤評估之後續掃描係為選用，且可在醫師判斷下進行，按臨床上需要而定。腫瘤評估可在預定研究探訪之1週內進行。

⁵ 對於最初3個過程為每週，且對於劑量逐步修正後之3個過程為每週。若所有實驗室結果在最初3個過程期間係於正常範圍內，則評估可於各循環之第1天進行，開始於過程#4。在中止沙佐布雷頓之後，CBC可在每週基礎下獲得，直到骨髓恢復發生至CTC毒性等級≤1為止，然後CBC可每5週進行，直到完全恢復為止。

⁶ 鈉、鉀、重碳酸鹽*、BUN、肌酸酐、膽紅素、AST及/或ALT、鹼性

磷酸酶、LDH、白蛋白、總蛋白質、鈣、磷酸鹽、尿酸鹽及葡萄糖(根據地區標準，可以或可不包含重碳酸鹽)。

⁷ 在21天內需要基線，且每隔一個循環重複。胸部CT可代替胸部X-光使用。但是，相同操作法應被使用在整個研究中。

⁸ 循環前H&P可在循環開始之3天內進行。

⁹ 研究結束骨頭掃描與腫瘤評估掃描必須在中止研究之21天內完成。

¹⁰ 病患將在離開研究後被監測，每3個月，歷經1年，接著為每6個月，直到死亡為止。

¹¹ 此欄僅指離開治療與研究之病患。對於中止研究藥療法且仍然留在研究之病患，請遵照預定之評估，猶如此等病患仍然處於治療狀態一樣(參閱段落9.4.1，關於詳細說明)。

9.4 追蹤

9.4.1 中止研究藥療法且仍然留在研究之病患

有多種其中病患可中止研究藥療法而仍然留在研究之狀況。此種病患不應已具有經記載之進展。關於中止研究藥療法之可能理由係包括經歷SAE，與不能容忍研究藥療法。

關於此種狀況，病患與研究人員兩者均應繼續順從段落9.3之表中所示之評估時間表。病患將繼續完成PPI日記，對於所有探訪每10週返回研究人員，猶如其仍在服用研究藥療法一樣，且繼續接受預定試驗與腫瘤評估掃描。將繼續收集在這段期間內之所有臨床與實驗室數據，如時間表所指示。應遵照時間表9.3，直到病患：

1. 經歷疾病進展，
2. 撤回同意，
3. 開始新治療或進行至新研究提案，
4. 顯示不順應SPARC提案，其方式是干擾終點之評估，
5. 死亡，或

6. 醫師決定若繼續 SPARC 試驗已不再是病患之最良好權益下。

在發生任何此等狀況時，病患係被認為已離開研究，且研究人員應製作適當書寫文件証明，在適當情況下，包括在擬案段落 11.3 中經確認為"研究探訪結束"之評估。

在替代狀況中，其中研究中之病患未曾具有進行性事件，但已停止服用研究藥療法，且無論是病患或研究人員已決定病患應離開研究，然後此離開研究之決定應被書寫記載，並在可行之情況下，根據擬案段落 9.4 中之時間表，進行"研究探訪結束"評估，及提供病患之進一步評估。

9.4.2 自研究退出之病患(離開研究)

病患可因任何下列理由自研究退出(離開研究)：

1. 經歷疾病進展，
2. 撤回同意，
3. 進行至新研究擬案，
4. 顯示不順應 SPARC 擬案，其方式是干擾終點之評估，
5. 死亡，或
6. 醫師決定若繼續 SPARC 試驗已不再是病患之最良好權益下。

於病患自研究退出後，研究人員將監測該病患關於新毒性，歷經至少 30 天，且追蹤現有不利事件，直到消退為止。研究人員將監測關於存活期，每 3 個月，歷經第一年，且接著為每 6 個月，直到死亡為止。

10.0 關於評估與研究終點之標準

10.1 主要終點

至疾病進展之時間

無進展存活期

10.2 次要終點

至疼痛進展之時間

整體存活期

10.3 進展

10.3.1 至疾病進展之時間 (TTP)

至疾病進展之時間係被定義為從隨機化至當疾病進展首次被報告時之時間。疾病進展係定義自複合終點，以下列任一項之最初發生為基礎：

- 腫瘤進展 (參閱段落 10.4)
- 骨骼事件 (參閱段落 10.5)
- 徵狀進展 (參閱段落 10.6)

10.3.2 無進展存活期 (PFS)

無進展存活期係被定義為從隨機化至疾病進展或死亡之時間。因此，任何 TTP 事件亦為 PFS 事件。在 TTP 與 PFS 間之唯一差異係發生於疾病進展未曾在死亡前之病患中被發現時，且此病患之死亡原因不為惡性疾病。於此情況中，病患係在死亡日被檢查關於疾病進展，但病患在死亡日具有 PFS 事件。

10.4 腫瘤進展之評估與定義

絕大部份之指標損傷係預期以放射學方式評估。

特殊考量係示於此處，供骨頭損傷評估。

10.4.1 骨頭損傷

應使用骨頭掃描以評估骨頭損傷。強度改變將不用以測定進展，因增加之吸收不會構成不含糊進展。藉由單獨骨頭掃描標準之進展將需要兩種或多種新損傷。在隔離中或於PSA及/或病徵之改善存在下之骨頭掃描進展，不為停止治療之原因。若只有一種新損傷經記載，則該損傷應被確認為癌，藉由其他射線照像研究，以平素射線照像開始。若平素射線照像為非診斷性，則可進行以MRI及/或CT掃描之追蹤研究。

10.4.2 柔軟組織損傷

於柔軟組織損傷上之進展係使用固態腫瘤中回應評估標準(RECIST)之標準進行評估(附錄3)。因此，可度量或不可度量柔軟組織損傷之進展係被定義為下述之任一種：

- 在標的損傷之最長直徑總和上之至少20%增加，採用從治療起始或一或多種新損傷之出現起所記錄最長直徑之最小總和作為參考
- 已消失任何損傷之再出現，或出現一或多種新損傷及/或現有非標的損傷之不含糊進展

例外：

- (1) 在最初腫瘤展開反應為可能之情況中(血鈣過高症、增加之骨頭疼痛、皮膚損傷之紅斑)，任一種病徵必須持續超過四週，或必須有其他進展證據。

(2)顯示歸因於壞死組織之存在而增加尺寸之損傷，將不被認為是已進展。

10.5 骨骼相關事件

歸因於骨骼相關事件之進展係被定義為下述之任何觀察：

- 在癌症涉及之區域中之病理學骨折
- 對骨頭之放射療法
- 對骨頭之癌症相關手術
- 脊髓或神經根部壓縮
- 雙膦酸鹽療法之起始，以回應新骨頭疼痛病徵
- 關於歸因於前列腺癌之骨頭疼痛之抗贅瘤療法改變

10.6 徵狀事件

歸因於徵狀事件之進展係被定義為下述之任何觀察：

- PPI 評分*或止痛劑消耗*上之增加(參閱段落 10.7)
係被定義為下述之任一種：
 - 癌症相關疼痛上之增加為距基線至少一點或至少 2 點，與最低點作比較，觀察至少 2 週(以 2 週或更多週連續之每週 PPI 測定為基礎)，或
 - 平均止痛劑評分上之增加(段落 10.7.2)大於 25%，與基線作比較。此增加應被保持最少連續 2 週。

*疼痛進展之日期係被定義為連續 2 週之第一週結束時增加之 PPI 評分或止痛劑評分。

- 可歸因於癌症之ECOG性能狀態增加 ≥ 2 單位，與基線作比較，以研究人員之意見，藉由病史確認，超過2週(參閱附錄1)
- 可歸因於癌症之體重減輕大於最初體重之10%，以研究人員之意見
- 可歸因於前列腺癌之其他臨床事件，以研究人員之意見，需要介入，譬如膀胱出口或輸尿管阻塞

10.7 疼痛評估

在進入研究時，病患將被要求完成日記卡。其將記下其疾病相關疼痛之每日記錄，伴隨著其每日止痛劑使用。日記將於完成各循環後自病患收集，且由研究人員審視順應性。日記將被收集直到研究探訪結束為止。

10.7.1 PPI 評分

疾病相關疼痛係在此試驗中藉由病患日記追蹤，其係記錄 McGill-Melzack 調查表³²之目前疼痛強度(PPI)評分，以每日為基礎。PPI 評分係經確認為有效，且已被使用於絲裂黃酮加上皮質類固醇之登記研究中，於前列腺癌適應徵上^{16,27-30}。

PPI 尺度具有口語描述符號(0 = 無疼痛，1 = 溫和疼痛，2 = 不舒服疼痛，3 = 痛苦疼痛，4 = 可怕疼痛，及 5 = 極痛苦疼痛)；病患將被要求以每日為基礎，在先前24小時期間，使用 PPI 尺度，釐清平均疼痛程度。關於 PPI 評分之基線值係為於隨機化前記錄一週之每日 PPI 評分之平均，以在 7 天期間之至少 5 次評估為基礎。在處於研究期間之每週 PPI 評分，係為每日 PPI 評分之平均，以在一週期間之最少 3 次每

日 PPI 評估為基礎。

10.7.2 止痛劑評分

用於疾病相關疼痛之止痛劑之量，係藉由要求病患在每天日記中記錄止痛藥物之數目、類型及劑量而測得。數字尺度將被用以計算止痛劑評分。病患應被分類為無論是在慢性止痛劑服用法（使用或未使用間歇性或 prn ("per re nata") 服藥）下，或在唯一間歇性止痛劑服用法（參閱 10.7.2.1 與 10.7.2.2）下。止痛劑評分係藉由歷經 1 週時間所取得之止痛劑單位（僅麻醉藥，附錄 4）之總數，以止痛劑日記中之記錄為基礎，除以其中數值被記錄之天數而測得。在該週期間之平均評分必須以關於基線之至少 5 次評估，及在治療期間之至少 3 次評估為基礎；否則關於該週之評分係被認為是遺漏。

10.7.2.1 基線止痛劑評分

慢性止痛劑服用法

對處於慢性止痛劑服用法之病患（例如 MS Contin 60 毫克 PO q12h），使用或未使用關於爆發性疼痛之 prn 劑量，止痛劑評分係按下述計算而得：總評分係針對該週測定。若在該週期間之全部每日評分係與第一天評分不同達不超過 25%，則止痛劑評分係被認為是安定。若後續止痛劑評分係與第一天評分不同達大於 25%，歷經兩天或更多天，則評分尚不安定，且其應繼續被監測，直到其在 7 天期間已變成安定為止。

對於該週之總評分將除以 7（或除以其中數值被記錄

之天數，若小於7時)，以測定平均每日止痛劑評分，且這將被認為是基線止痛劑評分。

間歇性止痛劑服用法

對未處於慢性服用法之病患，僅間歇性地(prn)服用止痛劑，止痛劑評分係按下述測定：總每週止痛劑評分係經由將所有評分相加而測得，於其中數值被記錄之日子，在1週時間之期間。此總數將除以其中數值被記錄之天數(包括數值為0)。若在服用止痛劑之日子，自最低至最高評分沒有大於50%增加，則止痛劑評分將被認為是安定。若有大於50%增加，則評分尚不安定，且其應繼續被監測，直到其在7天期間已變成安定為止。若止痛劑在該週期間係用於單獨一天，則其將被認為是安定。若有關於止痛劑評分安定性之任何問題，則其應對GPC Biotech 醫療監控者之一提出。對於該週之總評分將除以止痛劑被服用與記錄之天數，以測定平均每日止痛劑評分，且將被認為是基線止痛劑評分。

12.7.2.2 平均止痛劑評分

慢性止痛劑服用法

對處於慢性止痛劑服用法之病患，每週止痛劑評分係按下述測定：總評分，包含prn止痛劑，係針對該週測定。此總評分將除以7(或除以其中數值被記錄之天數，若小於7時)，以測定平均止痛劑評分。

間歇性止痛劑服用法

對未處於慢性服用法之病患，僅間歇性地(prn)服用止痛劑，關於該週之總評分係經由將所有評分相加而測得，於其中數值被記錄之日子，在1週時間之期間。此總數將除以其中數值(包括0)被記錄之天數。此係為平均止痛劑評分。

10.7.3 疼痛回應

若基線PPI與止痛用途係經測定，且PPI與止痛劑評分之至少四種連續每週評估可在起始療法直到中止所有研究藥療法後之期間取得，則病患將被視為可評估疼痛回應。病患之疼痛回應將使用每週PPI與止痛劑評分判斷(參閱段落10.7.1與10.7.2)。

關於疼痛回應之標準如下：在每週PPI評分上距基線2點或更多點降低(若基線PPI評分為 < 2.0 ，則完全失去疼痛)，保持至少連續5週，在安定或降低每週止痛劑評分之設定中(亦與基線作比較)。安定或降低每週止痛劑評分係被定義為距基線評分不超過25%增加。

10.7.4 至疼痛進展之時間*

此係為從隨機化至已被確認之第一個所發現疼痛相關進展之時間。歸因於疼痛之進展係被定義為下述之任何觀察：在癌症相關疼痛上之增加，距基線至少一點或至少2點，與最低點作比較，觀察至少2週(以2週或更多週之連續每週PPI測定為基礎)，或在平均止痛劑評分上之增加大於25%，與基線作比較。此增加應被保持最少連續2週。

*疼痛進展之日期係被定義為連續2週之第一週結束時，增加之PPI評分或止痛劑評分。

10.8 整體存活期

整體存活期係被定義為從隨機化至死亡之時間。

10.9 安全性

不利事件之發生，包括在研究期間記錄之嚴重不利事件 (SAE)，在生命跡象度量值與實驗室數值上距基線之變化。若所有病患已接受任何研究藥療法，則其將可評估毒性。所有跡象與病徵將被記錄在病患病例報告格式 (CRF) 中。化學療法之毒性作用將使用 NCI 一般毒性標準版本 2.0 評估，其影印本可得自各種來源，包括經由 <http://ctep.cancer.gov/>。

10.10 疾病進展之中心裁定

疾病進展與疾病進展之時機係由專家委員會，以盲目方式裁定。骨頭掃描亦將以盲目方式經中心審視。

11.0 安全性之評估

安全性將根據所有適當程序、條例及法律而被監控。在非限制下：(i) 地區臨床實驗室將進行臨床實驗室評估；(ii) 病患將在每次探訪時被監測及詢問，關於任何不利經驗或事件 ("AE") 之發生與性質；及 (iii) 嚴重、令人意外且與研究藥療法明確、也許或可能有關聯之所有 AE 均必須報告 ("SAE")。

