



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201412345 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：102120630

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 06 月 11 日

(51)Int. Cl. : *A61K9/127 (2006.01)*

A61K31/4745(2006.01)

A61P1/18 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/06/13 美國

61/659,211

2013/03/14 美國

61/784,382

(71)申請人：莫里馬克藥廠(美國) MERRIMACK PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：拜耶維 艾里爾 BAYEVER, ELIEL (US)；丁德薩 奈威里特 DHINDSA, NAVREET

(IN)；菲索吉拉德 喬納森 FITZGERALD, JONATHAN BASIL (AU)；萊文斯

彼得 LAIVINS, PETER (US)；摩優 維克多 MOYO, VICTOR (ZW)；尼伊基扎

克雷特 NIYIKIZA, CLET (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：7 共 84 頁

(54)名稱

使用包含微脂體伊立替康 (irinotecan) 的組合療法治療胰臟癌的方法

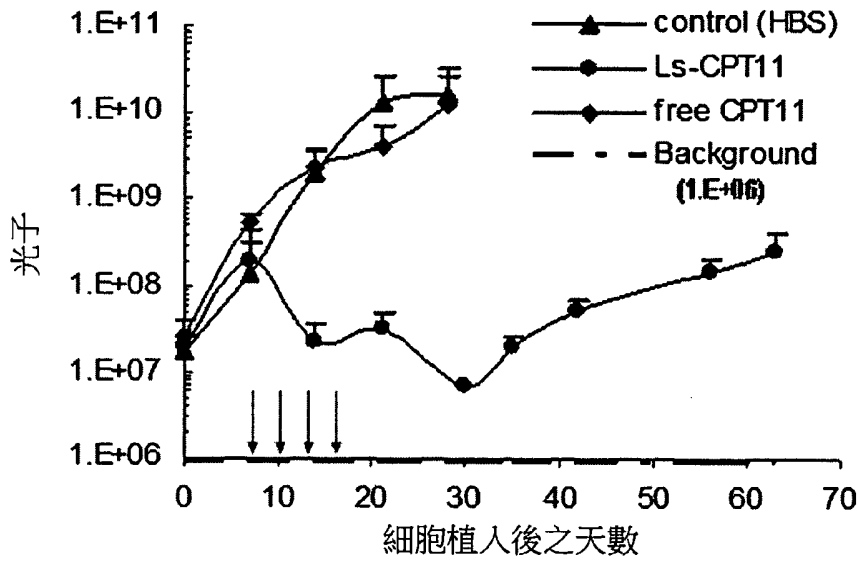
METHODS FOR TREATING PANCREATIC CANCER USING COMBINATION THERAPIES

COMPRISING LIPOSOMAL IRINOTECAN

(57)摘要

提供了治療患者胰臟癌的方法，其藉由單獨施用微脂體伊立替康(MM-398)或與其他治療藥劑組合。在一實施例中，該微脂體伊立替康(MM-398)係與 5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸共同投藥。

在表現螢光酵素的原位胰臟腫瘤(L3.6pl)模型中之
MM-398 (Ls-CPT11)活性



第 1 圖



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201412345 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：102120630

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 06 月 11 日

(51)Int. Cl. : *A61K9/127 (2006.01)*

A61K31/4745(2006.01)

A61P1/18 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/06/13 美國

61/659,211

2013/03/14 美國

61/784,382

(71)申請人：莫里馬克藥廠(美國) MERRIMACK PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：拜耶維 艾里爾 BAYEVER, ELIEL (US)；丁德薩 奈威里特 DHINDSA, NAVREET

(IN)；菲索吉拉德 喬納森 FITZGERALD, JONATHAN BASIL (AU)；萊文斯

彼得 LAIVINS, PETER (US)；摩優 維克多 MOYO, VICTOR (ZW)；尼伊基扎

克雷特 NIYIKIZA, CLET (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：7 共 84 頁

(54)名稱

使用包含微脂體伊立替康 (irinotecan) 的組合療法治療胰臟癌的方法

METHODS FOR TREATING PANCREATIC CANCER USING COMBINATION THERAPIES

COMPRISING LIPOSOMAL IRINOTECAN

(57)摘要

提供了治療患者胰臟癌的方法，其藉由單獨施用微脂體伊立替康(MM-398)或與其他治療藥劑組合。在一實施例中，該微脂體伊立替康(MM-398)係與 5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸共同投藥。

發明專利說明書

【發明名稱】

使用包含微脂體伊立替康(irinotecan)的組合療法治療胰臟癌的方法

METHODS FOR TREATING PANCREATIC CANCER USING
COMBINATION THERAPIES COMPRISING LIPOSOMAL
IRINOTECAN

【技術領域】

【0001】 提供了治療患者胰臟癌的方法，其藉由單獨施用微脂體伊立替康(MM-398)或與其他治療藥劑組合。在一實施例中，該微脂體伊立替康(MM-398)係與 5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸共同投藥。

【先前技術】

【0002】 儘管癌症治療有所改進，但仍存有進一步改進療法的迫切需要，以延長患者生命，同時維持其高品質的生活，特別是在經常會或變得會對目前的治療模式有抗藥性的晚期癌症的情況下，如胰臟癌。

【0003】 在過去的幾十年中，胰臟癌的發生率有了明顯增加。其現在在美國位居第四大癌症死因。胰臟癌的高死亡率是由於缺乏有效的治療方法，完全沒有可靠的持久療法。由於胰臟的位置，胰臟癌通常沒有被診斷出，直到有一個已變得大到足以產生全身

症狀的腫瘤。這一點，再加上缺少良好的篩檢工具與對危險因素的理解有限，導致患者在診斷的時候通常具有重病，經常是晚期的轉移性疾病。轉移性胰臟癌具有極差的預後，幾乎一致是致命的，其 5 年總體生存率不到 4%。

【0004】 已顯示出使用一或多種 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)及健擇他濱(gemcitabine)的化學治療會延長胰臟癌的生存率。包含醛葉酸(甲醯四氫葉酸或左旋甲醯四氫葉酸)、5-氟尿嘧啶及伊立替康(FOLFIRI)的結合治療，包含醛葉酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康及奧賽力鉑(FOLFIRINOX)的組合治療，或者較不常見之包含醛葉酸、5-氟尿嘧啶及奧賽力鉑(FOLFIRINOX)的組合治療，也被用來治療一些胰臟癌。伊立替康為 7-乙基-10-[4-(1-六氫吡啶基)-1-六氫吡啶基]羰氧基喜樹鹼，其 IUPAC 名稱為(S)-4,11-二乙基-3,4,12,14-四氫-4-羥基-3,14-二酮基-1H-哌喃并[3',4':6,7]-吡啶并[1,2-b]喹啉-9-基-[1,4'-聯六氫吡啶]-1'-羧酸鹽。伊立替康是拓撲異構酶 I 抑制劑類的藥物的一員，且是一種天然存在的生物鹼(喜樹鹼)的半合成及水溶性類似物。也被稱為 CPT-11，伊立替康是目前市場上銷售配製成的 Camptosar[®]水溶液(伊立替康鹽酸鹽注射液)。諸如伊立替康之拓撲異構酶 I 抑制劑用於通過抑制 DNA 解旋而阻止未受控制的細胞生長，藉以防止 DNA 複製。

【0005】 伊立替康的藥理學是複雜的，具有涉及藥物活化、去活化及排除的廣泛代謝轉換。伊立替康是一種前驅藥物，其由非特異性的羧酯酶轉換為一更有 100-1000 倍活性的代謝物，SN-38。SN-38 並不會被 P-糖蛋白所認得，P-糖蛋白通過將特定藥物輸送出細胞而在獲得性的抗藥性中扮演了一重要角色，故伊立替康可能

在對其它標準化學治療有抗藥性的腫瘤中有活性。在體內，SN-38是經由葡萄糖苷酸化而被清除，這已描述了其主要的藥物遺傳學變異，且經由膽汁排泄而被清除。這些藥物特性有助於在臨床觀察伊立替康的療效及毒性上的顯著非均勻性。伊立替康鹽酸鹽注射液在美國被核准用於轉移性結腸癌或腎癌的治療，也用於治療結腸直腸癌、胃癌、肺癌、子宮頸癌及卵巢癌。

【0006】 有幾個核准的晚期或轉移性胰臟癌的治療選擇方案，特別是對於那些外分泌來源者。單一藥劑的健擇他濱(gemcitabine)是目前晚期及轉移性胰腺癌之一線治療照護標準。在臨床試驗中，單一藥劑的健擇他濱一致表現出延長存活期中位數為5到6個月，及1年生存率約20%。單一藥劑的健擇他濱也被核准作為二線治療，用於先前治療過但不再對5-氟尿嘧啶有反應的患者上，整體延長存活期中位數為3.9個月。

【0007】 根據胰臟癌生物學已知者，已評估了多種標靶藥物，但只有厄洛替尼(erlotinib)，一種表皮生長因子受體(EGFR)的蛋白質酪胺酸激酶抑制劑，已被核准用於晚期胰臟癌的一線使用，且核准僅用於與健擇他濱組合使用。厄洛替尼與健擇他濱的共同投藥導致一個統計學上有意義的存活效益，以及與只有健擇他濱時相比下的存活期中位數（6.4個月對5.9個月）及1年生存率（24%對17%）的改善。評估其它標靶藥物的臨床試驗，包含測試抗體貝發西馬伯(bevacizumab)及些圖西馬伯(cetuximab)之研究，其結果令人失望為否定的。因此，對於胰臟癌當前療法的改進及有效替代方案有迫切的需要。所揭露的發明解決了這種需求，並提供了其它效益。