根據所有適當程序、條例及法律，全部 AE 將被記錄、監測及報告。

非盲目試驗僅可由研究人員、管理當局、主席數據監測

委員會、Pharmacovigilance GPC Biotech 公司指導者要求，只有當研究治療之資訊對於個體或病患集體利益所採取之行動過程中可能具有直接衝擊，或遵照在其中試驗正被進行之管轄範圍中之規定。

DMB 將審視個別病患數據與摘要敘述統計學，關於不利事件與治療功效之度量。此委員會係由生物測算學及/或處理前列腺癌之至少三位專業人士所組成。在此等 DMB 委員會成員間之會議頻率，係以在時間上任何時點所得到的不利事件之數目與類型為基礎。

12.0 治療中止

若被認為是在病患之最良好權益下，則應中止使用研究藥物之治療。關於治療中止之理由係包括：

疾病進展(參閱段落 10.3)

發生對沙佐布雷頓與潑尼松兩者不容許之毒性(參閱段落 8)

病患撤回同意或不順應

隔離中之 PSA 進展不應為病患自此擬案中止之原因。

退出

因與療法不相關之理由自研究中止之病患，譬如不順應、不適任或撤回同意，將被認為是退出。若其實際上已接受治療，則所有此等病患仍然可評估毒性與功效。此等病患將被包含在所有隨機分析中。

關於病患退出之理由應被包含在 CRF 中。

"意圖治療"分析將包含所有經隨機安排之病患，而不管

其是否已接受研究藥物與否。

不順應

中斷研究藥物攝取，歷經大於3天，在單一過程中，歷經兩個或多個連續過程，或未完成病患日記，每週至少3天，歷經連續2週之病患，將被認為是不順應，且將自研究中止。此等病患將被包含在安全性與功效評估中。

13.0 統計考量

13.1 概論與分析類型

詳細統計分析計劃將在第一位病患服藥之前準備。統計分析計劃將在期中分析之前完成。在基線下之合格病患將以2:1比例，經隨機安排至無論是沙佐布雷頓加上潑尼松(S+P)或安慰劑加上單獨潑尼松(P)。主要終點為至疾病進展之時間與無進展存活期。

意圖治療分析係經計劃，作為關於功效與安全性評估兩者之主要分析，其中將包含所有經隨機安排之病患。

此外，可進行每一擬案(PP)分析，作為關於功效之次要分析。主要差異，若具有時，係被提出在附錄中。PP分析將包含以下病患，其a)符合合格標準，b)未具有主要擬案違反事項，及c)符合特殊探訪標準，譬如探訪發生在預定探訪空窗期內，以及d)完成12月追蹤或已死亡。

13.2 統計假說與重要性程度

在期中與最後分析中之主要與次要終點係列示於段落10.1與段落10.2中。對於期中與最後分析兩者，主要終點為至疾病進展之時間與無進展存活期。在期中分析時，至疼

痛進展之時間為次要終點。在期中分析時，將不施行管理請求，以至疼痛進展時間之結果為基礎，除非主要終點為顯著的。在最後分析中，至疼痛進展之時間與整體存活期為次要終點。

對於各終點，解消假設為在病患對該終點之回應上，於S + P與P之間沒有差異存在；備擇假設為有差異存在。所有試驗係為兩面。對於功效分析，兩面試驗結果將被主張為顯著，只有在該兩面p-值係低於或等於有意義程度，且若沙佐布雷頓為較佳分組時。

期中與最後分析之整體類型I誤差將被控制在0.05程度下，經分配在最後分析與期中分析之間。

13.3 統計方法

結果將對於連續變數使用敘述統計學(意即試樣大小、平均、標準偏差、最低值、最高值及中間值)，而對於範疇變數係使用製表/頻率表/情況清單摘述。不利事件之發生將以MedDRA、在該MedDRA內之較佳術語表列出，且可以嚴重性或關聯性進一步表列出。實驗室數據亦將被分析與摘述。欲被用於功效與安全性參數之統計方法係討論於下文。
至疾病進展之時間、無進展存活期、至疼痛進展之時間及整體存活期

對數分級試驗將作為主要方法使用，以比較在S+P與P間之至疾病進展之時間、無進展存活期、至疼痛進展之時間及整體存活期時間，藉由關於隨機化所使用之相同分層變數進行分層。中間值與Kaplan-Meier估計係伴隨著95% CI給

予。壽命表與曲線將針對各治療組提供。

此外，由 Tangen 與 Koch³³ 提出之 Cox 模式與非參數協變量調整方法，將作為次要方法使用，使用各種協變量。

疼痛回應及對於柔軟組織損傷之最良好整體回應

為達成探查目的，疼痛回應及對於柔軟組織損傷之最良好整體回應，將在期中與最後分析時進行，使用 Fisher 氏精確試驗，藉由關於隨機化所使用之相同分層變數進行分層。

安全性參數

不利事件之發生將以 MedDRA、在該 MedDRA 內之較佳術語表列出，且將以對治療之嚴重性或關係進一步表列出。Fisher 氏精確試驗，藉由關於隨機化所使用之相同分層變數進行分層，將用以比較在治療組間之事件率（等級 ≥ 3 對等級 < 3 ）。若沙佐布雷頓分組具有較高發生率，則有意義之 p-值 ($p \leq 0.05$) 將衰退。

13.4 試樣大小

將登記總共 912 位病患。

13.5 亞組分析

將進行亞組功效分析。

13.6 期中分析

當適當數目之疾病進展事件已被發現時，將進行期中分析。

13.7 最後分析

最後分析將於大約 700 項事件已被發現後進行。

在最後分析中，次要功效終點之 p-值將使用 Hochberg 方法³⁴

，針對多樣性作調整。使用整體類型I誤差為0.05之調整結果將被報告。

18.0 參考資料

1. Sternberg C. 荷爾蒙治療失效轉移性前列腺癌. *Ann Oncol* 1992 ; 3(5) : 331-5 。
2. Kelly W, Slovin S. 關於雄性荷爾蒙無關前列腺癌之化學療法：虛構或真實. *Current Oncol Rep* 2000 ; 2 : 394-401 。
3. Petrylak D, Tangen C, Hussain M 等人, SWOG 99-16 : 在患有雄性荷爾蒙無關前列腺癌 (AIPCA) 之男性中多謝他索 (D)/ 雌氬芥 (E) 對絲裂黃酮 (M)/ 潑尼松 (P) 之隨機階段 III 試驗. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 ; 23 : 摘要 #3 。
4. Eisenberger M, De Wit R, Berry W 等人, 在患有荷爾蒙治療失效前列腺癌 (HRPC) 之病患中多謝他索 (D) + 潑尼松與絲裂黃酮 (MTZ) + P 之多中心階段 III 比較. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 ; 23 : 摘要 #4 。
5. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W 等人, 在雄性荷爾蒙無關前列腺癌中關於階段 II 臨床試驗之合格與回應指引：得自前列腺專一抗原工作團體之建議. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3461-7 。
6. Miller JJ, Ahmann FR, Drach GW, Emerson SS, Bottaccini MR. 於轉移性前列腺癌之荷爾蒙療法後血清前列腺專一抗原之臨床實用性. *J Urol* 1992 ; 147 : 956-61 。
7. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. 在轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌中前列腺專一抗原

作為疾病結果之一種度量方式. *J Clin Oncol* 1993; 11: 607-15。

8. Eisenberger MA, Nelson WG. 有多少吾人可倚賴前列腺專一抗原之含量作為臨床試驗評估之終點?一個字為小心. *J Nat Can Inst* 1996; 88(12): 779-81。

9. Pienta KJ, Redman B, Hussain M 等人, 在前列腺之荷爾蒙治療失效腺癌中口服雌氮芥與口服衣托糖苷之階段II評估. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2005-21。

10. Dawson NA. 進行性轉移前列腺癌之治療. *Oncology* 1993; 7: 17-27。

11. Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, Wittes RE, Friedman MA. 在前列腺癌之治療中非荷爾蒙細胞毒性化學療法之再評估. *J Clin Oncol* 1985; 3: 827-41。

12. Yagoda A, Petrylak DP. 關於已進展之荷爾蒙抗藥性前列腺癌之細胞毒性化學療法. *Cancer* 1993; 71(補充): 1098-109。

13. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR 等人關於徵狀荷爾蒙抗藥性前列腺癌之使用絲裂黃酮加上潑尼松或單獨潑尼松之化學療法: 具有姑息藥終點之加拿大隨機試驗. *J Clin Oncol* 1996; 14(6): 1756-64。

14. Hudes G, Nathan F, Khater C 等人, 在轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌中96-小時培克里他索加上口服雌氮芥磷酸鹽之階段II試驗. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3156-63。

15. Petrylak DP, Macarthur R, O'Connor J 等人, 在患有荷爾蒙治療失效前列腺癌之男性中多謝他索(紅豆杉帖里(Taxotere))與雌氮芥合併之階段I/II研究. *Semin Oncol* 1999; 26(5補充17):

28-33。

16. Hussain M, Petrylak D, Fisher E, Tangen C, Crawford D. 關於荷爾蒙治療失效前列腺癌之多謝他索(紅豆杉帖里(Taxotere))與雌氮芥對絲裂黃酮與潑尼松: Southwest 腫瘤學研究 9916 之科學基礎與設計. *Semin Oncol* 1999; 26 (5 補充 17): 55-60。
17. Rozenzweig M, Von Hoff DD, Slavik M, Muggia FM. 順-二胺二氯基鉑(II)新穎抗癌藥物. *Ann Int Med* 1977; 86: 803-12。
18. Loehrer PJ, Einhorn LH. 順氯胺鉑. *Ann Int Med* 1984; 100: 704-13。
19. Prestayko A, D'Aoust J, Issell B, Crooke S. 順氯胺鉑(順-二胺二氯基鉑 II). *Cancer Treat Rev* 1979; 6: 17-39。
20. Rossof AH, Talley RW, Stephens R 等人, 在已進展之生殖泌尿與婦科器官惡性病中順式氯基二胺鉑(II)之階段 II 評估: Southwest 腫瘤學研究. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1557-64。
21. Merrin CE. 以順式-二氯胺鉑(II)治療生殖泌尿腫瘤: 在 250 位病患中之經驗. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1579-84。
22. Yagoda A. 在治療龜頭癌中使用順式-二氯二胺鉑(II)之階段 II 試驗. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1565-72。
23. Yagoda A, Watson R, Natale R. 在患有前列腺癌而以順式-二胺二氯化鉑(II)治療之病患中回應標準之重要分析. *Cancer* 1979; 44: 1553-62。
24. Qazi R, Khandekar J-. 關於轉移性前列腺癌之順氯胺鉑階段 II 研究. *Am J Oncol* 1983; 6: 203-5。
25. Soloway M, S B, Brady M 等人, 在對骨盆或腰與腎區域

具有廣泛照射之患有已進展荷爾蒙治療失效前列腺癌之病患中雌氮芥磷酸鹽對單獨順氯胺鉑對雌氮芥磷酸鹽加上順氯胺鉑之比較. *J Urol* 1983 ; 129 : 56-61 。

26. Moore MR, B TM, deSimone P, Birch R, Irwin L. 在轉移性荷爾蒙抗藥性前列腺癌中每週順氯胺鉑之階段II評估：東南癌症研究組群試驗. *Cancer Treat Rep* 1986 ; 70 : 541-2 。

27. 沙佐布雷頓. GPC Biotech 公司 IB, 2004 。

28. Sternberg C, Hetherington J, Paluchowska B 等人, 在患有荷爾蒙治療失效前列腺癌之病患中新穎口服鉑, 沙佐布雷頓 (JM-216) 加上潑尼松或單獨潑尼松之隨機階段 III 試驗. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 ; 22 : 摘要 #1586 。

29. Scher HI, Kelly WK. 弗如醯胺脫癮徵候簇：其在荷爾蒙治療失效前列腺癌中對臨床試驗之衝擊. *J Clin Oncol* 1993 ; 8 : 1566-72 。

30. Figg WD, Sartor O, Cooper MR 等人, 在患有病期 D2 前列腺癌之病患中於中止弗如醯胺後之前列腺專一抗原下降. *Am J Med* 1995 ; 98 : 412-5 。

31. Small EJ, Srinivas S. 抗雄性荷爾蒙劑脫癮徵候簇. 在大群患有已發展前列腺癌之未經選擇病患中之經驗. *Cancer* 1995 ; 76 : 1428-34 。

32. Melzack R. McGill 疼痛調查表：主要性質與記分方法. *Pain* 1975 ; 1 : 277-99 。

33. Tangen CM, Koch GG. 關於在隨機臨床試驗中以對數分級與 Wilcoxon 評分及存活率估計之假說測試之非參數協方

差分析. *J Biopharm Stat* 1999 ; 9 : 307-38 。

34. Hochberg Y. 關於多種重要性試驗之較尖銳 Bonferroni 程序. *Biometrika* 1988 ; 75 : 800-2 。

附錄 1 - 性能狀態

狀態	規模		狀態
	Karnofsky	ECOG	
正常，無病苦	100	0	正常活動
能夠繼續進行正常活動。較少疾病跡象或病徵	90	1	病徵，但完全能行動
需費力之正常活動	80		
照顧自身。不能夠繼續進行正常活動或做積極工作	70	2	徵狀，但在床上 < 一天之 50%
需要偶爾幫助，但能夠照顧大部份其需要	60		
需要大量之幫助與經常之醫療照顧	50	3	需要在床上 > 一天之 50%，但並非臥床不起
病廢。需要特殊照顧與幫助	40		
嚴重地病廢。需要住院，惟非即將死亡	30	4	不能夠離開床
生病嚴重。必須住院。必須積極支援治療	20		
垂死	10		
死亡	0	5	死亡

得自：Minna J. D., Higgins G.A. 及 Glatstein E.J. 肺癌。於：DeVita V., Hellman S., Rosenberg S. (編著) 癌症：腫瘤學之原理與實務，Lippincott, Philadelphia, 1984, 第 536 頁中。

附錄2 - 在成人中活性骨髓之分佈

骨 頭	相 對 紅 色 骨 髓 含 量 (%)
顱 腔	7.3
下 顎 骨	0.8
肩 胛	6.4
鎖 骨	1.4
胸 骨	1.8
肋 骨	15.8
頸 椎 骨	2.2
胸 椎 骨	11.8
腰 椎 骨	9.3
胫 骨	6.5
骨 盆 *	19.7
股 骨 (上 半 部)	11.1
肱 骨 (上 半 部)	5.8
全 部 骨 架	100.0

* 這不包含僅在前列腺下導引之放射。

修改自 Zankle M, Wittman A. 成年男性渦克索 (voxel) 模式 "Golem" 分節自全身CT病患數據. Rad Environ 生物物理學 40: 153-62, 2001。

附錄3 - 在固態腫瘤中回應評估標準 (RECIST) 之標準

1.0 可度量與不可度量損傷之定義

可度量之損傷：損傷可精確地在至少一個尺寸上度量，具有最長直徑 ≥ 20 毫米，使用習用技術，或 ≥ 10 毫米，使用螺旋CT掃描。在先前2個月中所照射之損傷，不可評估為可度量疾病。

不可度量之損傷：所有其他損傷，包括小損傷(最長直徑

<20 毫米，使用習用技術，或<10 毫米，使用螺旋CT掃描)；意即薄腦膜疾病、水腹、胸膜/心包滲液、皮膚淋巴管炎/肺炎、膽囊損傷，以及腹部團塊，其不藉由照影技術確認與監測。

所有度量值應以計量符號取得與記錄，使用直尺或測徑器。所有基線評估應儘可能立即在治療起始後施行，及絕不超過治療起始之前4週。

2.0 度量之方法

在基線下及在追蹤期間，應使用相同評估方法與相同技術，以特徵鑒定各經確認與報告之損傷。照影為基礎之評估係比藉由臨床檢查之評估較佳，當兩種方法已被用以評估治療之抗腫瘤作用時。

CT與MRI為目前最良好之可取得與可再現性方法，以度量關於回應評估所選定之標的損傷。習用CT與MRI應以薄片厚度上鄰接之10毫米或較小之切口進行。螺旋CT應使用5毫米鄰接重建演算法進行。此係適用於胸部、腹部及骨盆之腫瘤。頭部與頸部腫瘤及肢端腫瘤通常需要特殊擬案。

對於可度量及/或可評估損傷之腫瘤評估：核子醫學掃描、腹部與骨盆之CT/MRI掃描及其他成像技術，係每隔一個循環進行。若發現>50%腫瘤減少，則檢查係在4-週間隔下重複。

當臨床損傷係為表面(例如皮膚小瘤與可觸知之淋巴節)時，其係僅被認為是可度量。對此皮膚損傷之情況，係建議藉由彩色照相術之考証，包含直尺以估計損傷之大小。

使用胸部射線照像所確認之損傷，當其清楚地被充氣肺所界定與圍繞時，係可接受作為可度量損傷。但是，CT為較佳。

3.0 "標的"與"非標的"損傷之選擇

標的損傷

所有可度量之損傷，達到最高為每個器官五個損傷，及代表所有涉及器官之10個總計損傷，應被確認為**標的損傷**，及在基線下記錄與度量。標的損傷應以其大小(具有最長直徑之損傷)及其關於精確重複度量(無論是藉由成像技術或臨床上)之適合性為基礎經選擇。對於所有標的損傷之最長直徑(LD)之總和係經計算，並以基線總和LD作報告。基線總和LD係作為參考值使用，藉其以特徵鑒定目的腫瘤。

非標的損傷

所有其他損傷(或疾病之位置)應被確認為**非標的損傷**，且亦應在基線下記錄。此等損傷之度量是不需要的。此等損傷應被監測為"存在"或"不存在"。

4.0 回應

關於此項研究之回應標準係定義如下：

標的損傷之評估

- 完全回應(CR)： 所有標的損傷之消失
- 部份回應(PR)： 在標的損傷之LD總和上 $\geq 30\%$ 減少，採用基線總和LD作為參考值
- 進行性疾病(PD)： 在標的損傷之LD總和上 $\geq 20\%$ 增加，採用從治療開始或出現一或多

個新損傷起所記錄之最小總和 LD
作為參考值

- 安定疾病 (SD)：既非充分收縮以稱為 PR，亦未充分增加以稱為 PD，採用從治療開始起之最小總和 LD 作為參考值。

非標的損傷之評估

完全回應 (CR)：所有非標的損傷之消失，與腫瘤標記物含量之正規化

不完全回應 /

安定疾病 (SD)：一或多個非標的損傷之殘存或 / 及腫瘤標記物含量之維持高於正常極限

進行性疾病 (PD)：兩個或多個新損傷之出現及 / 或現存非標的損傷之不含糊進展

目的回應之確認

目的回應確認之主要目標係為避免高估所發現之回應率。

- 在回應之確認不可行之情況中，當報告此種研究之結果為回應未被確認時，應清楚明白。
- 欲被指定為 PR 或 CR 之狀態，於腫瘤度量上之變化必須藉由重複評估確認，其應在首次符合關於回應之標準後不低於 4 週進行。當藉研究擬案測定時，較長間隔亦可為適當。
- 在 SD 之情況中，追蹤度量值係在研究登錄後，於

最少6週間隔下，必須已符合SD標準至少一次。

在研究之進行期間，係於臨床位置上評估射線照像。在期中與最後分析之時間下，射線照像係以盲檢方式經中心審視。

5.0 最良好整體回應

最良好整體回應係被定義為從治療開始直到疾病進展/復發所記錄之最良好回應(採用作為PD之參考，自治療開始所記錄之最小度量值)。一般而言，病患之最良好回應指定係依度量與確認標準兩者之達成而定。

標的損傷	非標的損傷	新損傷	整體回應
CR	CR	無	CR
CR	PR/SD	無	PR
PR	非-PD	無	PR
SD	非-PD	無	SD
PD	任何	有或無	PD
任何	PD	有或無	PD
任何	任何	有	PD

在可能難以辨別殘留疾病與正常組織之情況下，及在完全回應之評估係依此測定而定之情況下，建議應研究殘留損傷(微細針頭抽吸/切片檢查)，以確認完全回應狀態。

對於具有健康狀態之總體惡化，需要中止治療，而在當時無疾病進展之客觀證據之病患，分類應為"徵狀惡化"。應施行每一項努力，以考証目的進展，即使在中止治療後亦然。

可度量或不可度量柔軟組織損傷之進展，係被定義為下

列之任一個：

- 標的損傷之最長直徑總和上之至少20%增加，採用從治療起始或出現一或多個新損傷起所記錄最長直徑之最小總和作為參考值
- 已消失之任何損傷之再出現，或一或多個新損傷之出現及/或現存非標的損傷之不含糊進展。

例外：

(1) 在其最初腫瘤展開反應為可能之情況中(血鈣過高症、增加之骨頭疼痛、皮膚損傷之紅斑)，任一種徵候必須持續超過四週，或必須有進展之其他証據。

(2) 顯現由於壞死組織之存在故會增加大小之損傷，係不被認為是已進展。

6.0 整體回應之延續時間

自時間標準所度量者係符合CR或PR(無論那一狀態係首先被記錄)，直到復發或PD係客觀性地被記載之第一個日期為止，採用從治療開始起所記錄之最小度量值，作為PD之參考值(參閱段落10.1.2)

附錄 4a - 關於口服(與經皮)麻醉藥之止痛劑記分

藥物	劑量	單位 **
嗎啡硫酸鹽(片劑)	10 毫克	2
	20 毫克	4
MS Contin® /Oramorph® SR	15 毫克	3
	30 毫克	6
	60 毫克	12
	100 毫克	20
Kadian®	20 毫克	4
	30 毫克	6
	50 毫克	10
嗎啡硫酸鹽溶液	10 毫克 / 5 毫升	每 5 毫升 2
	20 毫克 / 5 毫升	每 5 毫升 4
	20 毫克 / 毫升	每 毫升 4
羥基二氫待因酮 /OxyIR® /Roxicodone®	5 毫克	2
	15 毫克	6
	30 毫克	12
OxyContin®	10 毫克	2
	20 毫克	4
	40 毫克	8
	80 毫克	16
羥基二氫待因酮與 乙醯胺吩 (Percocet® /Roxicet® / Tylox®)	2.5/325 毫克	1
	5/325 毫克	2
	7.5/325 毫克	3
	10/325 毫克	4
	7.5/500 毫克	3
	10/325	4
	10/650 毫克	4

羥基二氫待因酮溶液	5 毫克 / 5 毫升	每 5 毫升 2
	20 毫克 / 毫升	每 毫升 4
氫莫風 (鹽酸二氫嗎啡酮)	2 毫克	2
	4 毫克	4
	8 毫克	8
二氫可待因酮與乙醯胺吩 (Vicodin® / Hydrocet® / Lorcet®)	2.5 毫克 (二氫可待因酮)	每 2.5 毫克 1
二氫可待因酮與異丁苯丙 酸 (Vicoprofen®)	7.5/200 毫克	3
羥甲左嗎南 (Levo-Dromoran®)	2 毫克	6
嗎啉 (Demerol®)	50 毫克	2
	100 毫克	4
美沙酮	5 毫克	2
	10 毫克	4
可待因	30 毫克	1
	60 毫克	2
丙氧吩 HCL (Darvon®) = 丙氧吩萘磺酸鹽 (Darvon-N)	65 毫克 100 毫克	1
經皮芬太尼 (Fentanyl)(Duragesic®)	25 微克 / 小時	每天 16
	50 微克 / 小時	每天 32
	75 微克 / 小時	每天 48
	100 微克 / 小時	每天 64
經黏膜芬太尼 (Actiq)	200 微克	32
	400 微克	64
	600 微克	96
	800 微克	128
	1600 微克	256

* 組合劑 (例如具有可待因之捕熱息痛 (Tylenol)) 係根據麻醉藥之劑量評分。

** 兩個單位係相當於嗎啡 10 毫克。

附錄 4b - 常用於癌症疼痛處理中之類阿片藥物之等止痛劑量

藥物 ^a	肌肉(毫克)	口腔(毫克)
嗎啡	10	30 (重複劑量)
可待因	130	200
二氫可待因		200
羥基二氫待因酮	15	30
丙氧吩	50	100
氫莫風 (Hydromorphone)	1.5	7.5
美沙酮 (Methadone)	10	20
麥啉	75	300
氧基莫風 (Oxymorphone)	1	10 (經由直腸)
羥甲左嗎南 (Levorphanol)	2	4
芬太尼 (Fentanyl)(非經腸)	0.1	—
芬太尼(經皮系統) ^b		
芬太尼(經黏膜)		

^a羥基二氫待因酮、氫莫風及嗎啡可以緩慢釋出製劑取得。

^b經皮芬太尼，100 微克/小時；嗎啡，4 毫克/小時。

修改自 Foley, K.M. 支緩性護理與生命品質。在： DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA 編著之腫瘤學之癌症原理與實務，第 6 版。Philadelphia：Lippincott Williams & Wilkins, 2001：2977-3012 中

附錄5 - 被CYP酵素生物代謝之藥物

一些已知藥物，其係經生物代謝(受質)或為細胞色素P450酵素(CYP 3A4 2C8 1A1 1A2 2E1 2D6)之抑制劑。當使用任何此等產物時，建議適當留心。

抗節律不齊藥劑 丙巴吩酮(propafenone) 弗卡因得(flecainide) 乙胺碘呋酮 二索吡醯胺(disopyramide) 利多卡因 丙巴吩酮(propafenone) 奎尼定	Ca ⁺⁺ 通道阻斷劑 硝苯吡啶(nifedipine) 迪耳替阿簡(diltiazem) 異博停(verapamil) 尼卡地平(nicardipine) 非若地平(felodipine) 尼索地平(nisoldipine) 尼蘭地平(nitrendipine)
止痛劑 搓馬啉(tramadol) 塞拉庫西比(celecoxib) 芬太尼(fentanyl) 嗎啉 乙醯胺吩(acetaminophen)/ 捕熱息痛(paracetamol)	較新抗抑鬱劑 氟西汀(fluxetine) 色他林(sertraline) 氟伯斯胺(flvoxamine) 溫拉發辛(venlafaxine) 那發坐酮(nefazodone)
苯并二氮七園類 三唑苯二氮草 米達唑蘭(midazolam) 苯甲二氮草 阿普拉唑蘭(alprazolam) 克羅那吉片(clonazepam)	三環狀抗抑鬱劑 諾三替林(nortriptyline) 阿米替林(amitriptyline) 去鬱敏(desipramine) 丙咪吡 可洛米胺(clomipramine)
β-腎上腺素受體阻斷劑 替莫羅(timolol) 美多心安(metoprolol) 阿普瑞諾(alprenol)	大環內酯抗生素 克拉利霉素(clarithromycin) 紅霉素 三乙醯竹桃霉素

抗精神病藥物 哌哌氯丙嗪 (perphenazine) 甲硫噻吩 鹵哌啶酮 瑞斯伯利酮 (Risperidone)	HMG CoA 抑制劑 洛伐制菌素 (lovastatin) 辛伐制菌素 (simvastatin) 阿托瓦制菌素 (atorvastatin) 色伐史汀 (cervastin)
SSRI 氟西汀 (fluoxetine) 帕西汀 (paroxetine)	阿片製劑 可待因 右美沙芬 (dextromethorphan)
組織胺阻斷劑 特菲那定 (terfenadine) 阿斯特米唑 (astemizole) 羅拉他汀 (loratadin)	三唑抗真菌劑 酮康唑 (ketoconazole) 依康唑 (itraconazole)
抗癱瘓藥 苯妥英 胺甲鹽氮革 搓馬啉 (tramadol) 塞拉庫西比 (celecoxib) 芬太尼 (fentanyl) 麥啉	雜項 茶鹼 咖啡鹼 翁丹西從 (ondansetron) 歐美普唑 (omeprazole) 哇華靈 (warfarin) 環孢素

附錄 6 - 前列腺癌之分期

加入 5.1.1 係為：

以下病患，其符合對荷爾蒙療法未回應之前列腺病期 D2 轉移性腺癌之診斷標準，且在對於轉移性疾病之一種先前化學治療服用法之最少兩個循環後為進行性，該服用法可能亦已包含潑尼松療法。