【發明內容】

【0008】 本發明提供了治療患者（即人類患者）的胰臟癌之方法，包括對患者單獨投與微脂體伊立替康（例如伊立替康蔗糖八硫酸鹽微脂體注射液，亦稱作為 MM-398），或與 5-氟尿嘧啶 (5-FU)及甲醯四氫葉酸(leucovorin)(一起，5-FU/LV)組合投與，其係根據一個特定的臨床給藥方案。還提供了適於在這樣的方法中使用的組合物。

【0009】 在一個態樣中，其提供一種患者胰臟癌的治療（例如有效的治療）方法，該方法包括：對患者投與有效量的微脂體伊立替康，其中該方法包括至少一週期，其中該週期為期 3 週，且其中於每週期內以 120 毫克/平方米(mg/m^2)的劑量在該週期的第 1 天投與微脂體伊立替康，除了如果患者的 UGT1A1*28 對偶基因為同型合子，其中以 80 毫克/平方米的劑量在第 1 週期的第 1 天投與微脂體伊立替康。在一個態樣中，對 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者投與的微脂體伊立替康劑量係於一週期後以 20 毫克/平方米的增加量增加，直到 120 毫克/平方米的最大量。

【0010】 在另一個態樣中，其提供一種患者胰臟癌的治療方法，該方法包括對患者共同投與有效量的微脂體伊立替康、5-氟尿嘧啶(5-FU)及甲醯四氫葉酸每一者，其中該方法包括至少一週期的投藥，其中該週期為期 2 週，且其中於每週期內：

(a) 對非為 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者以 80 毫克/平方米的劑量在每週期的第 1 天投與微脂體伊立替康，且對 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者以 60 毫克/平方米的劑量在第 1 週期的第 1 天，以及以 60 毫克/平方米至 80 毫克/平方米

範圍內的劑量（例如 60 毫克/平方米、70 毫克/平方米或 80 毫克/平方米）在每個隨後週期的第 1 天，投與微脂體伊立替康；
(b) 以 2400 毫克/平方米的劑量投與 5-FU；以及
(c) 以 200 毫克/平方米（左旋形式(*l* form)，或左旋甲醯四氫葉酸）或 400 毫克/平方米（左旋+右旋外消旋形式(*l* + *d* racemic form)）的劑量投與甲醯四氫葉酸。

【0011】 在一實施例中，對 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者投與的微脂體伊立替康劑量於第 1 週期後係增加至 80 毫克/平方米。在一實施例中，在每週期內，微脂體伊立替康係在甲醯四氫葉酸之前投與，且甲醯四氫葉酸係在 5-FU 之前投與。

【0012】 在另一實施例中，該微脂體伊立替康係透過靜脈投與超過 90 分鐘。

【0013】 在另一實施例中，該 5-FU 係透過靜脈投與超過 46 小時。

【0014】 在另一實施例中，甲醯四氫葉酸係透過靜脈投與超過 30 分鐘。

【0015】 在另一實施例中，該患者於每次投與微脂體伊立替康之前，以地塞米松及/或一 5-HT3 拮抗劑或另一止吐劑預先用藥治療。

【0016】 在另一實施例中，該胰臟癌為一種選自由以下組成之群組的外分泌胰臟癌：腺泡細胞癌，腺癌，腺鱗癌，巨細胞瘤，胰管內乳頭狀黏液性腫瘤（IPMN），黏液腺癌，胰母細胞瘤，漿液性囊腺癌，實體和偽乳突狀腫瘤。

【0017】 在一實施例中，治療該患者導致了一正面結果，其

中該正面結果為病理完全反應(pCR)、完全反應(CR)、部分反應(PR)或疾病穩定(SD)。在另一實施例中，使用微脂體伊立替康、5-FU及甲醯四氫葉酸的組合治療導致治療協同作用。

【0018】 在另一實施例中，該微脂體伊立替康係調配為伊立替康蔗糖八硫酸鹽微脂體注射液(MM-398)。伊立替康蔗糖八硫酸鹽微脂體注射液亦可稱作為伊立替康鹽酸鹽微脂體注射液，因為伊立替康鹽酸鹽為用來將伊立替康裝入含有蔗糖八硫酸鹽三乙銨的微脂體以製備 MM-398 微脂體之活性藥物成分。即使伊立替康鹽酸鹽的氯化氫離子會與蔗糖八硫酸酯三乙銨的三乙銨離子反應而產生三乙銨氯化物（三乙銨鹽酸鹽），使伊立替康蔗糖八硫酸鹽作為 MM-398 微脂體內所夾帶的藥劑，此命名方式亦可被使用。在另一個態樣中，提供了用於治療患者胰臟癌之套組，該套組包括一劑量的微脂體伊立替康，以及於此所述使用微脂體伊立替康的說明。

【0019】 在另一個態樣中，提供了用於治療患者胰臟癌之套組，該套組包括一劑量的微脂體伊立替康、5-氟尿嘧啶(5-FU)及甲醯四氫葉酸每一者，以及於此所述使用微脂體伊立替康、5-FU 及甲醯四氫葉酸的說明。

【0020】 在一實施例中，該套組包含外分泌胰臟癌之治療，該外分泌胰臟癌為一種選自由以下組成之群組的外分泌胰臟癌：腺泡細胞癌，腺癌，腺鱗癌，巨細胞瘤，胰管內乳頭狀黏液性腫瘤（IPMN），黏液腺癌，胰母細胞瘤，漿液性囊腺癌，及實體和偽乳突狀腫瘤。

【0021】 在一實施例中，該微脂體伊立替康為微脂體伊立替

康蔗糖八硫酸鹽注射液(MM-398)。

【0022】 在另一個態樣中，一種伊立替康製劑係供在至少一週期中與 5-氟尿嘧啶(5-FU)及甲醯四氫葉酸共同投藥，其中該週期為期 2 週，該伊立替康製劑係為一伊立替康微脂體製劑，且其中：

- (a) 對非為 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者以 80 毫克/平方米的劑量在每週期的第 1 天投與微脂體伊立替康，且對 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者以 60 毫克/平方米的劑量在第 1 週期的第 1 天，以及以 60 毫克/平方米或 80 毫克/平方米的劑量在每個隨後週期的第 1 天，投與微脂體伊立替康；
- (b) 以 2400 毫克/平方米的劑量投與 5-FU；以及
- (c) 以 200 毫克/平方米（左旋體，或左旋甲醯四氫葉酸）或 400 毫克/平方米（左旋+右旋外消旋體）的劑量投與甲醯四氫葉酸。

【0023】 在一實施例中，對 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者投與的微脂體伊立替康劑量於第 1 週期後係增加至 80 毫克/平方米。在另一實施例中，該微脂體伊立替康係透過靜脈投與超過 90 分鐘。

【0024】 在另一實施例中，該 5-FU 係透過靜脈投與超過 46 小時。

【0025】 在另一實施例中，該甲醯四氫葉酸係透過靜脈投與超過 30 分鐘。

【0026】 在另一實施例中，該患者於每次投與微脂體伊立替康之前，以地塞米松及/或一 5-HT3 拮抗劑或另一止吐劑預先用藥治療。

【0027】 在另一實施例中，該胰臟癌為一種選自由以下組成

之群組的外分泌胰臟癌：腺泡細胞癌，腺癌，腺鱗癌，巨細胞瘤，胰管內乳頭狀黏液性腫瘤（IPMN），黏液腺癌，胰母細胞瘤，漿液性囊腺癌，及實體和偽乳突狀腫瘤。

【0028】 在另一實施例中，該伊立替康微脂體製劑係為伊立替康蔗糖八硫酸鹽微脂體注射液。

【0029】 在另一個態樣中，提供了一種藉由增加腫瘤血管分布而改善化學治療結果的方法，該方法包括給具有腫瘤的患者投與有效增加腫瘤血管分布的量之伊立替康蔗糖八硫酸鹽微脂體注射液，並同時給患者投與除了伊立替康以外之有效量的化療藥劑。

【0030】 在另一個態樣中，提供了伊立替康蔗糖八硫酸鹽微脂體注射液，用於給具有腫瘤的患者同時投與 1) 有效增加腫瘤血管分布的量之伊立替康蔗糖八硫酸鹽微脂體注射液，以及 2) 除了伊立替康以外之有效量的化療藥劑。

【圖式簡單說明】

【0031】

圖 1 係為在表現螢光酵素的原位胰臟腫瘤(L3.6pl)模型中顯示 MM-398 之抗腫瘤活性的圖形。

圖 2 係為在使用游離伊立替康或使用微脂體伊立替康 (MM-398)處理後的腫瘤 中顯示 SN-38 之堆積的圖形。

圖 3 係為在 HT29 異種移植模型中以碳酸酐酶 IX 染色 (Carbonic Anhydrase IX Staining) 顯示 MM-398 之效果的圖形。

圖 4 顯示以小分子 Hoechst 染劑之 MM-398 擴散效果。

圖 5 匯總了 MM-398 在 3 週之時間間隔(q3w)的藥物動力學(伊立替康，微脂體+游離藥物)。

圖 6 匯總了 MM-398 在 3 週之時間間隔的藥物動力學。

圖 7 係為第三階段(Phase 3)研究設計之示意圖。

【實施方式】

【0032】 I. 定義

【0033】 如本文所用，術語「受試者」或「患者」係指人類癌症患者。

【0034】 如本文所用，「有效治療」指產生有益影響的治療，如疾病或紊亂至少有一種症狀改善。有益影響體現在基線之上的改善，即在根據有關方法開始治療前所做的測量或觀察之上出現改善。有益影響亦體現在癌症標誌物之有害進展的遏止、減慢、減緩或穩定。有效治療可指減輕癌症的至少一種症狀。舉例而言，這種有效治療可減輕患者病痛，縮減病灶大小及/或數量，並可減少或防止癌症腫瘤轉移，及/或減緩癌症腫瘤生長。

【0035】 「有效量」一詞指可提供所需生物、治療及/或預防效果的藥劑量。這種效果可以是一種或多種徵象、症狀或病因的減少、改善、緩和、減輕、延緩及/或緩解，或生物系統的任何其他所需改變。就癌症而言，有效量包含足以促使腫瘤萎縮及/或降低腫瘤生長率(如抑制腫瘤生長)，或防止或延緩其他無益的細胞繁殖的量。在一些實施例中，有效量是足以延緩腫瘤發展的量。在一些實施例中，有效量是足以防止或延緩腫瘤復發的量。有效量可分一次或多次給藥施以。藥物或組合物的有效量可：(i)減少癌

細胞數量；(ii)縮小腫瘤；(iii)在一定程度上抑制、延遲、減慢並可阻止癌細胞滲入外周器官；(iv)抑制(即在一定程度上減慢並阻止)腫瘤轉移；(v)抑制腫瘤生長；(vi)防止或延遲腫瘤出現及/或復發；及/或(vii)在一定程度上減輕癌症涉及的一種或多種症狀。

【0036】 「組合治療」、「共同投藥」、「共同投與」或「並行投藥」(或這些術語的微小變化形式)包含給患者同時投與至少兩種治療藥劑，或當第一個投與的治療藥劑在第二個投與的治療藥劑投藥時仍存在患者體內的期間，在一時間週期內的相繼投與該等藥劑。

【0037】 「單一治療」一詞係指在沒有共同投與任何其它用以治療相同疾病或病症的治療藥劑之時，投與一個單一藥物以治療疾病或病症。

【0038】 「劑量(dosage)」係指在每單位時間(例如，每小時、每天、每週、每月等)給患者投與已定義數量的藥物之參數。這樣的參數包含諸如每次用量的大小。這樣的參數也包含每次用量的配置，其可以一或多個單位而施用，例如，在單次投藥時以例如口服方式(例如，其為一個、兩個、三個或更多的藥片及膠囊等)或注入方式(例如，其為一藥丸)施用。劑量大小亦可與連續施用的用量相關(例如，如同一段幾分鐘或幾小時的時間內靜脈輸注)。這樣的參數進一步包含各個劑量的投藥頻率，該頻率可隨著時間而改變。

【0039】 「劑量(dose)」係指在單一次投藥中所給的藥物數量。

【0040】 如本文所用，「癌症」係指以異常、不受控制的惡性

細胞生長為特徵的情況。在一實施例中，該癌症為一種外分泌胰臟癌。在另一實施例中，該外分泌胰臟癌係選自由以下組成之群組：腺泡細胞癌，腺癌，腺鱗癌，巨細胞瘤，胰管內乳頭狀黏液性腫瘤（IPMN），黏液腺癌，胰母細胞瘤，漿液性囊腺癌，及實體和偽乳突狀腫瘤。

【0041】 術語「抗藥性」及「難以治癒的」係指以治療藥劑處理而能存活之腫瘤細胞。這樣的細胞可能在開始時對治療藥劑有反應，但隨後在治療期間表現出反應性降低，或因為細胞在該藥劑的處理期間持續增生而沒有對該治療藥劑表現出恰當的反應。

【0042】 II. 伊立替康蔗糖八硫酸鹽微脂體注射液(亦已知為伊立替康蔗糖硫酸鹽微脂體注射液)(MM-398; PEP02)

【0043】 如本文所提供，伊立替康係於一穩定的微脂體調配物以伊立替康蔗糖八硫酸鹽微脂體注射液而投藥，本文中該製劑係稱作為「MM-398」(也稱作為 PEP02，見美國專利案 US 8,147,867，及伊立替康蔗糖硫酸鹽微脂體注射液)。MM-398 可被提供作為用於靜脈注射的無菌、可注射的胃腸外液體。所需量的 MM-398 可被稀釋，例如，在 500 毫升的 5%葡萄糖注射液 USP 中注入超過 90 分鐘的時間。

【0044】 MM-398 微脂體為一種直徑約 80-140 奈米(nm)的單層脂質雙層囊泡，其封裝了一水溶液空間，其內含有與蔗糖八硫酸鹽絡合成凝膠或沉澱狀態鹽類之伊立替康。微脂體的脂質膜係由磷脂醯膽鹼、膽固醇及聚乙二醇衍生的磷脂醯-乙醇胺，該磷脂醯-乙醇胺的量約為一聚乙二醇(PEG)有 200 個磷脂類分子。

【0045】 這種穩定的伊立替康微脂體調配物有幾個屬性，可

提供更好的治療指標。受控制且持續性的釋放會藉由增加腫瘤組織暴露在藥物下的期間，而改進此時程依賴性(schedule-dependent)藥物的活性，當 DNA 解旋為 DNA 複製過程中必需的初步步驟時，此一屬性使其出現在較高比例之細胞週期為 S 期的細胞之中。長期循環的藥物動力學及微脂體內的高度血管內藥物滯留，可促進一增進滲透性及滯留性效果(enhanced permeability and retention (EPR) effect)。EPR 使微脂體累積在諸如惡性腫瘤之部位，該部位的脈管（特別是微血管）的一般完整性受到損害，導致諸如微脂體之微血管腔微粒洩漏。EPR 從而促進微脂體至固體腫瘤的部位特定性(site-specific)藥物傳遞。MM-398 的 EPR 可導致隨後的儲庫(depot)效應，其中微脂體堆積在腫瘤相關性巨噬細胞(TAMs)，其代謝伊立替康並將其就地轉換成實質上更具細胞毒性之 SN-38。此就地生物活化作用被認為會導致在潛在毒性部位的藥物暴露量降低，以及在腫瘤內的癌細胞的暴露量增加。

【0046】 伊立替康葡萄糖苷酸化的藥物遺傳學

【0047】 由 UGT1A1 基因所產生的酶，尿苷二磷酸葡萄糖酶 1 (UDP-glucuronosyltransferase 1)，負責膽紅素代謝並調節 SN-38 的葡萄糖苷酸化，SN-38 的葡萄糖苷酸化為伊立替康此活性代謝物之主要代謝清除途徑的初始步驟。除了其抗腫瘤活性，SN-38 也負責有時與伊立替康治療相關的嚴重毒性反應。因此，將 SN-38 轉變成無活性形式的 SN-38 葡萄糖醛酸苷之葡萄糖苷酸化為伊立替康毒性的調變中之重要步驟。

【0048】 UGT1A1 基因啟動子的突變多態性已被描述說明，其中具有可變數量的胸腺嘧啶腺嘌呤(ta)重複。已發現含有 7 個胸

腺嘧啶腺嘌呤(ta)重複的啟動子(在 UGT1A1*28 對偶基因中所發現)係較有 6 個重複的野生型不具活性，導致了尿苷二磷酸葡萄糖酶 1 的表現降低。帶有兩個有缺陷的 UGT1A1 對偶基因之患者展現了 SN-38 的葡萄糖苷酸化減少。一些案例報導已建議有 UGT1A1*28 對偶基因（稱作具有 UGT1A1 7/7 基因型，因為兩個對偶基因皆為含有 7 個 ta 重複的 UGT1A1*28 對偶基因，相對於野生型 UGT1A1 6/6 基因型的兩個對偶基因皆為含有 6 個 ta 重複）同型合子的個體以及具有波動上升的血清膽紅素的個體（例如吉伯特氏症候群(Gilbert's Syndrome)患者），於接受標準用量的伊立替康時可能處在更大的毒性危險中。這表明 UGT1A1*28 對偶基因的同型合子性、膽紅素含量及伊立替康毒性的純合性之間有連結關係。

【0049】 MM-398 轉變成 SN-38 之代謝轉化(例如在血漿中)包含兩個重要的步驟：(1)從微脂體釋出的伊立替康以及(2)游離伊立替康轉換成 SN-38。儘管不希望受理論的限制，可相信一旦伊立替康離開微脂體，其會通過如同傳統的（游離的）伊立替康的相同代謝途徑而分解代謝。因此，依人類中的基因多態性，對於伊立替康的毒性及效果與 MM-398 的毒性及效果可被認為是相似的。儘管如此，由於較小的組織分佈、較低的間隙、較高的全身性暴露以及 MM-398 調配物之 SN-38 與游離伊立替康相比時的較長排除半衰期，有缺陷的基因多態性可能會展現出更多與嚴重不良反應及/或效果之關連。