此係相應於患有 HRPC 病期 D2 之病患，其在美國泌尿科學協會 /Whitmore/Jewett 分期系統中亦為病期 D3。

美國泌尿科學協會/Whitmore/Jewett分期系統

病期 A 為被限制於前列腺之臨床上不可測得之腫瘤，且係在前列腺手術下偶然發現。	
亞病期 A1：	與病灶涉入良好地區別，經常留置未經處理
亞病期 A2：	中等或不良區別，或在該腺中涉及多重病灶
病期 B 為被限制於前列腺之腫瘤。	
亞病期 B0：	不可觸知，PSA-檢出
亞病期 B1：	單一小瘤在前列腺之一個葉片中
亞病期 B2：	一個葉片之較廣泛涉入，或兩葉片之涉入
病期 C 為臨床上定位至前列腺周圍區域，但經過前列腺囊延伸之腫瘤；可能涉及精囊。	
亞病期 C1：	臨床關節囊外延伸
亞病期 C2：	關節囊外腫瘤產生之膀胱出口或輸尿管阻塞
亞病期 C3：	精囊涉入
病期 D 為轉移性疾病。	
亞病期 D0：	臨床上局部疾病(僅前列腺)，但持久地提高酵素血清酸性磷酸酶滴定度
亞病期 D1：	只有區域性淋巴節
亞病期 D2：	遠距淋巴節、轉移至骨頭或內臟器官
亞病期 D3：	於適當內分泌療法後復發之 D2 前列腺癌病患

支持功效之數據

圖 3 顯示得自 SPARC 試驗之舉例數據，具有統計學上顯著差異介於且有利於沙佐布雷頓加上潑尼松分組，與安慰劑加上潑尼松分組比較，及得自 SPARC 試驗之結論係示於展示 A 與展示 B 中。大部份進展事件(70%與 80%之進展事件個別在沙佐布雷頓加上潑尼松與安慰劑加上潑尼松分組中)，包含射線照像進展(37%對 35%)與疼痛進展(56%對 41%)。

SPARC 試驗之基線特徵係摘述於圖 4 中。此兩個分組顯示在登錄至 SPARC 試驗時所示人口統計學之餘額。約一半病患接受先前多謝他索(docetaxel)(Taxotere[®])化學療法。

關於沙佐布雷頓(加上潑尼松)分組，與安慰劑(加上潑尼松)分組比較，所見及 PFS 上之顯著利益係被保持，而不管病患是否已接受先前多謝他索(Taxotere[®])化學療法(圖 5)。此等數據支持沙佐布雷頓(加上潑尼松)係在已進展(轉移)HRPC 病患中給予完全治療作用，該病患已未能通過先前紅豆杉帖里(taxotere)化學療法。

事實上，沙佐布雷頓(加上潑尼松)分組之功效係一致越過病患子集，顯示利益(如藉由危險比例-"HR"-小於 1.0 所反映)，相較於在安慰劑(加上潑尼松)分組上之病患，包括關於病患之以下基線特徵：在基線下之高度徵狀(疼痛)、僅 PSA 進展、年齡、血紅素與鹼性磷酸酶含量、先前多謝他索與雙膦酸鹽使用(圖 6)。

SPARC 研究包括徵狀與無徵狀病患兩者，如藉由基線 PPI 評分所界定者。對於 PFS，有利於沙佐布雷頓(加上潑尼松)分組之類似程度治療作用係被獲得，關於 ITT 個體群(HR=0.67, 95% CI: 0.57, 0.77)，與 ITT 個體群之子集，在基線下具有疾病相關疼痛(PPI 評分 1-5; HR=0.67, 95% CI: 0.56, 0.81)及在基線下沒有任何疼痛(PPI 評分 0; HR=0.70, 95% CI: 0.54, 0.92)。關於此等 ITT 子集之 PFS 之 Kaplan Meier 圖形係示於圖 7a 與 7b 中。事實上，有利於沙佐布雷頓(加上潑尼松)分組之一項利益，係在關於無徵狀病患(PPI=0)之中間值無進展存

活期中見及，相較於徵狀病患(PPI為1至5)。於沙佐布雷頓(加上潑尼松)分組上之無徵狀病患，顯示中間值PFS為20.1週，相較於安慰劑(加上潑尼松)分組上之病患之11.3週(差異為8.8週)，相較於徵狀病患之10.3至9.1週(差異為1.2週)。

藉由沙佐布雷頓(加上潑尼松)分組上之病患所顯示無進展存活期之延伸，係伴隨著投予此種病患之增加治療循環數目上之增加，相較於投予安慰劑(加上潑尼松)分組上之病患之循環數目(圖9)。

在SPARC研究中，對於沙佐布雷頓(加上潑尼松)分組上之病患，有34%較低危險之疼痛進展，相較於安慰劑(加上潑尼松)分組上之病患(HR=0.66, 95% CI: 0.50-0.83)。對沙佐布雷頓(加上潑尼松)分組上之病患，至疼痛進展之平均時間(TPP)為53.4週，相較於對安慰劑(加上潑尼松)分組上者之36.6週($p<0.001$)。再者，於基線下對疼痛為徵狀之病患中，在沙佐布雷頓加上潑尼松分組上之24%病患係歷經疼痛回應(在疼痛上之減少)，相較於安慰劑加上潑尼松分組上之14%($p=0.0047$)，其中此種疼痛回應之延續時間個別為40.1對24.1週。

對於ITT個體群，圖10顯示TPP、疼痛進展或類阿片使用數據之其他分析，顯示有利於沙佐布雷頓加上潑尼松分組之利益。

以沙佐布雷頓加上潑尼松之療法係良好地被容許，其中最常見治療相關之不利事件為血液學事件，伴隨著骨髓抑制(圖8a)。其他非血液學等級3或等級4毒性係列示於圖8b

中。重要的是，任何嚴重非血液學毒性之發生率係低於5%以沙佐布雷頓加上潑尼松治療之病患。值得注意的是，不像以其他鉑化合物之治療，沙佐布雷頓加上潑尼松，與安慰劑加上潑尼松比較，不會顯示神經病與腎事件之顯著較高發生率。

其他參考資料

Bubley GJ, Carducci M, Dahut W 等人，在雄性荷爾蒙無關前列腺癌中關於階段II臨床試驗之合格與回應指引：得自前列腺專一抗原工作團體之建議. J Clin Oncol 1999； 17： 3461-7。

Dagher R 等人，多謝他索併用潑尼松以治療雄性荷爾蒙無關荷爾蒙治療失效前列腺癌. Clin Cancer Res 2004, 10： 8147-8151。

Dawson NA. 進行性轉移前列腺癌之治療. Oncology 1993； 7： 17-27。

Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, Wittes RE, Friedman MA. 在前列腺癌之治療中非荷爾蒙細胞毒性化學療法之再評估. J Clin Oncol 1985； 3： 827-41。

Eisenberger MA, Nelson WG. 有多少吾人可倚賴前列腺專一抗原之含量作為臨床試驗評估之終點？一個字為小心. J Nat Can Inst 1996； 88(12)： 779-81。

Eisenberger M, De Wit R, Berry W 等人，在患有荷爾蒙治療失效前列腺癌(HRPC)之病患中多謝他索(D) + 潑尼松與絲裂黃酮(MTZ) + P之多中心階段III比較. Proc Am Soc Clin Oncol 2004； 23： 摘要#4。

Hudes G, Nathan F, Khater C 等人，在轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌中96-小時培克里他索加上口服雌氮芥磷酸鹽之階段II試驗。J Clin Oncol 1997； 15： 3156-63。

Hussain M, Petrylak D, Fisher E, Tangen C, Crawford D. 關於荷爾蒙治療失效前列腺癌之多謝他索(紅豆杉帖里(Taxotere))與雌氮芥對絲裂黃酮與潑尼松：Southwest腫瘤學研究9916之科學基礎與設計。Semin Oncol 1999； 26 (5補充17)： 55-60。

Kelly W, Slovin S. 關於雄性荷爾蒙無關前列腺癌之化學療法：虛構或真實。Current Oncol Rep 2000； 2： 394-401。

Loehrer PJ, Einhorn LH. 順氯胺鉑。Ann Int Med 1984； 100： 704-13。

Merrin CE. 以順式-二氯胺鉑(II)治療生殖泌尿腫瘤：在250位病患中之經驗。Cancer Treat Rep 1979； 63： 1579-84。

Miller JJ, Ahmann FR, Drach GW, Emerson SS, Bottaccini MR. 於轉移性前列腺癌之荷爾蒙療法後血清前列腺專一抗原之臨床實用性。J Urol 1992； 147： 956-61。

Moore MR, B TM, deSimone P, Birch R, Irwin L. 在轉移性荷爾蒙抗藥性前列腺癌中每週順氯胺鉑之階段II評估：東南癌症研究組群試驗。Cancer Treat Rep 1986； 70： 541-2。

Petrylak DP, Macarthur R, O'Connor J 等人，在患有荷爾蒙治療失效前列腺癌之男性中多謝他索(紅豆杉帖里(Taxotere))與雌氮芥合併之階段I/II研究。Semin Oncol 1999； 26(5補充17)： 28-33。

Petrylak D, Tangen C, Hussain M 等人，SWOG 99-16：在患有雄性

荷爾蒙無關前列腺癌(AIPCA)之男性中多謝他索(D)/雌氮芥(E)對絲裂黃酮(M)/潑尼松(P)之隨機階段III試驗. Proc Am Soc Clin Oncol 2004 ; 23 : 摘要#3。

Pienta KJ, Redman B, Hussain M 等人, 在前列腺之荷爾蒙治療失效腺癌中口服雌氮芥與口服衣托糖苷之階段II評估. J Clin Oncol 1994 ; 12 : 2005-21。

Prestayko A, D'Aoust J, Issell B, Crooke S. 順氯胺鉑(順-二胺二氯基鉑II). Cancer Treat Rev 1979 ; 6 : 17-39。

Qazi R, Khandekar J-. 關於轉移性前列腺癌之順氯胺鉑階段II研究. Am J Oncol 1983 ; 6 : 203-5。

Raynaud 等人. 1996 Cancer Chemother Pharmacol 38 : 155-162。

Rossof AH, Talley RW, Stephens R 等人, 在已進展之生殖泌尿與婦科器官惡性病中順式氯基二胺鉑(II)之階段II評估: Southwest 腫瘤學研究. Cancer Treat Rep 1979 ; 63 : 1557-64。

Rozenzweig M, Von Hoff DD, Slavik M, Muggia FM. 順-二胺二氯基鉑(II)新穎抗癌藥物. Ann Int Med 1977 ; 86 : 803-12。

Soloway M, S B, Brady M 等人, 在對骨盆或腰與臀區域具有廣泛照射之患有已進展荷爾蒙治療失效前列腺癌之病患中雌氮芥磷酸鹽對單獨順氯胺鉑對雌氮芥磷酸鹽加上順氯胺鉑之比較. J Urol 1983 ; 129 : 56-61。

Sternberg C. 荷爾蒙治療失效轉移性前列腺癌. Ann Oncol 1992 ; 3(5) : 331-5。

Tannock IF, Osoba D, Stockler MR 等人, 關於徵狀荷爾蒙抗藥性前列腺癌之使用絲裂黃酮加上潑尼松或單獨潑尼松之化

學療法：具有姑息藥終點之加拿大隨機試驗。J Clin Oncol 1996； 14(6)： 1756-64。

Yagoda A. 在治療龜頭癌中使用順式-二氯二胺鉑(II)之階段II試驗。Cancer Treat Rep 1979 (I)； 63： 1565-72。

Yagoda A, Watson R, Natale R. 在患有前列腺癌而以順式-二氯二氯化鉑(II)治療之病患中回應標準之重要分析。Cancer 1979 (II)； 44： 1553-62。

Yagoda A, Petrylak DP. 關於已進展之荷爾蒙抗藥性前列腺癌之細胞毒性化學療法。Cancer 1993； 71 (補充)： 1098-109。

等效事物

熟諳此藝者將明瞭或能夠使用不超過例行實驗術，確定本文中所述本發明特殊具體實施例之許多等效事物。此種等效事物係意欲被下述請求項所涵蓋。

所有上文引述之參考資料與刊物均據此併入供參考。

展示 A. 得自 SPARC 試驗結果之公開揭示內容



新聞稿

供立即出版

**GPC Biotech 與 Pharmion 發表得自沙佐布雷頓樞紐階段3試驗
之正面結果與無進展存活期終點之成就**

- 與對照組比較，以沙佐布雷頓見及疾病進展危險上之40%降低
- 對於無進展存活期見及高度統計學上有意義之結果 ($p < 0.00001$)
- 預期在2006年底時提交美國管理當局，於2007年前半年在歐洲提出申請

Martinsried/Munich (德國), Waltham, Mass., Princeton, N.J. 及 Boulder, Colo., 2006年9月24日 - GPC Biotech AG (Frankfurt 證券交易所：GPC；TecDAX指數；NASDAQ：GPCB) 與 Pharmion 公司 (NASDAQ：PHRM) 今日發表關於雙盲隨機沙佐布雷頓階段3登記試驗，SPARC試驗(抵抗治療失效癌症之沙佐布雷頓與潑尼松)之結果。該試驗正在評估沙佐布雷頓加上潑尼松對安慰劑加上潑尼松，作為在950位患有荷爾蒙治療失效前列腺癌(HRPC)之病患中之第二線治療。研究數據証實使用所指定擬案之對數等級試驗，關於無進展存活期(PFS)之結果為高度統計學上有意義($p < 0.00001$)。在美國，為加速許

可，PFS 為提交之主要終點，而在歐洲，亦將充作市場銷售授權申請案(MAA)之主要基礎。

使用所指定擬案之危險比例，其係度量疾病進展之整體危險，接受沙佐布雷頓加上潑尼松之 SPARC 試驗中之病患，係具有疾病進展危險上之 40% 降低(危險比例為 0.6；95% 可信度間隔：0.5-0.7)，與接受潑尼松加上安慰劑之病患作比較。藉由以沙佐布雷頓治療之病患，在無進展存活期中所見及之改善，係隨著時間增加。在中間值(第 50 百分位數)下之無進展存活期，係証實在接受沙佐布雷頓加上潑尼松之病患(11 週)上之 13% 改善，與接受潑尼松加上安慰劑之病患(9.7 週)作比較。在第 75 百分位數下之無進展存活期係証實對於沙佐布雷頓分組中病患(36 週)對安慰劑分組中病患(19 週)之 89% 改善。於 6 個月時，在沙佐布雷頓分組中之 30% 病患尚未進展，與在對照分組中之 17% 病患作比較。於 12 個月時，接受沙佐布雷頓之 16% 病患尚未進展，與在對照分組中之 7% 病患作比較。所有此等分析均於意圖治療基礎下進行。

在沙佐布雷頓分組中 PFS 之改善，並不受先前化學療法之類型所影響；特定言之，對於已接受先前 Taxotere[®](多謝他索(docetaxel))之病患，以及接受其他類型化學療法治療之病患，係同樣地見及改善。所有疾病進展事件係由醫學腫瘤學家與放射學家之獨立專業人士調閱委員會裁定。絕大部份之進展事件係以放射學進展與疼痛進展為基礎。

根據 SPARC 試驗之獨立數據監測委員會之建議，尚未進

展之病患將繼續被治療，且所有病患將被追蹤關於整體存活期。隨著得自該試驗之大約一半病患仍然活著，該兩家公司目前預期在2007年秋季會有最後整體存活期結果，而非先前所傳達之2007年中期。

如預期，最常見之不利反應包括骨髓抑制(骨髓功能，譬如降低之血小板計數或降低之白血球計數)，與胃腸事件，譬如惡心、嘔吐及腹瀉。此等不利反應在嚴重性上大部份為溫和至中等。

GPC Biotech之執行長Bernd R. Seizinger醫藥博士表示"患有已進展之荷爾蒙治療失效前列腺癌之病患係迫切需要新穎治療選擇。吾人很興奮關於在吾人之階段3登記試驗中，藉由沙佐布雷頓所証實無進展存活期中之高度統計學上有意義之改善。重要的是，在無進展存活期上之差異係隨著時間增加，有利於沙佐布雷頓"。"以今日所發表之正面數據為基礎，吾人將儘可能快速地伴隨著FDA向前發展，具有於今年底前完成在美國申請沙佐布雷頓市場銷售許可之目標。"

Seizinger博士繼續表示："今日之結果對於GPC Biotech與吾人之夥伴確實為極好消息。吾人期待與Pharmion之現行生產關係，當其在歐洲進展沙佐布雷頓時。吾人高興的是，在吾人申請該化合物之專利權時，吾人與Spectrum醫藥共有關於沙佐布雷頓之美景，該化合物目前正變成有形資產"。

Pharmion公司之總裁及執行長Patrick J. Mahaffy表示"吾人相信此等結果係証實沙佐布雷頓可提供患有已發展前列腺癌

之男性之利益。此外，沙佐布雷頓之口服投藥係提供病患門診療法之方便性，及與其他癌症療法之較大服藥協調之可能性"。"Pharmion 仍然專注於準備其市場銷售授權申請案，吾人計劃於2007年前半年向歐洲管理當局提出申請。自從去年12月申請沙佐布雷頓之歐洲及其他國際權利之專利權起，吾人已與GPC Biotech密切地工作，並期待當吾人經過管理過程朝向商業化發展時，繼續吾人之合夥關係"。

SPARC 試驗為雙盲、隨機、安慰劑控制之多國階段3試驗，其係評估沙佐布雷頓加上潑尼松作為對患有HRPC病患之第二線化學療法治療。於四大洲，在十五個國家中，於超過200個臨床位置上有總共950位病患增加至此試驗中。該兩家公司計劃提出得自SPARC試驗之數據，供在即將來臨之主要醫學會議上發表。

GPC Biotech係意欲伴隨著美國食品藥物管理局(FDA)向前發展，具有於2006年底前完成運轉中新穎藥物申請案(NDA)之提交，以許可銷售沙佐布雷頓之目標。Pharmion公司係意欲於2007年前半年中向歐洲醫藥機構(EMEA)申請MAA。

關於前列腺癌

在美國與歐洲，前列腺癌為在男性中最常見之癌症。在美國，預期於2006年中有大約234,000位男性被診斷為患有該疾病，且預期超過27,000位男性會死於該疾病。在歐盟，預期超過200,000個新病例被診斷出，且預期每年超過60,000位病患死亡。由於前列腺癌之發生率係隨著年齡而增加，故預期整體人口之老化會進一步增加前列腺癌病患之數目。

大部份被診斷為患有前列腺癌之病患最初係接受手術或放射療法，且一部份此等病患係經治癒。惟對於許多其他病患，該疾病會復發。此時，復發疾病係以荷爾蒙療法治療，且大部份病患最初對此治療係充分回應。但是，腫瘤細胞最後會變成對荷爾蒙具抗藥性-或"荷爾蒙治療失效"-且腫瘤會再一次進展。化學療法正逐漸地被作為關於HRPC之有效第一線治療使用。但是，其並非治癒藥，且因此對於一旦已進展之病患而言，正產生對有效治療選擇之需求。

關於沙佐布雷頓

沙佐布雷頓，一種研究藥物，係為鉑族群化合物之一員。於過去二十年間，以鉑為基礎之藥物已變成現代化學療法治療之關鍵部份，且被用以治療極多種癌症。不像目前上市之鉑藥物，其全部均需要靜脈內投藥，沙佐布雷頓為口服生物可利用之化合物，且以病患可於家中服用之膠囊給予。

於2005年12月，GPC Biotech與Pharmion GmbH (Pharmion公司之完全持有子公司)簽署共同發展與專利所有權協議書，依此協議書，Pharmion係被授與沙佐布雷頓對歐洲及某些其他區域之唯一商業化權利。於2002年，GPC Biotech從Spectrum醫藥公司(NASDAQ: SPPI)獲得沙佐布雷頓之專利所有權。

關於沙佐布雷頓作為HRPC之第二線化學療法治療，GPC Biotech已向美國FDA提出NDA之運轉中提交之三區段之兩個，且期望於2006年底前完成此申請。Pharmion計劃於2007年前半年中，對歐洲申請MAA。此外，該兩家公司已對沙

佐布雷頓進行寬廣腫瘤學發展計劃，其包括評估此化合物與放射療法合併、與其他癌症療法合併及在各種其他癌症中之多種試驗。

預定之電話會議

個別電話會議對 GPC Biotech 係計劃在上午 8：00，而對 Pharmion 公司係在上午 8：30（兩者均為東岸時間），對於該會議參與者可經由現場網頁廣播收聽，可經過各公司網站 (www.pharmion.com, www.gpc-biotech.com) 或經由電話進入。詳細內容，包括撥入號碼，將提供於個別通知中。

關於 Pharmion

Pharmion 為一家生物醫藥公司，專注於在美國、歐洲及其他國際市場中取得、發展及商業化供治療血液學與腫瘤學病患之新發明產物。Pharmion 具有多種上市產品，包括世界上第一種被許可之表現型改變癌症藥物 Vidaza[®]，其為 DNA 脫甲基化劑。關於 Pharmion 之其他資訊，請上網查詢 Pharmion 之網站 (www.pharmion.com)。

關於 GPC Biotech

GPC Biotech AG 為一家發現與發展新穎抗癌藥物之生物醫藥公司。GPC Biotech 之領導產品候選者 - 沙佐布雷頓 - 已達成階段 3 登記試驗中之標的登記，作為在荷爾蒙治療失效前列腺癌中之第二線化學療法治療。美國 FDA 已對沙佐布雷頓授與快速通路名稱針對此適應徵，且 GPC Biotech 已開始關於此化合物之運轉中 NDA 提交程序。GPC Biotech 亦正在發展具有抵抗多種淋巴樣腫瘤之新穎作用機制之單株抗體，目前

處於階段1臨床發展中，並已進行藥物發展及發現計劃，此係運用其專門技術於激酶抑制劑中。GPC Biotech AG之總部係設於Martinsried/Munich（德國），且其完全持有之美國子公司係在Waltham, Massachusetts與Princeton, New Jersey之地點。關於其他資訊，請上網查詢GPC Biotech之網站 (www.gpc-biotech.com)。

此新聞稿含有前瞻性之聲明，其係表示GPC Biotech AG與Pharmion公司目前之管理信念與期望，包括關於SPARC試驗最上線結果之摘要聲明，與關於沙佐布雷頓潛在功效與安全作用形態之摘要聲明。此種聲明係以目前期望為基礎，且易遭受到危險與不確定性，其中許多係超過吾人控制之外，其可能會造成未來結果、表現或成就顯著地不同於藉由此種前瞻性聲明所表示或暗示之結果、表現或成就。實際結果可能大大地不同，依許多因素而定，且吾人警告投資人不要過度信賴被包含在此新聞稿中之前瞻性聲明。特定言之，不保證得自此新聞稿中所討論之臨床試驗之最上線結果將在完全分析該試驗之結果時被確認，且不保證關於沙佐布雷頓之安全性、功效或容許性之其他資訊可在進一步分析得自SPARC試驗之數據，或分析得自關於沙佐布雷頓之其他進行中臨床試驗之其他數據時被發現。再者，即使此等最上線結果係在完全分析該試驗時被確認，吾人也不能夠保證沙佐布雷頓會以適時方式被管理當局許可市場銷售，就是有也很有限，亦不能保證若上市則沙佐布雷頓將為一種成功之商品。關於可影響無論是Pharmion或GPC

Biotech 未來結果、表現及成就之重要因素之其他細節，吾人指示您至會計年度2005年12月31日止之GPC Biotech年報(格式20-F)，會計年度2005年12月31日止之Pharmion年報(格式10-K)，其格式10-Q之最近申報及其他向美國證券交易委員會提出之報告查閱。前瞻性聲明係僅於其發表當日陳述意見，且Pharmion與GPC Biotech皆不承擔更新此等前瞻性聲明之任何責任，即使新資訊變成可在未來取得。

於此新聞稿中所討論關於沙佐布雷頓之科學資訊係為初步與研究性。沙佐布雷頓尚未被美國之FDA、歐洲之EMEA或任何其他管理當局所許可，且關於其安全性或有效性，沒有任何結論可以或應被引用。只有該有關管理當局可決定沙佐布雷頓對於正被審查中之用途是否為安全且有效。

Taxotere[®] (多謝他索(docetaxel)) 為Aventis Pharma S.A.之註冊商標。

編輯者之註記：虛擬新聞工具箱係可用於自GPC Biotech網站之新聞與媒體區段下載

(http://www.gpc-biotech.com/en/news_media/virtual_press_kit/index.html)

或經由聯絡下文所列示GPC Biotech個人之一。

關於進一步資訊，請聯絡：

GPC Biotech AG

Martin Braendle

投資人關係與公司連絡部門董事

電話：+49 (0)89 8565-2693

ir@gpc-biotech.com

在美國：Laurie Doyle

投資人關係與公司連絡部門董事

電話：+1 781 890 9007 X267 或 +1 609 524 1000

us投資人 @gpc-biotech.com

Pharmion 公司

Breanna Burkart/Anna Sussman

投資人關係與公司連絡部門董事

電話：720.564.9150

ir@pharmion.com

GPC Biotech 之其他媒體聯絡人：

在歐洲：

Maitland Noonan Russo

Brian Hudspith

電話：+44 (0)20 7379 5151

bhudspith@maitland.co.uk

在美國：

Noonan Russo

David Schull

電話：+1 858 546-4810

david.schull@eurorscg.com

Pharmion 之其他媒體聯絡人：

在美國：

Manning Selvage & Lee

Kelly McKenna

電話：+1 415 293 2808

kelly.mckenna@mslpr.com

在歐洲：

ACH & Asociados

Almudena Aguado

電話：+34 (0)91 745 48 00

almudena.aguado@ach.es

展示B. 得自 SPARC 試驗結果之公開揭示內容II

新聞稿

供立即出版

沙佐布雷頓顯示在已進展之荷爾蒙治療失效前列腺癌

病患中會顯著地降低疾病進展之危險

- 關於無進展存活期改善之高度統計學上有意義之結果
- 無進展存活期結果一致，無關於先前化學療法治療，包括 Taxotere®
- 沙佐布雷頓係良好地被骨髓抑制所容許，其為最常發現之毒性
- 數據將於今日在 ASCO 前列腺癌討論會 (Orlando, Florida) 上提出
- GPC Biotech 電話會議預定為今日上午 9：00 (EST)
- Pharmion 投資人事務預定為今日下午 6：30 (EST)

Martinsried/Munich (德國), Waltham, Mass., Princeton, N.J. 及 Boulder, Colo., 2007 年 2 月 23 日 - GPC Biotech AG (Frankfurt 證券交易所：GPC；TecDAX 指數；NASDAQ：GPCB) 與 Pharmion 公司 (NASDAQ：PHRM) 今日宣告關於雙盲隨機沙佐布雷頓階段 3 登記試驗，SPARC 試驗(抵抗治療失效癌症之沙佐布雷頓與潑尼松)之最後無進展存活期(PFS)結果，將於今日在 ASCO 前列腺癌討論會 (Orlando, Florida) 上提出。該試驗係於未能通過先前化學療法之 950 位患有荷爾蒙治療失效前列腺癌 (HRPC) 之病患中，評估沙佐布雷頓加上潑尼松對安慰劑

加上潑尼松。所有被提出之PFS分析係在意圖治療基礎下進行。

研究數據係証實使用所指定擬案之對數分級試驗，沙佐布雷頓在此等病患中會顯著地降低疾病進展之危險。危險比例為0.6 (95% CI: 0.5-0.7, $p<0.00001$)，其最初係於2006年9月被報告，調整關於九種預指定之預後因素。使用較保存分析，其僅調整關於三個預指定之分層因素，危險比例為0.67 (95% CI: 0.57-0.77, $p=0.0000003$)。此等危險比例數目係相應於疾病進展相對危險上之降低，個別為40%與33%。兩種分析將於今日在Orlando中提出。

根據SPARC試驗之獨立數據監測委員會之建議，尚未進展之病患係繼續被治療，且所有病患將被追蹤關於整體存活期。預期整體存活期數據可於今年稍後取得。GPC Biotech最近完成對美國食品藥物管理局(FDA)關於沙佐布雷頓之新穎藥物申請案(NDA)提交。Pharmion預期會於2007年之第二季完成歐洲之市場銷售授權申請案(MAA)。

Daniel Petrylak, M.D.，哥倫比亞大學醫師與外科醫師學院之副教授，New York-Presbyterian醫院/哥倫比亞之生殖泌尿腫瘤學計劃之指導者，及SPARC試驗中之主要研究人員，表示："因目前對於患有荷爾蒙治療失效前列腺癌，而其疾病未能通過一種化學治療服用法之病患沒有經許可之療法，故沙佐布雷頓具有尋求解決未達到醫療需求之承載區域之可能性。今日本人正提出之數據，係証實無進展存活期之統計學上有意義結果，有利於以沙佐布雷頓治療之病患。此等