【0050】 UGT1A1 活性降低的患者

【0051】 UGT1A1*28 對偶基因（UGT1A1 7/7 基因型）同型合子的個體已經顯現其在伊立替康治療開始後處在嗜中性白血球

減少症風險增加的狀態。根據伊立替康(Camptosar[®])的處方資料，在一項研究中，66 個患者接受了單一藥劑的伊立替康（350 毫克/平方米，每 3 週一次），在 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者中等級 4 之嗜中性白血球減少症發生率高達 50%，而在 UGT1A1*28 對偶基因（UGT1A1 6/7 基因型）異型合子的患者中其發生率為 12.50%。重要的是，在其野生型對偶基因(UGT1A1 6/6 基因型) 同型合子的患者中沒有觀察到等級 4 之嗜中性白血球減少症。在其他研究中，描述了危及生命的嗜中性白血球減少症的患病率較低。出於這個原因，參與本文實例所述第 3 階段研究的 UGT1A1*28 對偶基因（UGT1A1 7/7 基因型）同型合子的患者，其 MM-398 的治療將以較低於帶有一個（例如 UGT1A1 6/7）或兩個（UGT1A1 6/6）野生型對偶基因的患者之劑量開始。

【0052】 伊立替康代謝的其它基因型調節劑

【0053】 雖然 UGT1A1*28 對偶基因相對常見在白種人中(估計 10%)，其他族裔群體中的患病率是多變的。再者，其他的 UGT1A1 基因型被發現到有較高的患病率，例如在亞洲族群中，而這些對該等族群中的伊立替康代謝可能是重要的。例如，UGT1A1*6 對偶基因在亞洲人中更為普遍。此對偶基因與 ta 重複無關，但與降低酵素活性的 Gly71Arg 突變有關。在先前以及正在進行的 MM-398 研究中，已收集到參與患者的藥物遺傳學資訊。在一稱為 PEP0203 的研究中，UGT1A 家族及 DPYD（二氫嘧啶脫氫酶，與 5-FU 的分解代謝相關的酶）的基因多態性在 MM-398 的藥物動力學參數及毒性方面，所評估的受試者樣本量少而沒有提供明顯的相關性。然而，觀察到帶有 UGT1A1*6/*28 合併多態性

的患者有較高用量標準化 AUCs 的 SN-38 並經歷 DLT。

【0054】 III. 5-氟尿嘧啶(5-FU)及甲醯四氫葉酸

【0055】 5-氟尿嘧啶為干擾核酸生物合成的嘧啶拮抗劑。該藥物的去氧核糖核苷酸抑制胸苷酸合成酶，從而抑制胸苷酸由去氧尿苷酸形成，進而干擾 DNA 的合成。其也干擾了 RNA 的合成。

【0056】 甲醯四氫葉酸（亦稱為醛葉酸）係作為嘌呤及嘧啶的合成中之 1-碳轉移反應的生化輔助因子。甲醯四氫葉酸不需要用於轉化成四氫葉酸的酶，二氫葉酸還原酶(DHFR)。胺甲葉酸及其他 DHFR-拮抗劑的效果係被甲醯四氫葉酸抑制。甲醯四氫葉酸能增強氟化嘧啶類（即氟尿嘧啶及氟尿苷）的細胞毒性效果。5-FU 在細胞內被活化後，其附有一葉酸輔酶，並抑制胸苷酸合成酶，從而抑制嘧啶合成。甲醯四氫葉酸增加了葉酸的數量，藉以增加葉酸輔助因子及活性 5-FU 與胸苷酸合成酶的結合。

【0057】 甲醯四氫葉酸具有右旋及左旋異構體，只有後者為藥理學上有用的。因此，有生物活性的左旋異構體（“左旋甲醯四氫葉酸”）也已被 FDA 核准於治療癌症。左旋甲醯四氫葉酸的劑量通常為含有右旋(*d*)及左旋(*l*)異構體之外消旋混合物的一半。

【0058】 5-FU 及甲醯四氫葉酸將根據國家特定的包裝說明書儲存及處理。

【0059】 IV. 投藥

【0060】 微脂體伊立替康係單獨或與 5-氟尿嘧啶(5-FU)及/或甲醯四氫葉酸結合而透過靜脈投藥。在一實施例中，微脂體伊立替康係在 5-FU 及甲醯四氫葉酸之前投與。在另一實施例中，甲醯四氫葉酸係在 5-FU 之前投與。在另一實施例中，微脂體伊立替康

係透過靜脈投與 90 分鐘之期間。在另一實施例中，5-FU 係透過靜脈投與 46 小時之期間。在另一實施例中，甲醯四氫葉酸係透過靜脈投與 30 分鐘之期間。在各個實施例中該微脂體伊立替康為 MM-398。

【0061】 V. 患者族群

【0062】 在一實施例中，使用本文所揭露之方法及組合物來治療之患者表現出在初步化療後的復發性或持續性胰臟癌證據。

【0063】 在另一實施例中，該患者已經有過用於原發性或復發性疾病之處置的先前以鉑類為主的化療方案(regimen)且對其失敗至少一次，例如，一包含卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)或另一有機鉑化合物之化療方案。

【0064】 在另外的實施例中，該患者已對先前使用健擇他濱的治療失敗，或變成對健擇他濱有抗藥性。

【0065】 在一實施例中，有抗藥性或難以治癒的腫瘤為在具有腫瘤之患者完成一個療程後之無治療間隔係小於 6 個月(例如，由於此癌症的復發)，或是在療程期間有腫瘤擴展之腫瘤。

【0066】 在另一實施例中，該患者正接受治療之胰臟癌為晚期胰臟癌，其為一種表現出腫瘤遠處轉移及/或胰腺周圍延伸之胰臟腫瘤。

【0067】 本文所揭露的組合物及方法有用於治療所有胰臟癌，包含對其他抗癌治療有抗藥性或難以治癒的胰臟癌。

【0068】 VI. 組合治療

【0069】 在一實施例中，微脂體伊立替康係根據一特定的臨床給藥方案而與 5-氟尿嘧啶(5-FU)及甲醯四氫葉酸共同投與於具

有胰臟癌的患者，諸如本文所述。在一實施例中，該微脂體伊立替康為 MM-398。

【0070】 如本文所用，附加的或組合的投藥(共同投藥)包含化合物以相同或不同劑量形式的同時投藥，或化合物的分開投藥(例如，連續的投藥)。例如，微脂體伊立替康可與 5-FU 及甲醯四氫葉酸同時投與，或者，微脂體伊立替康可與 5-FU 及甲醯四氫葉酸組合投與，其中微脂體伊立替康、5-FU 及甲醯四氫葉酸係配製供分開投藥使用，且為同時或連續的投與。例如，可以先投與微脂體伊立替康，隨後(例如，隨後立即)投與 5-FU 及甲醯四氫葉酸。這樣的同時或連續投藥較佳地導致微脂體伊立替康、5-FU 及甲醯四氫葉酸同時存在於受治療的患者內。在一特別的實施例中，微脂體伊立替康係在 5-FU 及甲醯四氫葉酸之前投與。在另一特別的實施例中，甲醯四氫葉酸係在 5-FU 之前投與。

【0071】 在另一實施例中，微脂體伊立替康、5-FU 及甲醯四氫葉酸係配製供靜脈投藥使用。在一特別的實施例中，患者被施以有效量的微脂體伊立替康、5-FU 及甲醯四氫葉酸每一者，其中該治療包括至少一週期，其中該週期為期 2 週，且其中於每週期內：**(a)**微脂體伊立替康係以 80 毫克/平方米的劑量在該週期的第 1 天投與，除了如果患者的 UGT1A1*28 對偶基因為同型合子，其以 60 毫克/平方米的劑量在第 1 週期的第 1 天投與微脂體伊立替康；**(b)**以 2400 毫克/平方米的劑量投與 5-FU；以及**(c)**以 200 毫克/平方米(左旋形式)或 400 毫克/平方米(左旋+右旋外消旋形式)的劑量投與甲醯四氫葉酸。在一特別的實施例中，給 UGT1A1*28 對偶基因同型合子之患者投與的微脂體伊立替康劑量係於一個週期後

增加到 80 毫克/平方米。

【0072】 在一實施例中，微脂體伊立替康可在初期以一高劑量投藥，並可隨著時間降低。在另一實施例中，微脂體伊立替康可在初期以一低劑量投藥，並隨著時間增加。在一實施例中，微脂體伊立替康係作為單一治療而投藥。

【0073】 在另一實施例中，5-FU 的劑量係隨著時間而改變。在另一實施例中，5-FU 初期係以一低劑量投藥，並隨著時間增加。

【0074】 在另一實施例中，甲醯四氫葉酸的劑量係隨著時間而改變。例如，甲醯四氫葉酸可在初期以一高劑量投藥，並可隨著時間降低。在另一實施例中，甲醯四氫葉酸可在初期以一低劑量投藥，並隨著時間增加。

【0075】 VII. 治療方案

【0076】 適合的治療方案包含，例如，那些其中投與患者有效量的微脂體伊立替康之方案，其中該治療包括至少一週期，其中該週期為期 3 週，且其中於每週期內係以 120 毫克/平方米的劑量在該週期的第 1 天投與微脂體伊立替康，除了如果患者的 UGT1A1*28 對偶基因為同型合子，其係以 80 毫克/平方米的劑量在第 1 週期的第 1 天投與微脂體伊立替康。在一實施例中，對 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者投與的微脂體伊立替康劑量係於一週期後以 20 毫克/平方米的增加量增加，直到 120 毫克/平方米的最大量。

【0077】 在另一實施例中，該治療方案包含對患者投與有效量的微脂體伊立替康、5-氟尿嘧啶(5-FU)及甲醯四氫葉酸每一者，其中該治療包括至少一週期，其中該週期為期 2 週，且其中於每

週期內 :(a)以 80 毫克/平方米的劑量在該週期的第 1 天投與微脂體伊立替康，除了如果患者的 UGT1A1*28 對偶基因為同型合子，其以 60 毫克/平方米的劑量在第 1 週期的第 1 天投與微脂體伊立替康；(b)以 2400 毫克/平方米的劑量投與 5-FU；以及(c)以 200 毫克/平方米（左旋形式）或 400 毫克/平方米（左旋+右旋外消旋形式）的劑量投與甲醯四氫葉酸。在一特別的實施例中，投與至 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者之微脂體伊立替康劑量係在一個週期之後增加到 80 毫克/平方米。

【0078】 VIII. 結果

【0079】 本文提供用以治療患者胰臟癌的方法，包括依據特定的臨床給藥方案，單獨或與 5-氟尿嘧啶(5-FU)及甲醯四氫葉酸組合投與微脂體伊立替康(MM-398)至患者。較佳地，使用伊立替康、5-FU 及甲醯四氫葉酸的組合治療表現出治療協同作用。

【0080】 「治療協同性」係指在患者的治療中，一治療藥劑組合物顯示出比該組合物每一個別成分之最佳使用劑量所達到的結果在治療上的更佳結果(T.H. Corbett 以及其他人，*Cancer Treatment Reports*, 66, 1187(1982))。在本文中，治療上的更佳結果係為患者有下列情形之結果：a)在接受一治療效益時，表現出較少的不良反應發生率，而此治療效益係等同或大於該組合物的個別成分以與在組合物內的相同劑量作單一治療投藥之治療效益；或者 b)在接受一治療效益時，沒有表現出劑量限制性毒性(dose-limiting toxicities)，而此治療效益在每一成分以與在組合物內的相同用量作為單個組分投與時，係大於使用該組合物每一個別成分之治療的治療效益。在異種移植模型中，一以最大耐受劑

量(其中每一成分的劑量將會以一般不超過其各自的最大耐受劑量之劑量存在)使用之組合物，當藉由該組合物的投藥而使腫瘤生長的減少程度大於最佳成分單獨投與時對腫瘤生長的減少程度，其顯示治療協同作用。

【0081】 因此，在組合時，當與單獨使用微脂體封裝的伊立替康之單一療法或以沒有微脂體伊立替康療法的化學療劑之治療相比時，這樣組合物的組分對於抑制胰臟腫瘤生長有加成性或優加性(superadditive)效果。「加成性」係指比使用每一個別組分的單一療法所達到的最好個別結果，有更大程度的結果（例如，腫瘤細胞有絲分裂指數或腫瘤生長的減少程度，或腫瘤縮小的程度，或沒有症狀或症狀減少的時間的頻率及/或持續時間），而“優加性”是用來表示在程度上超過這樣的個別結果的總和之結果。在一實施例中，加成性的效果係被量測為減慢或停止胰臟腫瘤細胞的生長。該加成性的效果亦可被量測為，例如，胰臟腫瘤尺寸的減小、腫瘤細胞有絲分裂指數的減少、轉移病變的數目隨著時間減少、整體反應率的增加或平均或整體存活期的增加。

【0082】 一個非限制性的量測實例中，其醫療治療的有效性可藉由計算細胞死亡對數值(log10 cell kill)而被量化，其係根據下式而測定：

$$\log_{10} \text{細胞死亡} = T C (\text{天數}) / 3.32 \times T_d$$

其中 T C 代表細胞生長的延緩，其為治療組(T)的腫瘤及控制組(C)的腫瘤已達到一預定值(例如 1 克，或 10 毫升)之平均時間天數，而 Td 代表控制組動物的腫瘤體積變成兩倍所需之平均時間天數。當應用此一量測，若細胞死亡對數值大於或等於 0.7，產品會被認

為是有活性的，而如果細胞死亡對數值大於 2.8，產品會被認為是非常有活性的。藉由此一量測的使用，在組合物以其最大耐受劑量(其中每一個成分係以一般少於或等於其最大耐受劑量之劑量存在)使用時，當其細胞死亡對數值大於最佳成分單獨投與時的細胞死亡對數值時，組合物會表現出治療協同作用。在一示例性的實例中，該組合物的細胞死亡對數值係以至少 0.1 細胞死亡對數值、至少 0.5 細胞死亡對數值或至少 1.0 細胞死亡對數值，超過該組合物的最佳成分的細胞死亡對數值。

【0083】 對於療法的反應可包含：

病理完全反應(pCR)：在初步全身性治療後於乳房及淋巴結中沒有侵入性的癌症；

完全反應(CR)：所有目標病變消失。任何病理性淋巴結（不論是目標或非目標）在短徑上縮小到<10 毫米；

部分反應(PR)：目標病變尺寸的總合至少縮小 30%，將基線直徑之和作為參考；

疾病穩定(SD)：既未足夠縮小至足以符合部分反應，亦未增加至足以符合進行性疾病(progressive disease)，將研究時之最小直徑之和作為參考；或者

同時，非 CR/非 PD 代表一或多個非目標病變持續存在及/或腫瘤標誌物水準維持在正常限度以上。

【0084】 進行性疾病(PD)表示目標病變尺寸的總和增大至少 20%，以研究時之最小總和作為參照(此包括基線之和，若其在研究時為最小)。除 20%之相對增大以外，該總和也須顯示至少 5 毫米的絕對增大。一或多個新病變的出現可認為是進展。

【0085】 在示例性的結果中，根據本文所揭露方法治療之患者可經歷至少一個胰臟癌症狀之改善。

【0086】 在一實施例中，這樣治療的患者表現出 pCR、CR、PR 或 SD。

【0087】 在另一實施例中，如此治療的患者經歷腫瘤縮小及/或生長速率的減少，即腫瘤生長的抑制。在另一實施例中，不必要的細胞增生係被減少或被抑制。在又一個實施例中，下列一或多個情形會發生：癌細胞的數量可降低；腫瘤大小可以減小；癌細胞對周邊器官的浸潤之滲入可被抑制、減緩、減慢或停止；腫瘤的轉移可被減慢或抑制；腫瘤的生長可被抑制；腫瘤的復發可被防止或延遲；一或多個與癌症相關的症狀可被緩解到一定程度。

【0088】 在其他實施例中，這樣的改善係藉由可測得的腫瘤病變之數量及/或尺寸的減少而量測。可測得的病變係定義為，該病變之至少一個尺寸（要記錄的最長直徑）可被精確量測，透過電腦斷層攝影術(CT)掃描（CT 掃描片層厚度不超過 5 毫米(mm)）量測時其尺寸 ≥ 10 mm，透過臨床檢驗之卡尺測量量測時其尺寸為 10 mm，或透過胸部 X 光量測時其尺寸 > 20 mm。非目標病變的尺寸，例如，病理性淋巴結亦可量測到改善情形。在一實施例中，病變可透過胸部 X 光、電腦斷層攝影術或核磁共振影片而量測。

【0089】 在其他實施例中，可採用細胞學或組織學評估療法的反應。當可測得的腫瘤已達到反應或疾病穩定之標準，可考慮對在治療期間中出現或惡化的任何積液的腫瘤來源作細胞學確認，以鑑別其為反應或疾病穩定(積液可能為治療的副作用)抑或進行性疾病。

【0090】 在一些實施例中，依照本文所述之任何方法投與有效量的微脂體伊立替康、5-FU 及甲醯四氫葉酸產生至少一種療效，該療效係選自由以下組成之群組：乳房腫瘤尺寸的縮小、隨時間而出現轉移性病變之數目的減少、完全緩解、部分緩解、疾病穩定、整體反應率的增加或病理完全反應。在一些實施例中，所提供之治療方法產生了一個類似的臨床效益率(臨床效益率(CBR)=完全反應率(CR)+部分反應率(PR)+疾病穩定率(SD)≥6 個月)，其優於投與時沒有 MM-398 同時投藥之相同抗癌藥劑組合物所達到的臨床受益率。在其他實施例中，與投與時沒有 MM-398 同時投藥之相同抗癌藥劑組合物相比，其臨床效益率之增加約為 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或更高。

【0091】 下列實例係用於說明目的且不應理解為以任何形式限制本發明之範疇，本發明之許多變化及等效對於本領域技術人員在參閱本文之揭露內容後將變得明顯。

【0092】 實例

【0093】 實例 1：在表現螢光酵素的原位胰臟腫瘤模型中之 MM-398 活性

【0094】 MM-398 的抗腫瘤活性是在一個原位胰臟癌模型(L3.6pl)中評估，該模型為一高度缺氧的臨床前腫瘤模型。約有 2.5×10^5 個 L3.6pl 胰臟腫瘤細胞經由直接注射被植入到胰臟。之後隨著時間藉由活體生物冷光影像(BLI)偵測/定量腫瘤負荷。MM-398 及游離伊立替康係以每週 20 毫克/公斤/劑量的劑量給藥三個星期。如圖 1 所示，當與控制組(HBS)及游離 CPT11 相比，MM-398 (微

脂體 CPT11) 具有顯著的抗腫瘤活性。

【0095】 實例 2 在游離伊立替康或微脂體伊立替康(MM-398)處理後 SN-38 於腫瘤中的堆積

【0096】 已假設在原位胰臟癌模型中所觀察到的抗腫瘤活性是因巨噬細胞就地將伊立替康轉換成較具活性之 SN-38 的效果而產生。為了驗證這假設，係將人結腸癌細胞 (HT-29) 皮下注射到 SCID 小鼠中，當腫瘤大小達到 1000 立方毫米時，以 40 毫克/公斤的游離伊立替康或 MM-398 作靜脈注射。荷瘤小鼠係在不同時間點被犧牲，來自兩個群組的腫瘤被取出，並測量 SN-38 的濃度。