結果為一致，不管先前化學療法治療是什麼，包括 Taxotere[®]。

所有疾病進展事件係由醫療腫瘤學家與放射學家之獨立專業人士調閱委員會裁定。絕大部份進展事件係以放射學進展與疼痛進展為基礎。與骨質轉移有關聯之疼痛係為在患有轉移性 HRPC 病患中之主要發病原因。於前列腺專一抗原 (PSA) 上之增加，並非進展終點之一部份。於中間值下之 PFS 在接受沙佐布雷頓加上潑尼松之病患 (11.1 週) 中，與接受潑尼松加上安慰劑之病患 (9.7 週) 比較，証實 14% 改善。在 PFS 中經由以沙佐布雷頓治療之病患所見及之改善，係隨著時間增加。在第 75 百分位數下之 PFS，關於沙佐布雷頓分組中之病患 (34.6 週) 對安慰劑分組中之病患 (19.1 週)，顯示 81% 改善。於六個月下，在沙佐布雷頓分組中之 30% 病患尚未進展，與對照分組中之 17% 病患比較。於十二個月下，接受沙佐布雷頓之 16% 病患尚未進展，與對照分組中之 7% 病患比較。

中間值循環數對沙佐布雷頓為四，相較於對照組為二。以沙佐布雷頓治療病患之接近 40% 係接受五個或更多個治療循環，相較於對照分組中之大約 20% 病患。

於 PFS 中，在沙佐布雷頓分組中之改善並不受先前化學療法之類型所影響；重要的是，此改善係類似已接受先前 Taxotere[®] (多謝他索) 之病患，以及接受其他類型化學療法治療者。在此試驗中，五十一百分比之病患係於先前以紅豆杉帖里 (taxotere) 治療。在 SPARC 試驗中，對於先前以紅豆杉帖里治療病患之危險比例為 0.67 (95% CI: 0.54-0.83; P=0.0006，

對預指定之分層因素作調整)，因此於數字上相當於全體研究個體群。

安全性發現係與涉及沙佐布雷頓之先前臨床研究一致。所報告之不利反應，在嚴重性上大部份為溫和至中等。最常見之不利反應包括骨髓抑制(骨髓功能)：在沙佐布雷頓分組中，二十一百分比之病患歷經等級3或4血小板減少症；14百分比具有白血球減少症，及21百分比具有嗜中性白血球減少症。在沙佐布雷頓分組中，八百分比之病患歷經等級3或4胃腸毒性，包括惡心、嘔吐、腹瀉及便秘。在沙佐布雷頓分組中，五百分比或較少之病患歷經等級3或4疲勞，等級3或4感染，及肺/呼吸道等級3或4毒性。

GPC Biotech之執行長Bernd R. Seizinger醫藥博士表示"吾人很高興今日能自沙佐布雷頓SPARC階段3試驗提出強力詳細結果"。"向前發展，吾人計劃與FDA密切地一起工作，關於吾人申請沙佐布雷頓在美國之市場銷售許可。吾人亦正持續積極地在美國建立吾人之市場與銷售組織，以準備今年稍後沙佐布雷頓之潛在起飛"。

Pharmion公司之總裁及執行長Patrick J. Mahaffy表示"吾人已非常欣喜於前列腺癌治療團體對SPARC數據之回應，且相信沙佐布雷頓將對具有HRPC之男性變成一種極重要之治療選擇"。"吾人目前正準備吾人管理提交，且預期於第二季結束時，在歐盟申請關於沙佐布雷頓之市場銷售授權申請案"。

SPARC試驗為雙盲、隨機、安慰劑控制之多國階段3試

驗，評估沙佐布雷頓加上潑尼松作為對患有HRPC病患之第二線化學療法治療。於四大洲，在十六個國家中，於大約170個臨床位置上，有總共950病患增加至此試驗中。除了今日所提出之結果以外，該兩家公司預期得自SPARC試驗之更多數據，將在未來即將來臨之主要醫學會議上提出。

GPC Biotech 與 Pharmion 投資者事務

GPC Biotech 將於今日舉行電話會議，在上午9:00 EST/15:00 CET，對於該會議，參與者可經由現場網頁廣播收聽，可經過公司網站 (www.gpc-biotech.com) 或經由電話進入。Daniel Petrylak 博士除了公司管理以外，將參與該電話會議。該電話之撥入號碼如下：

來自歐洲之參與者： 0049 (0)69 2222 2246 或
0044 (0)20 7138 0835

來自美國之參與者： 1-718-354-1172

Pharmion 將在今日舉行投資者事務，於下午6:30 EST，在 Gaylord Palms 渡假村與會議中心之 Emerald 4 (Orlando, Florida)。未能出席者，該事務可經由電傳會議進入，且為現場網頁廣播，在吾人之網站 www.pharmion.com 上。對於美國參與者之撥入號碼為 1.800.901.5231，而對於國際參與者為 1.617.786.2961。通關密碼為 84420838。公司管理將簡略地審視今日之數據，然後歐洲醫師小組將討論其關於沙佐布雷頓之臨床經驗，及其在歐洲，於HRPC治療上之潛在角色。

【圖式簡單說明】

圖 1

沙佐布雷頓 (JM216) 之舉例新陳代謝產物，描繪 JM118、JM383、JM518、JM559 及 JM149 (取自 Raynaud 等人, 1996 Cancer Chemother. Pharmacol. 38: 155-162)。

圖 2

"SPARC" 試驗 (抵抗治療失效癌症之沙佐布雷頓與潑尼松) 之研究綱要

圖 3

展現沙佐布雷頓且併用潑尼松在具有先前化學療法治療之病患中抵抗轉移性荷爾蒙抗藥性前列腺癌之顯著功效之數據表示圖。對於 ITT 個體群之無進展存活期 (如由 IRC 所裁定者) 之 Kaplan Meier 圖 - SPARC 研究：沙佐布雷頓 (加上潑尼松) 分組，與安慰劑 (加上潑尼松) 分組作比較。

圖 4

人口統計學與疾病特徵 - SPARC 研究。

圖 5

對於已接受先前多謝他索之 ITT 個體群子集之無進展存活期 (如由 IRC 所裁定者) 之 Kaplan Meier 圖 - SPARC 研究：沙佐布雷頓 (加上潑尼松) 分組，與安慰劑 (加上潑尼松) 分組作比較。

圖 6

在各種預後子集中，對於 PFS (與 95% 可信度間隔) 之危險比例 - SPARC 研究：沙佐布雷頓 (加上潑尼松) 分組，與安慰

劑(加上潑尼松)分組作比較。在所示之圖中，經估計之危險比例係藉由圓圈描繪，而關於危險比例之95%可信度間隔係藉由水平線。

圖 7

(a)對於在基線下具有疾病相關疼痛(PPI評分1-5)之ITT個體群子集之無進展存活期(如由IRC所裁定者)之Kaplan Meier圖 - SPARC研究：沙佐布雷頓(加上潑尼松)分組，與安慰劑(加上潑尼松)分組作比較；(b)對於在基線下為無徵狀(PPI評分0)之ITT個體群子集之無進展存活期(如由IRC所裁定者)之Kaplan Meier圖 - SPARC研究：沙佐布雷頓(加上潑尼松)分組，與安慰劑(加上潑尼松)分組作比較。

圖 8

(a)等級3/4血液學毒性；(b)等級3/4非血液學毒性。

圖 9

病患在SPARC試驗中之治療循環數。

圖 10

對於意圖治療個體群之至疼痛進展時間之分析。

展示 A

得自SPARC試驗結果之公開揭示內容。

展示 B

得自SPARC試驗結果之公開揭示內容II。

五、中文發明摘要：

本發明係關於使用沙佐布雷頓(satraplatin)之方法，包含沙佐布雷頓之包裝醫藥產物，及使用沙佐布雷頓以製備醫藥組合物，供轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌之第2線治療。

六、英文發明摘要：

The instant invention relates to methods using satraplatin, packaged-pharmaceutical-products that include satraplatin and uses of satraplatin to prepare pharmaceutical compositions for the 2nd line treatment of metastatic hormone refractory prostate cancer.

十、申請專利範圍：

1. 一種包裝醫藥產物，其包含一種含有沙佐布雷頓之醫藥組合物，其中該包裝醫藥產物進一步包含說明書，以進行對患有轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌之個體投予治療上有效量之被包含在該醫藥組合物中之沙佐布雷頓，其中該說明書進一步包含：
 - (a) 說明書，以對使用關於轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌之先前化學療法治療之個體，進行該沙佐布雷頓之投藥；與
 - (b) 說明書，以進行該沙佐布雷頓之投藥，且併用皮質類固醇之投藥。
2. 如請求項1之包裝醫藥產物，其進一步包含一種含有皮質類固醇之第二種醫藥組合物。
3. 一種沙佐布雷頓於製備包含沙佐布雷頓之醫藥組合物上之用途，該醫藥組合物係用於對患有轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌之個體投予治療上有效量之沙佐布雷頓，其中：
 - (a) 該個體係以關於轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌之先前化學療法治療；與
 - (b) 該個體係被投予皮質類固醇，且併用該沙佐布雷頓之投藥。
4. 如請求項1至3中任一項之包裝醫藥產物或用途，其中該個體具有對荷爾蒙療法未回應之前列腺病期D2腺癌之診斷。

5. 如請求項1至4中任一項之包裝醫藥產物或用途，其中該個體已未能以該先前化學療法治療。
6. 如請求項1至4中任一項之包裝醫藥產物或用途，其中該個體已自該先前化學療法採取化學療法假期。
7. 如請求項1至6中任一項之包裝醫藥產物或用途，其中該化學療法為細胞毒性化學治療服用法。
8. 如請求項1至4中任一項之包裝醫藥產物或用途，其中該個體已在關於轉移性荷爾蒙治療失效前列腺癌之一種先前細胞毒性化學治療服用法之最少兩個過程後，遭遇到疾病進展或PSA進展。
9. 如請求項7之包裝醫藥產物或用途，其中該化學療法係使用一種化合物，選自絲裂黃酮、長春花鹼、雌氮芥及紫杉烷。
10. 如請求項8之包裝醫藥產物或用途，其中該細胞毒性化學治療服用法係使用一種化合物，選自絲裂黃酮、長春花鹼、雌氮芥及紫杉烷。
11. 如請求項9或10之包裝醫藥產物或用途，其中該化學療法或細胞毒性化學治療服用法係使用紫杉烷。
12. 如請求項11之包裝醫藥產物或用途，其中該紫杉烷為培克里他索或多謝他索。
13. 如請求項12之包裝醫藥產物或用途，其中該紫杉烷為多謝他索。
14. 如請求項1至13中任一項之包裝醫藥產物或用途，其中該個體係在每天約30毫克/平方米與約140毫克/平方米間之

劑量下，以經口方式投予沙佐布雷頓，歷經3與7天之間。

15. 如請求項14之包裝醫藥產物或用途，其中該個體係在每天約40毫克/平方米與約100毫克/平方米間之劑量下，以經口方式投予沙佐布雷頓，歷經3與7天之間。

16. 如請求項15之包裝醫藥產物或用途，其中該個體係在每天約50毫克/平方米與約90毫克/平方米間之劑量下，以經口方式投予沙佐布雷頓，歷經3與7天之間。

17. 如請求項14之包裝醫藥產物或用途，其中該個體係在每天約40毫克/平方米之劑量下，以經口方式投予沙佐布雷頓，歷經3與7天之間。

18. 如請求項15之包裝醫藥產物或用途，其中該個體係在每天約60毫克/平方米之劑量下，以經口方式投予沙佐布雷頓，歷經3與7天之間。

19. 如請求項16之包裝醫藥產物或用途，其中該個體係在每天約80毫克/平方米之劑量下，以經口方式投予沙佐布雷頓，歷經3與7天之間。

20. 如請求項1至19中任一項之包裝醫藥產物或用途，其中該個體係每日投予沙佐布雷頓，歷經約五個連續天，其中循環係約每35天重複。

21. 如請求項1至20中任一項之包裝醫藥產物或用途，其中在該沙佐布雷頓投藥之前至少約一小時，及之後至少約2小時，該個體未服用食物。

22. 如請求項1至21中任一項之包裝醫藥產物或用途，其中該沙佐布雷頓之投藥係對空腹時之個體。

23. 如請求項 1 至 22 中任一項之包裝醫藥產物或用途，其中該個體係以每天兩次在 2 毫克與 10 毫克間之量，以經口方式投予皮質類固醇。
24. 如請求項 23 之包裝醫藥產物或用途，其中該個體係在 5 毫克之量下，每天兩次，以經口方式投予皮質類固醇。
25. 如請求項 14 至 24 中任一項之包裝醫藥產物或用途，其中該個體係在以經口方式投予沙佐布雷頓之前約一小時，及在以經口方式投予沙佐布雷頓之後約八小時，以經口方式投予皮質類固醇。
26. 如請求項 24 之包裝醫藥產物或用途，其中該個體係在當未投予沙佐布雷頓時之循環天數下，於早晨與夜晚投予皮質類固醇。
27. 如請求項 1 至 26 中任一項之包裝醫藥產物或用途，其中該個體係在與該沙佐布雷頓之投藥同一天，進一步投予止吐劑。
28. 如請求項 27 之包裝醫藥產物或用途，其中該止吐劑係在以經口方式投予沙佐布雷頓之前約一小時，及在以經口方式投予沙佐布雷頓之後約八小時投予。
29. 如請求項 27 或 28 之包裝醫藥產物或用途，其中該止吐劑為 5-HT3 阻斷劑或抑制劑。
30. 如請求項 29 之包裝醫藥產物或用途，其中該 5-HT3 阻斷劑或抑制劑為葛來尼西從 (granisetron)。
31. 如請求項 30 之包裝醫藥產物或用途，其中該葛來尼西從係以在 0.2 毫克與 5 毫克間之量，以經口方式投予。

32. 如請求項31之包裝醫藥產物或用途，其中該葛來尼西從係以1毫克之量，以經口方式投予。
33. 如請求項1及4至13中任一項之包裝醫藥產物，其中被包含在該包裝醫藥產物中之說明書係包括進行以下步驟之說明書：
- (a) 對該個體，在第1至5天之每一天，以經口方式投予皮質類固醇(5毫克)與止吐劑(1毫克)，接著於約1小時後，在約80毫克/平方米之劑量下，以經口方式投予沙佐布雷頓，接著於約8小時後，以經口方式投予皮質類固醇(5毫克)與止吐劑(1毫克)；
 - (b) 對該個體，在第6至35天之每一天，於早晨與夜晚每日兩次投予皮質類固醇(5毫克)；及
 - (c) 重複(a)與(b)至少一次。
34. 如請求項2及4至13中任一項之用途，其中：
- (a) 對該個體，在第1至5天之每一天，以經口方式投予皮質類固醇(5毫克)與止吐劑(1毫克)，接著於約1小時後，在約80毫克/平方米之劑量下，以經口方式投予沙佐布雷頓，接著於約8小時後，以經口方式投予皮質類固醇(5毫克)與止吐劑(1毫克)；
 - (b) 對該個體，在第6至35天之每一天，於早晨與夜晚每日兩次投予皮質類固醇(5毫克)；及
 - (c) 重複(a)與(b)至少一次。
35. 如請求項33或34之包裝醫藥產物或用途，其中該沙佐布雷頓之投藥係對空腹時之個體。