【0097】 如圖 2 所示，當與游離伊立替康相比，在腫瘤中 MM-398 的 AUC_{SN-38} 有 20 倍的增加。長持續時間的暴露使緩慢增生的癌細胞可於進行細胞週期時，長時間暴露在該活性代謝物下。此外，這活性也被假設是起因於腫瘤內低氧狀態的減少，以及隨後的血管生成、轉移及腫瘤免疫抑制環境的下游影響。

【0098】 實例 3 :MM-398 在 HT29 異種移植模型中之碳酸酐酶 IX 染色(Carbonic Anhydrase IX Staining)效果

【0099】 為測試 MM-398 是否減少低氧狀態的標誌物，因而在人類結腸癌細胞(HT-29)模型中進行了實驗。具體上，HT-29 細胞被皮下注射到裸鼠內，並在第 13 天靜脈注射 PBS 控制組或 1.25、2.5、5、10 或 20 毫克/公斤的 MM-398。MM-398 係以所指示的劑量每週給藥一次共 4 週。來自兩個群組的腫瘤(n=5)在最後一次給藥的 24 小時後被取出。冷凍腫瘤切片係供碳酸酐酶 IX (CAIX) 免疫組織化學染色使用。CAIX 染色的定量係使用 Definiens[®] (Definiens AG, Munich)軟體進行。

【0100】 如圖 3 所示，MM-398 減少了低氧狀態的標誌物。具體上，圖 3 中的圖形顯示了具有中度（中間三分之一）或高度（前三分之一）CAIX 強度的細胞比例。已顯示出每個群組的代表性樣本及群組平均數（平均值+/-標準差）。MM-398 的處理藉由劑量依存的方式減少中度或高度帶有 CAIX 的細胞的比例，而改變了腫瘤微環境。由於低氧狀態是抗藥性及侵略性疾病的特點，低氧狀態的減少預期使得腫瘤細胞對於化療更加敏感。

【0101】 實例 4：MM-398 增加 Hoechst 染劑的擴散

【0102】 除了通過而改變腫瘤細胞的化療敏感性，低氧狀態的降低可顯示出已改善的腫瘤血管生成，而其可促進小分子療法的輸送。當在 HT29 異種移植的研究中以 CD31（血小板內皮細胞黏附分子）染色進行量測，MM-398 的治療在治療第 6 天後導致了微血管密度增加。為進一步評估 MM-398 對小分子腫瘤血管生成的效果，進行了一 Hoechst 33342 擴散實驗。具體上，初級的胰臟腫瘤係長在 NOD-SCID 小鼠內，並給予一劑量的 MM-398 (20 毫克/公斤)。24 小時後，Hoechst 33342 染劑係在犧牲該動物之前的 20 分鐘投與。如圖 4 所示，在經處理的小鼠中期染色強度的增加係具有統計學上的意義，其 $p < 0.001$ 。這些數據顯示出 MM-398 藉由減少腫瘤低氧狀態並增加小分子擴散，使腫瘤對諸如 5-FU/LV 之藥劑更易受其影響的方式改變腫瘤微環境。

【0103】 實例 5：人類之 MM-398 藥物動力學（第一階段）

【0104】 MM-398 單一藥劑的藥物動力學特性係在第一階段 (phase 1) 臨床研究 (PEP0201) 中研究，其患者接受 60、120 或 180 毫克/平方米的劑量水平，而在第二階段的臨床試驗中胃癌患者

(PEP0206) 接受 120 毫克/平方米的劑量。在這些研究中，血漿內之總伊立替康、SN-38 及封裝的伊立替康之水平係被量測。

【0105】 在 120 毫克/平方米之 MM-398 下，總伊立替康的最大血清濃度(C_{max})係在 48 至 79 微克/毫升的範圍內，其較高於 125 毫克/平方米之游離伊立替康下的約 50 倍。MM-398 之總伊立替康半衰期($t_{1/2}$)係在 21 至 48 小時的範圍內，其較高於 125 毫克/平方米之游離伊立替康下的約 2-3 倍。總體而言，暴露於 120 毫克/平方米之 MM-398 劑量一星期(AUC 0-T)，總伊立替康的範圍在 1200 至 3000 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)之間，其較高於 300 毫克/平方米之游離伊立替康下的約 50-100 倍。相反地，在 120 毫克/平方米之 MM-398 下，SN38 的 C_{max} 水平係在 9 至 17 毫微克/毫升的範圍內，其較低於 125 毫克/平方米之游離伊立替康約 50%。總體而言，暴露於 SN38 一星期(AUC 0-T)，總伊立替康的範圍在 474 至 997 ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$)之間，其僅較高於 300 毫克/平方米之游離伊立替康下的約 1-2 倍。對於 SN38 及總伊立替康而言，所增加的 AUC 係按比例少於 MM-398 之劑量。封裝的伊立替康之 PK 參數幾乎符合總伊立替康之參數，顯示出大多的伊立替康於循環時仍封裝在微脂體內。當與 5-FU/LV 結合時，MM-398 之 PK 參數並未顯著地變化。圖 5 及圖 6 匯總稍前的 MM-398 研究中的 PK 發現。

【0106】 實例 6：第一階段之劑量遞增研究

【0107】 一個組合氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸及 MM-398 之給藥方案係已在 16 位受試者實體腫瘤的第一階段試驗中研究，其中的 5 位為具有胰臟癌之患者。在反應期間的客觀腫瘤反應率，以及疾病控制率，係為該研究的療效終點。在 15 位可評估療效的患

者中，有 2 例(13.3%)確認為 PR，9 例(60.0%)為 SD，以及 4 例(26.7%)為 PD。整體疾病控制率為 73.3%。部分反應是在一位胃癌患者（在 80 毫克/平方米的劑量水平）及一位乳癌患者（在 100 毫克/平方米的劑量水平）上觀察到，其反應的期間分別為 142 及 76 天。在 6 位接受 80 毫克/平方米最大耐受劑量(MTD)的患者中，有 1 例為 PR，4 例為 SD，以及 1 例為 PD。其腫瘤反應率及疾病控制率分別為 16.7%及 83.3%。其主要的劑量限制性毒性(DLTs)為等級 3 的腹瀉、白血球減少症、嗜中性白血球減少症及發熱性嗜中性白血球減少症。MM-398 的 MTD 為 80 毫克/平方米。

【0108】 在 MM-398 組合 5-FU/LV 於晚期實體腫瘤之第一階段劑量遞增研究中(PEP0203)，從 16 位受治療的受試者（安全分析群組）共報告了 401 次的不良反應(AE)發作，其中 74 次（18.4%）是 CTC 等級為 3 或以上。在所有 AEs 中，有 231 次（57.6%）被研究者認為是與治療相關。最常見的治療相關 AEs，包括噁心(81.3%)、腹瀉(75.0%)、嘔吐(68.8%)、疲勞(43.8%)、黏膜炎(43.8%)、白血球減少症(37.5%)、嗜中性白血球減少症(37.5%)、體重減輕(37.5%)、貧血(31.3%)及毛髮脫落(31.3%)。急性膽鹼激導性腹瀉很少觀察到。表 1 藉由最大 CTC 等級及因果性（發生率 \geq 20%），提供治療後出現的不良反應發生率，如在 PEP0203 的研究中所見。表 2 提供了在 5 位於 PEP0203 研究中治療之胰臟癌患者上，所見之等級 3 或更高等級之治療後出現的不良反應發生率。

【0109】 表 1：在 PEP0203 研究中，由最大 CTC 等級及因果性（發生率 \geq 20%）表示之治療後出現的不良反應發生率

系統器官類 慣用術語	全部 (N = 16)	嚴重性 (等級) ¹				因果性 ²	
		I	II	III	IV	Yes	No
血液及淋巴系統疾病							
貧血	7 (43.8%)	3	2	2	0	5	2
白細胞減少症	6 (37.5%)	0	3	2	1	6	0
嗜中性白血球減少症	6 (37.5%)	0	2	3	1	6	0
胃腸道疾病							
腹部疼痛	7 (43.8%)	3	2	2	0	3	4
便秘	6 (37.5%)	3	3	0	0	0	6
腹瀉	12 (75.0%)	3	4	5	0	12	0
反胃	13 (81.3%)	6	6	1	0	13	0
嘔吐	12 (75.0%)	3	8	1	0	11	1
一般疾病及給藥部位狀態							
疲勞	8 (50.0%)	4	3	1	0	7	1
黏膜炎	7 (43.8%)	4	3	0	0	7	0
發燒	7 (43.8%)	3	4	0	0	2	5
感染及傳染							
感染	6 (37.5%)	0	3	3	0	2	4
調查							
ALT 增加	5 (31.3%)	3	2	0	0	4	1

AST 增加	4 (25.0%)	3	1	0	0	1	3
體重增加	8 (50.0%)	4	4	0	0	6	2
代謝及營養疾病							
厭食症	4 (25.0%)	1	2	1	0	3	1
低白蛋白血症	4 (25.0%)	0	3	1	0	0	4
低鈣血症	5 (31.3%)	1	4	0	0	0	5
低鉀血症	8 (50.0%)	2	0	5	1	2	6
低鈉血症	4 (25.0%)	2	0	0	2	0	4
神經系統疾病							
頭暈	4 (25.0%)	4	0	0	0	1	3
精神疾病							
失眠	4 (25.0%)	4	0	0	0	1	3
呼吸、胸部及縱隔疾病							
咳嗽	5 (31.3%)	3	1	1	0	0	5
皮膚及皮下組織疾病							
毛髮脫落	5 (31.3%)	5	0	0	0	5	0

¹: 若受試者有這樣的不良反應被報告，嚴重性分級使用曾經評分之最高等級

²: 定義為受試者曾經經歷與該研究藥劑在因果性上相關的不良反應

【0110】 表 2：於 PEP0203 研究中治療之胰臟癌患者上，等級 3 或更高等級之治療後出現的不良反應發生率

	總體 N=5	60 mg/m ² N=1	80 mg/m ² N=3	120 mg/m ² N=1
主要器官系統分類 慣用術語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
-任一主要器官系統分類				
-全部	3 (60.0)	0	2 (66.7)	1 (100.0)
感染及傳染				
-全部	3 (60.0)	0	2 (66.7)	1 (100.0)
肝炎病毒	1 (20.0)	0	1 (33.3)	0
感染	1 (20.0)	0	0	1 (100.0)
肺炎	1 (20.0)	0	1 (33.3)	0
敗血性休克	1 (20.0)	0	1 (33.3)	0
血液及淋巴系統疾病				
-全部	2 (40.0)	0	1 (33.3)	1 (100.0)
淋巴細胞減少症	1 (20.0)	0	0	1 (100.0)
嗜中性白血球減少症	1 (20.0)	0	1 (33.3)	0
白血細胞疾病	1 (20.0)	0	0	1 (100.0)
胃腸道疾病				
-全部	2 (40.0)	0	1 (33.3)	1 (100.0)
腹瀉	2 (40.0)	0	1 (33.3)	1 (100.0)

腹部疼痛	1 (20.0)	0	0	1 (100.0)
胃腸道出血	1 (20.0)	0	1 (33.3)	0
調查				
-全部	2 (40.0)	0	1 (33.3)	1 (100.0)
血膽紅素增加	1 (20.0)	0	1 (33.3)	0
脂肪酶增加	1 (20.0)	0	0	1 (100.0)
嗜中性白血球數減少	1 (20.0)	0	0	1 (100.0)
血白細胞數減少	1 (20.0)	0	0	1 (100.0)
代謝及營養疾病				
-全部	2 (40.0)	0	1 (33.3)	1 (100.0)
低白蛋白血症	1 (20.0)	0	1 (33.3)	0
低鉀血症	1 (20.0)	0	1 (33.3)	0
低鈉血症	1 (20.0)	0	0	1 (100.0)
低磷酸鹽血症	1 (20.0)	0	0	1 (100.0)
呼吸道、胸部及縱隔的 疾病				
-全部	2 (40.0)	0	1 (33.3)	1 (100.0)
呼吸困難	1 (20.0)	0	0	1 (100.0)
胸膜積水	1 (20.0)	0	1 (33.3)	0
一般疾病和投藥部位條 件				

-全部	1 (20.0)	0	0	1 (100.0)
死亡	1 (20.0)	0	0	1 (100.0)

【0111】 實例 7：第 3 階段試驗

【0112】 來自第 1 階段試驗（上述）的有希望的療效及安全資料，保證了該 MM-398、5-FU 加上甲醯四氫葉酸之組合在第 3 階段的研究中進一步探索。

【0113】 A. 目標

【0114】 第 3 階段試驗的主要目標在比較與帶有轉移性胰臟癌且對以健擇他濱為基礎的療法有進展的患者上之 5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸治療相比，使用或未使用 5-氟尿嘧啶加甲醯四氫葉酸之 MM-398 治療後的整體生存期。其次要目標包含以下內容：

比較實驗組及控制組之間的時間對事件(time-to-event)療效終點（即無進展存活期(PFS)以及至治療失敗之時間(TTF)）；

- 於治療組中比較客觀反應率(ORR)；
- 於治療組中比較 CA19-9 之腫瘤標誌物反應；
- 於治療組中比較臨床效益反應(CBR)；
- 使用歐洲癌症研究與治療組織(EORTC)的生活品質核心問卷 (EORTC-QLQ-C30)，而於治療組中評估患者報告結果(PROs)；
- 於治療組中比較其安全及其不良反應情況；
- 確定 MM-398 作為單一藥劑、以及與 5-FU 及甲醯四氫葉酸結合時的藥物動力學特性。

【0115】 本研究的一個重要探索目標為，在 MM-398 的治療與 MM-398 加上 5-FU 及甲醯四氫葉酸的治療後，探索與毒性及療效有關的生物標誌物。

【0116】 B. 研究設計

【0117】 這是一項開放標籤、隨機、三個群組的 MM-398 第三階段試驗，其使用或未使用 5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸，並與在帶有轉移性胰臟癌且對先前以健擇他濱為基礎的療法有進展的患者上之 5-氟尿嘧啶(5-FU)及甲醯四氫葉酸（亦稱為醛葉酸）治療相比。

【0118】 約 405 位符合條件的患者參與本全球性的研究，該研究係採用第 2 版或更高版本之方案。患者將參與最長達 28 天的篩選，在此期間，他們將進行合格性的評估與 UGT1A1*28 對偶基因的篩選。符合條件的患者係以 1:1:1 的比例被隨機分配到下列的治療組之一：

<p>治療組 A (實驗組): MM-398</p>	<p>每三週以 120 mg/m² 之 MM-398 靜脈輸注(IV)超過 90 分鐘。UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者將以 80 mg/m² 的減少劑量接受第一週期的治療。若患者在第一次 MM-398 投藥後未經歷任何與藥劑相關的毒性，從第 2 週期起該劑量可以 20 mg/m² 的增加量增加，直到 120 mg/m² 的最大量。</p>
<p>治療組 B (控制組): 5-FU及甲醯四氫葉酸</p>	<p>於 6 週的週期內，每週以 2000 mg/m² 之 5-Fu 靜脈輸注超過 24 小時(±30 分鐘)投與四個星期(第 1、8、15 及 22 天)，隨後休息 2 週。於 6 週的週期內，每週以 200 mg/m² 之左旋甲醯四氫葉酸，或以 400 mg/m² 之左旋+右旋外消旋甲醯四氫葉酸混合物，靜脈輸注超過 30 分鐘，投與四</p>

	個星期(第 1、8、15 及 22 天), 隨後休息 2 週。
治療組 C (實驗組): MM-398、5-FU 及 甲醯四氫葉酸	<p>每 2 週以 80 mg/m² 之 MM-398 靜脈輸注超過 90 分鐘。UGT1A1*28 對偶基因同型合子且被隨機分配到治療組 C 的患者, 將以 60 mg/m² 的減少劑量接受第一週期的治療。若患者在第一次 MM-398 投藥後未經歷任何與藥劑相關的毒性, 從第 2 週期起該劑量可增加至 80 mg/m²。</p> <p>每 2 週以 2400 mg/m² 之 5-Fu 靜脈輸注 46 小時之期間。每 2 週以 200 mg/m² 之左旋甲醯四氫葉酸, 或以 400 mg/m² 之左旋+右旋外消旋甲醯四氫葉酸混合物, 靜脈輸注 30 分鐘之期間。</p> <p>MM-398 應在 5-Fu 及甲醯四氫葉酸之前投與; 甲醯四氫葉酸應總是在 5-Fu 之前投與。如果需要停止 MM-398 或 5-Fu/甲醯四氫葉酸的給藥, 那麼該組合物中的其他藥劑也不應該投與。</p>

【0119】 患者將被平均地隨機分配到使用設在一中央場所的互動網路回應系統之治療組。隨機分配將基於下列的預後因素而分層:

- 基線白蛋白水平(≥ 4.0 g/dL 對 < 4.0 g/dL)
- 身體表現狀態(KPS)得分(70 及 80 對 ≥ 90)
- 人種(白種人對東亞對所有其他)

【0120】 治療將以週期為單位進行投與。患者將接受治療直至疾病進展(影像診斷或臨床症狀惡化)、無法忍受的毒性或其他終止研究的理由。每六週將以 RECIST 指導方針(Eisenhauer, E.A.,

et al., “New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (1.1 版). *European Journal of Cancer*, 2009. 45:pp. 228-247) 評估腫瘤反應，或若依據臨床跡象及症狀之疾病進展明顯時更早進行評估。在整個研究過程中所有患者的腫瘤測量影像將被收集並儲存。然而，所有的治療決定將根據當地放射科醫生及/或疾病狀態的 PI 評估。可在 ORR 及/或 PFS 的獨立分析是必要的時，進行這些掃描結果的獨立審視。

【0121】 治療中止後，30 天的治療追蹤隨訪是必要的。隨後，將每個月對所有患者進行整體存活期的追蹤（透過電話或至研究場所訪問），直至患者死亡或研究關閉，以較早者為準。因客觀疾病進展以外的原因而退出研究治療之患者，應在追蹤期間繼續接受影像診斷進展之評估（包含因症狀惡化而中止之患者）。

【0122】 所有的患者會被要求在其參與研究的期間，完成疼痛評估及止痛劑用量日誌，該日誌將紀錄患者其疼痛強度及每日止痛藥用量之評估。病人的反應將用於臨床效益反應與其他參數的評估。所有患者也將被要求完成 EORTC QLQ-C30 生活品質評估問卷。