- 36.如請求項1至35中任一項之包裝醫藥產物或用途，其中該沙佐布雷頓之投藥會造成至疾病進展時間之伸長。
- 37.如請求項1至35中任一項之包裝醫藥產物或用途，其中該沙佐布雷頓之投藥會造成無進展存活期之伸長。
- 38.如請求項1至35中任一項之包裝醫藥產物或用途，其中該沙佐布雷頓之投藥會造成整體存活期之伸長。
- 39.如請求項1至38中任一項之包裝醫藥產物或用途，其中該皮質類固醇為潑尼松。

十一、圖式：

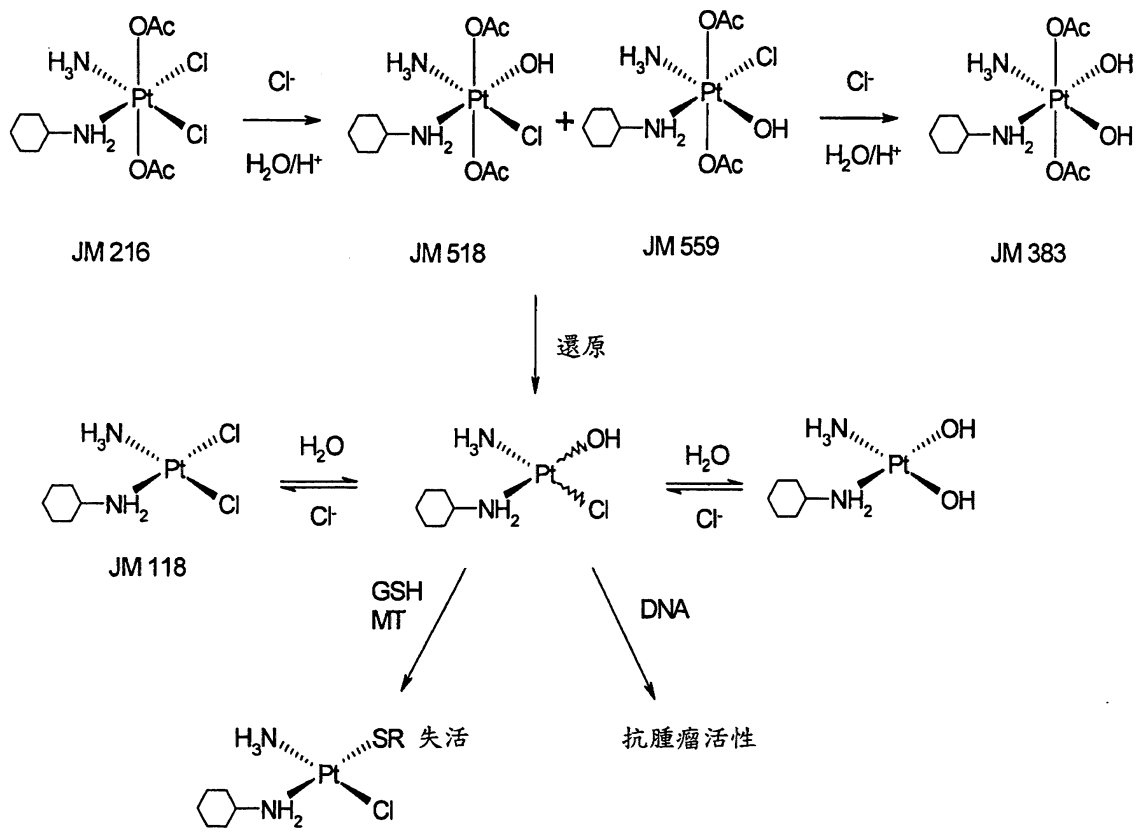


圖 1. 沙佐布雷頓 (JM216) 及其新陳代謝產物

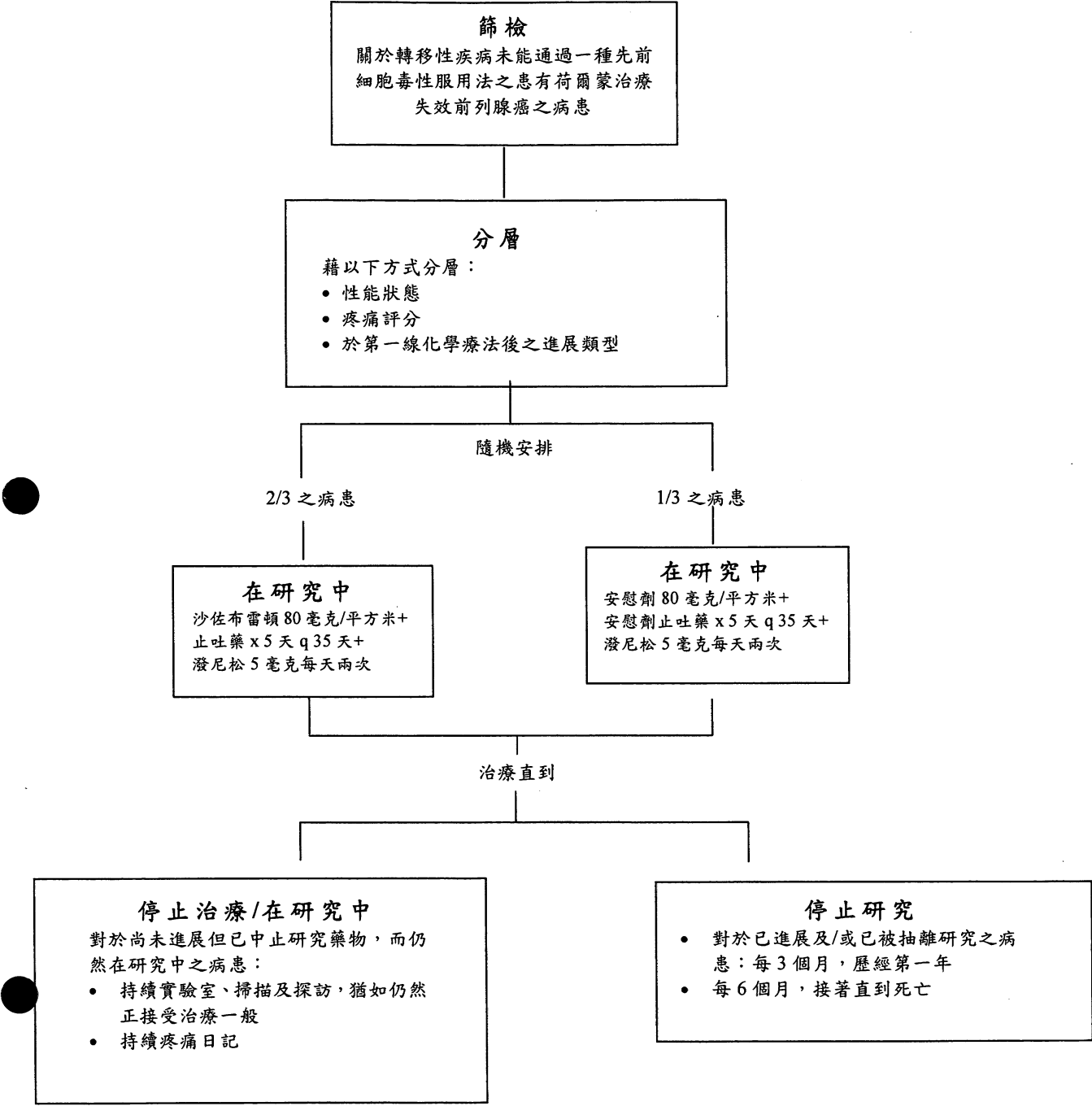


圖 2. SPARC 試驗之綱要

註：在隔離中之 PSA 進展不被認為是中止研究治療之原因。

主要終點：至腫瘤進展之時間(TTP)與無進展存活期(PFS)

次要終點：至疼痛進展之時間與整體存活期

圖3 展現沙佐布雷頓且併用潑尼松在具有先前化學療法治療之病患中治療轉移性荷爾蒙抗藥性前列腺癌之顯著功效之數據表示圖

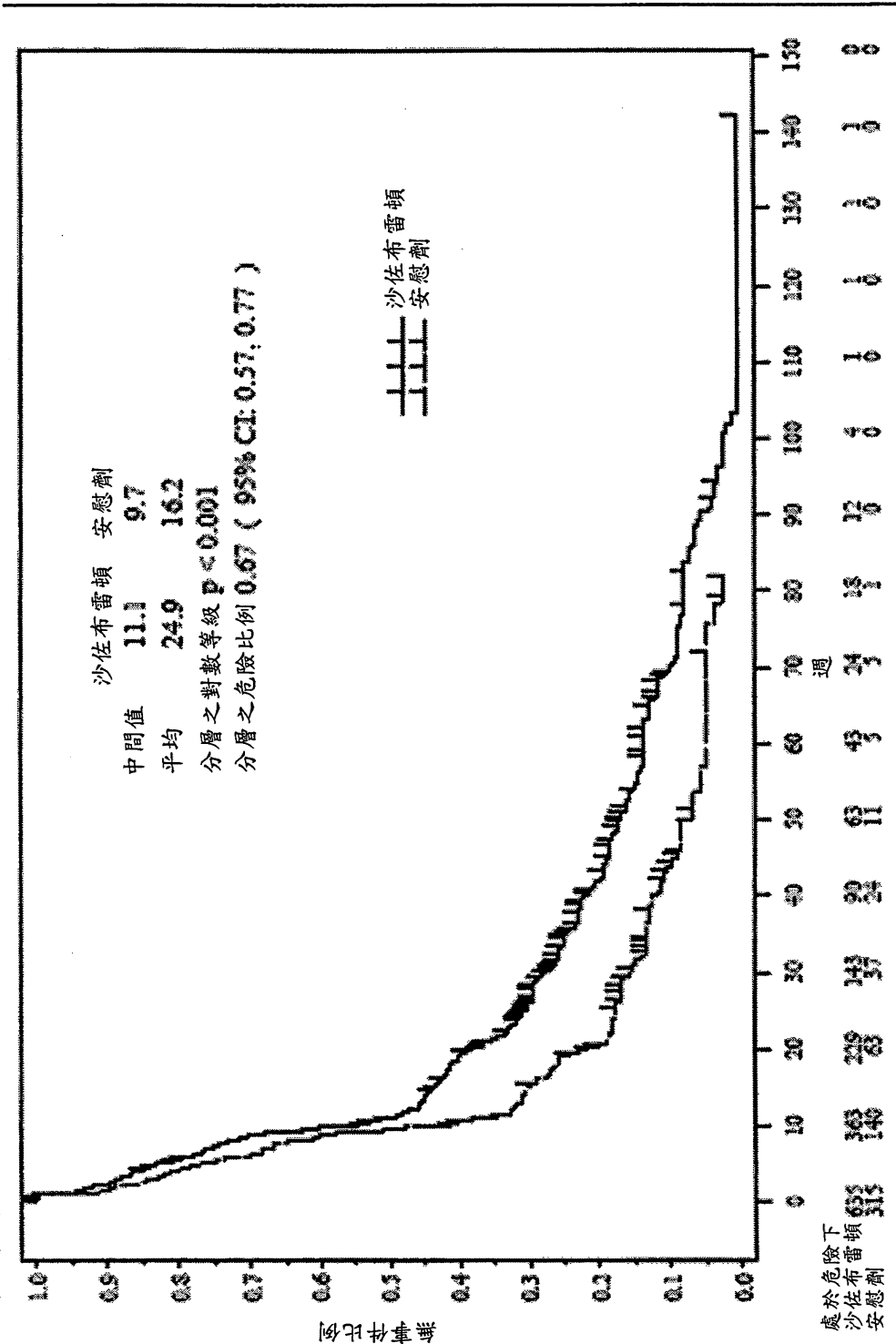


圖 4. 人口統計學與疾病特徵 - SPARC 研究

	沙佐布雷頓分組 n=635	安慰劑分組 n=315
年齡(歲) 中間值 範圍	70 42-88	68.0 45-95
PS (性能狀態 - ECOG) 0-1 >2	89.8% 10.2%	89.8% 10.2%
疼痛指數 0 1-5	36.8% 63.2%	33.8% 66.2%
登錄時之進展 腫瘤 只有 PSA	61.7% 38.3%	61.9% 38.1%
先前化學療法 多謝他索 培克里他索 絲裂黃酮 其他	51.5% 2.7% 20.2% 25.6%	50.8% 2.9% 20.3% 26.0%
雙膦酸鹽	30.7%	27.3%

圖 5. 對於已接受先前多謝他索之 ITT 個體群子集之無進展存活期 (如由 IRC 所裁定者) 之 Kaplan Meier 圖 - SPARC 研究：沙佐布雷頓 (加上潑尼松) 分組，與安慰劑 (加上潑尼松) 分組比較

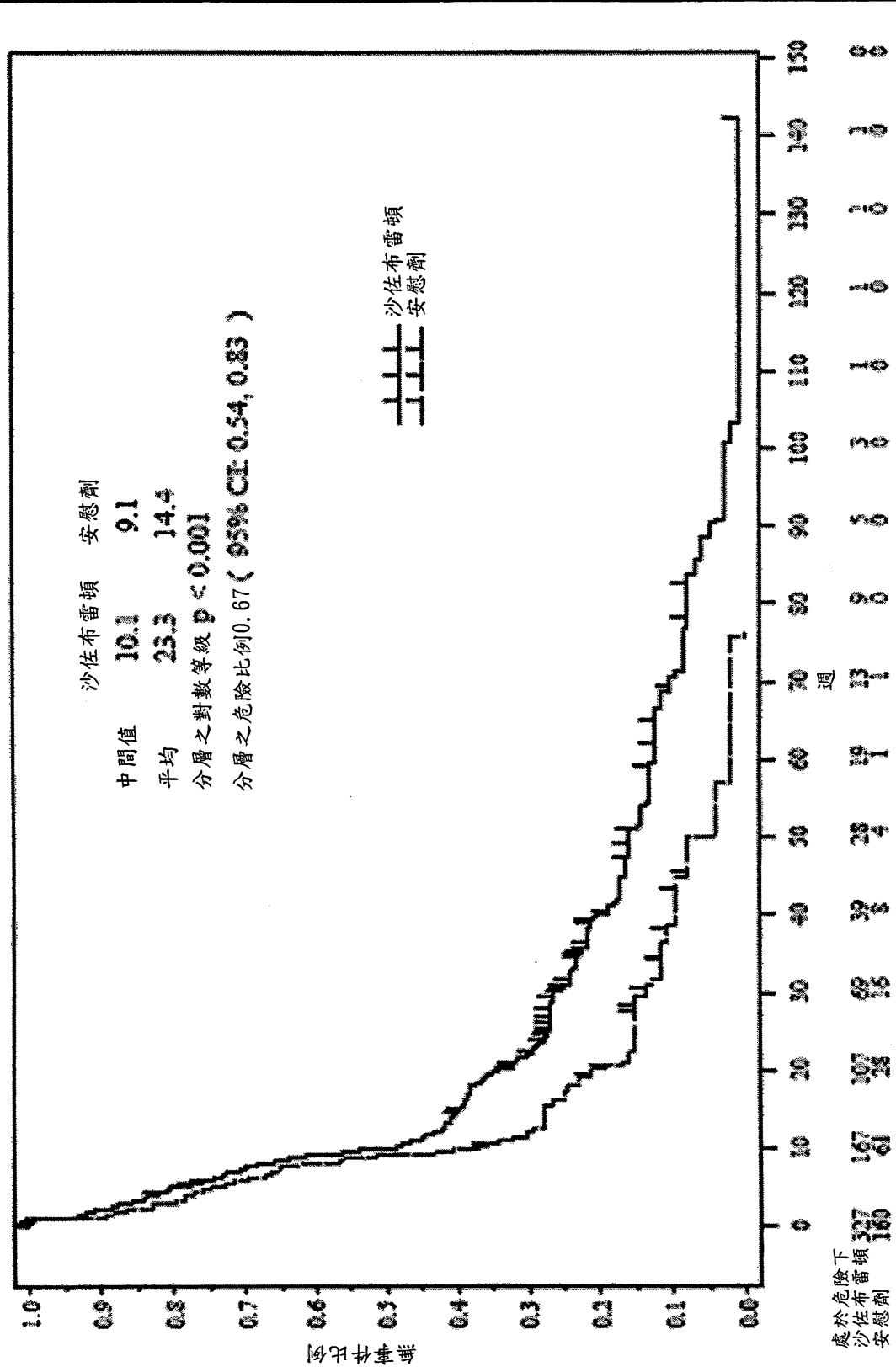


圖 6. 在各種預後子集中，對於PFS（與95%可信度間隔）之危險比例 - SPARC研究：沙佐布雷頓（加上潑尼松）分組，與安慰劑（加上潑尼松）分組作比較。在下文圖形中，經估計之危險比例係藉由圓圈描繪，而關於危險比例之95%可信度間隔係藉由水平線。

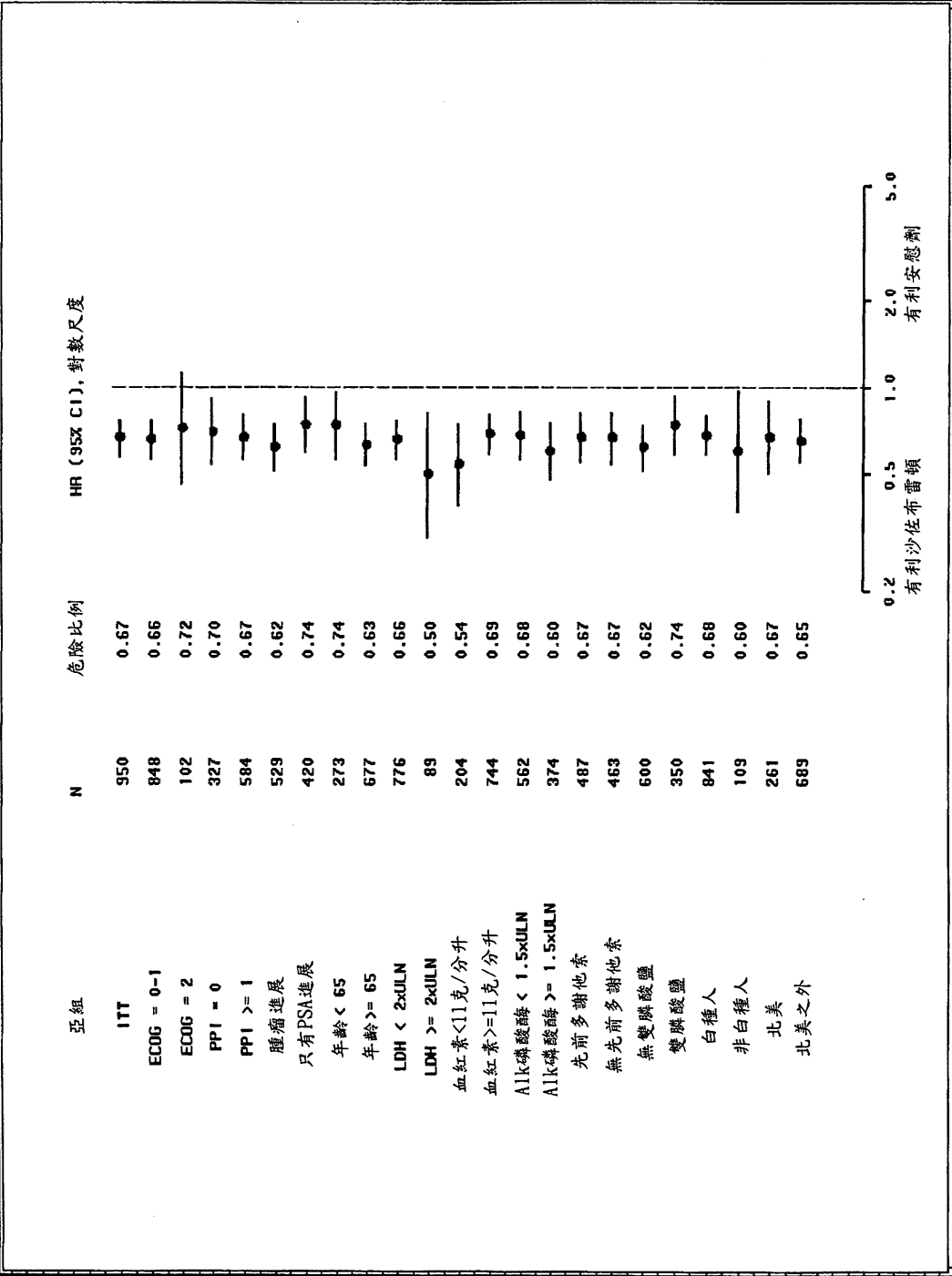


圖 7a. 對於在基線下具有疾病相關疼痛 (PPI 評分 1-5) 之 ITT 個體群子集之無進展存活期 (如由 IRC 所裁定者) 之 Kaplan Meier 圖 - SPARC 研究：沙佐布雷頓 (加上潑尼松) 分組，與安慰劑 (加上潑尼松) 分組作比較

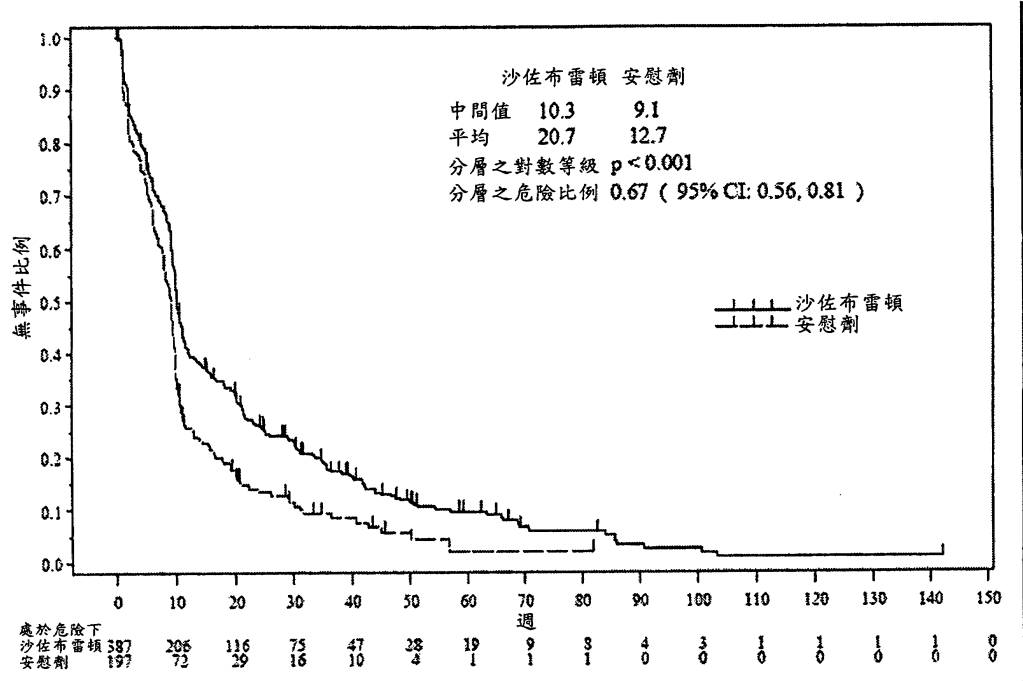


圖 7b. 對於在基線下為無徵狀 (PPI 評分 0) 之 ITT 個體群子集之無進展存活期 (如由 IRC 所裁定者) 之 Kaplan Meier 圖 - SPARC 研究：沙佐布雷頓 (加上潑尼松) 分組，與安慰劑 (加上潑尼松) 分組作比較

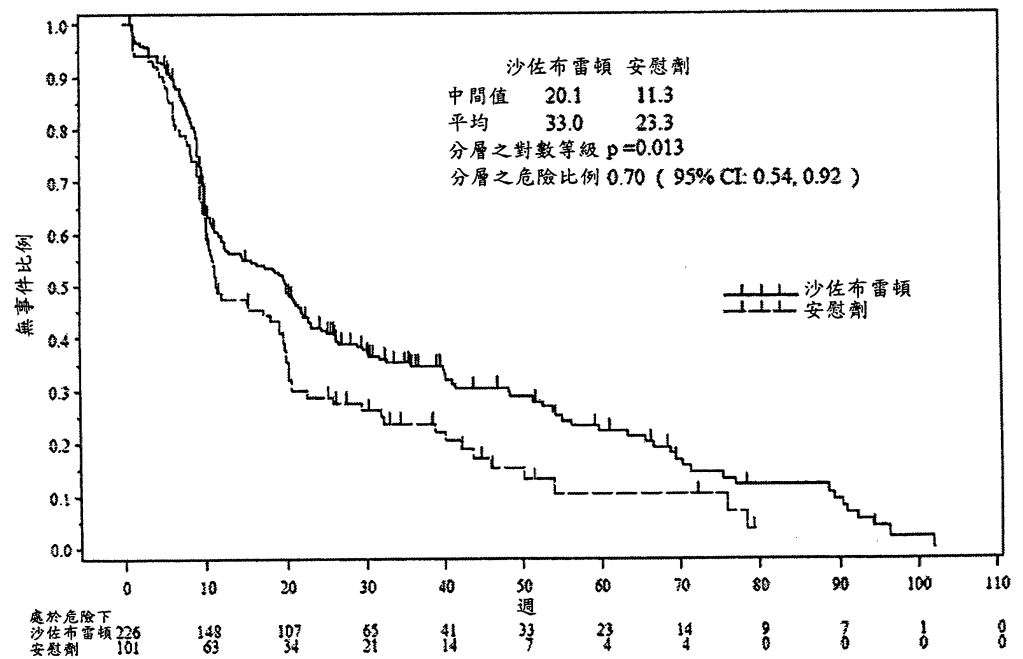


圖 8a. 等級 3/4 血液學毒性

	沙佐布雷頓 加上潑尼松 (n=635)	安慰劑加上 潑尼松 (n=315)	P-值
白血球	13.70%	0.60%	<0.001
嗜中性白血球	21.10%	0.60%	<0.001
血小板	21.10%	1.30%	<0.001
血紅素	9.40%	3.20%	<0.001

圖 8b. 等級 3/4 非血液學毒性

	沙佐布雷頓 加上潑尼松 (n=635)	安慰劑加上 潑尼松 (n=315)	P-值
膽紅素	0.50%	0.00%	ns
血清肌酸酐	0.80%	0.30%	ns
惡心	1.30%	0.30%	ns
嘔吐	1.60%	0.00%	0.036
腹瀉	2.10%	0.00%	0.007
便秘	2.10%	1.00%	ns
疲勞/無力	4.90%	2.60%	ns
感染偶發事件	4.00%	1.00%	0.008
神經病	0.50%	0.30%	ns
DVT	1.60%	0.00%	0.036

圖 9. 病患在 SPARC 試驗中之治療循環數

治療循環	沙佐布雷頓加上 潑尼松	安慰劑加上 潑尼松
3+	59.7%	21.6%
5+	39.3%	12.0%
7+	21.9%	6.5%
9+	13.3%	2.0%
平均	4	2
範圍	1 至 28	1 至 16

圖 10. 對於意圖治療個體群之至疼痛進展時間之分析

分析	沙佐布雷頓加上潑尼松 (n=635)	安慰劑加上潑尼松 (n=315)	p-值
具有 PPI 1-5 之病患 / 具有可取得 PPI 評分之病患	387/613 (61.0%)	197/298 (66.0%)	
疼痛進展事件, n (%)	217 (34.2%)	130 (41.3%)	
增加癌症相關疼痛	114/217 (52.5%)	57/130 (43.8%)	
>25% 增加類阿片止痛劑使用	103/217 (47.5%)	73/130 (56.2%)	
平均	53.0 週	36.6 週	<0.001a
中間值	66.1 週	22.3 週	
HR (95% CI)	0.64 (0.51, 0.79)		<0.001b

HR：危險比例，CI：可信度間隔

a 對數等級試驗

b Cox 成比例危險模式

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (3) 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：