【0123】 為了處理此研究的探索目標，所有的場所將被要求參加在同伴平移研究(TR)協議(MM-398-07-03-01.TR)，除非當地法規禁止。本研究的參與是患者可選擇的，且他們將被要求對該平移研究提供一個獨立的同意書。

【0124】 一旦在第 2 版或更高版本之方案下之參與患者中發生了至少 305 例死亡事件，將舉行整體存活期(OS)的主要分析。在 OS 主要分析期間接受研究治療的患者將繼續接受治療，直至達到

其中一中止標準。在研究過程中，安全資料的定期審閱將由一獨立資料安全監督委員會(DSMB)進行。圖 7 顯示了該研究設計。

【0125】 C. 患者選擇及中止

【0126】 全球約有 405 位患者將參與本研究，該研究採用第 2 版或更高版本之方案。為了被納入本研究中，患者必須有/為：

1. 在組織學或細胞學上被證實為外分泌胰腺癌；
2. 所記錄的轉移性疾病及疾病狀態係為 RECIST 1.1 版指導方針所定義之可測得的或非可測得的；
3. 在先前的健擇他濱或含健擇他濱之治療後，所記錄的疾病進展為局部晚期或轉移性處置。許可的療法例子包括，但不限於：
 - 單一藥劑健擇他濱
 - 任何一健擇他濱為基礎的方案，並持續或未持續有健擇他濱
 - 單一藥劑健擇他濱，之後加入一鉑類藥劑、一氟嘧啶或一厄洛替尼
 - 若在完成輔助治療的 6 個月內發生疾病復發，在輔助治療處置中投與健擇他濱
4. 卡諾斯基身體機能狀態(Karnofsky Performance Status；KPS) 得分 ≥ 70 ；
5. 足夠的骨髓存量，可由以下所證：
 - 在未使用造血生長因子的情形下，ANC $> 1,500$ 細胞/微升 (cells/ μ l)；以及
 - 血小板數量 $> 100,000$ cells/ μ l；以及
 - 血紅蛋白 > 9 g/dL (允許血紅蛋白低於 9 g/dL 的患者輸血

治療)

6. 足夠的肝功能，可由以下所證：

- 血清總膽紅素在規定正常範圍內（允許膽道阻塞者進行膽道引流）
- 白蛋白水平 ≥ 3.0 g/dL
- 天門冬胺酸鹽轉氨酶(AST)及丙胺酸轉氨酶(ALT) ≤ 2.5 倍的 ULN（正常值上限）（若出現肝臟轉移， ≤ 5 倍的 ULN 是可以接受的）

7. 由血清肌酐 ≤ 1.5 倍的 ULN 所證明的足夠的腎功能；

8. 心電圖正常或心電圖沒有任何臨床顯著的發現；

9. 從任何先前的手術、放射線治療或其他抗腫瘤治療的效果恢復；

10. 至少 18 歲；

11. 能夠理解並簽署一知情同意書（或有能夠這樣做之法律代表）。

【0127】 患者必須符合所有以上所列入之標準，且未符合下列之排除標準：

1. 有活性的 CNS(中樞神經系統)轉移（由臨床症狀、腦水腫、類固醇的需要，或進行性疾病而反映表現出）；
2. 臨床顯著的胃腸道疾病，包括肝功能失調，出血，發炎，閉塞，或腹瀉 $>$ 等級 1；
3. 在過去 5 年內有任何第二個惡性腫瘤病史；以前有原位癌、基底或鱗狀細胞皮膚癌病史的受試者係符合資格。若過去至少連續 5 年未罹患任何疾病，患有其他惡性腫瘤的受試者符合資

格；

4. 在列入前的 6 個月內有嚴重的動脈血栓事件（心肌梗塞、不穩定型心絞痛、中風）；
5. NYHA 級別為 III 或 IV 級充血性心力衰竭、室性心律失常或血壓不受控制；
6. 於篩選探訪期間或預定給藥第一天受到活性感染或出現不明原因 $> 38.5^{\circ}\text{C}$ 的發燒（應研究者的酌情決定，可招募有腫瘤熱的患者），而調查員的意見可能危及患者的試驗參與，或影響其研究結果；
7. 已知對 MM-398、其它微脂體產品、氟尿嘧啶或甲醯四氫葉酸之組合物中的任何成份過敏；
8. 在本研究預定給藥第一天之前之 4 星期內進行的試驗性療法，或研究藥劑在時間間隔內的半衰期少於至少 5 個；
9. 任何被研究者認為可能會干擾患者簽署知情同意書的能力之其他醫療或社會情況，其合作並參與本研究，或干擾結果的解釋；
10. 懷孕或正在哺乳；於登記時根據尿液或血清妊娠測試，懷胎女性的可能性必須測試為妊娠陰性。具生殖可能性的男性及女性患者必須同意在研究過程中以及研究藥物最後給藥的 3 個月後，使用一個可靠的節育方法。

【0128】 登記的標準必須明確地遵循。在下列情況下患者將被停止其研究治療：

- 患者有依據 RECIST v1.1 版標準之疾病進展的證據
- 患者出現症狀惡化

- 患者經歷無法忍受的毒性，或需要下列內容之不良反應：
 - 減少第三劑量
 - 自下一個週期開始，治療停止超過 21 天，除非在研究員的意見中表示患者正接受到研究治療的利益
- 患者明顯不符合每個 PI 評估的研究程序之規定
- 患者或患者的主治醫師要求病人退出研究治療
- 研究者或主辦者因任何的理由停止該研究或停止病人的研究參與，但考慮到患者(們)之權利、安全及健康，並依照 ICH/ GCP 指導方針及當地法規

【0129】 如果患者失去追蹤或退出研究治療，應試圖聯絡到患者以確定中止原因。對於誰是失去追蹤的患者，在認為患者失去追蹤之前，應有記錄試圖聯絡該患者至少 3 次，包含透過掛號郵件。如果患者因客觀的疾病進展以外的原因停止研究治療，該患者每 6 個星期應繼續進行放射性的疾病評估，直到觀察到客觀的疾病進展。

【0130】 所有停止研究治療的患者應如協議所要求而繼續隨訪。不應追蹤患者之研究終點的唯一情況，是當患者已經撤回同意書。同意書的撤回應為一個患者所發起的決定，且應意味著不僅患者願意停止研究治療及隨訪，且研究者不再被授權作出進一步聯絡該患者的嘗試，包括任何確定他們的生存狀態之嘗試。

【0131】 D. 分配患者到治療組之方法

【0132】 在所有的篩選評估及 UGT1A1*28 對偶基因的結果已經完成後，將使用一電腦化互動網路反應系統，以 1:1:1 的比例隨機分配患者到下列的治療組之一：

- 治療組 A (實驗組) : MM-398
- 治療組 B (控制組) : 5-FU 及甲醯四氫葉酸
- 治療組 C (實驗組) : MM-398、5-FU 及甲醯四氫葉酸

【0133】 隨機分配必須在計劃給藥的 7 天進行。該隨機分配將基於以下的預後因素而分層：

- 基線白蛋白水平(≥ 4.0 克/分升(g/dL) 對 < 4.0 g/dL)
- KPS 得分(70 及 80 對 ≥ 90)
- 人種 (白種人對東亞對所有其他)

【0134】 E. MM-398 之說明

【0135】 MM-398 為封裝在一微脂體藥物傳輸系統內之伊立替康(亦稱作 CPT-11)。其係以無菌狀態供應在單次使用的藥瓶中，瓶中含有濃度為 5 mg/mL 之 9.5 mL 的 MM-398。該藥瓶含有 0.5 mL 的過量，以方便從每一個 10 mL 的藥瓶抽出標示的量。

【0136】 MM-398 必須冷藏保存於 2 至 8°C，並避光保護。輸液過程中不需要避光保護。MM-398 絕不能被冷凍。負責的個體應在由藥瓶抽出藥劑產品到針筒內的前後，檢查藥瓶內容物的顆粒物。

【0137】 MM-398 在投藥前必須稀釋。稀釋液在室溫(15-30°C)下有 6 小時是物理及化學穩定的，但最好是儲存在冷藏溫度下(2-8°C)並避光保護。稀釋液絕不能被冷凍。因為在稀釋過程中的可能微生物污染，最好於 24 小時內在冷藏狀態(2-8°C)下使用該稀釋液，若保存在室溫(15-30°C)下則於 6 小時內使用。

【0138】 20 瓶 MM-398 將被包裝在一紙板容器內。個別藥瓶與紙板容器外側將依照當地法規要求進行標籤。

【0139】 MM-398 將依下列所述給藥及投與。所有患者將以基線來篩選 UGT1A1*28 對偶基因。

<p>治療組 A</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 非 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者將接受 120 mg/m² 劑量的 MM-398。 • 任何 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者將以 80 mg/m² 的減少劑量接受第一週期的治療。若患者在第一次 MM-398 投藥後未經歷任何與藥劑相關的毒性，從第 2 週期起，他們的劑量可以 20 mg/m² 的增加量增加，直到 120 mg/m² 的最大量。
<p>治療組 C</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 非 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者將接受 80 mg/m² 劑量的 MM-398。 • UGT1A1*28 對偶基因同型合子且隨機分配到治療組 C 的患者，將以 60 mg/m² 的減少劑量接受第一週期的治療。若患者在第一次 MM-398 投藥後未經歷任何與藥劑相關的毒性，從第 2 週期起，該劑量可增加至 80 mg/m² 的劑量。 • MM-398 應在 5-Fu 及甲醯四氫葉酸之前投與。

【0140】 在治療組 A 中，MM-398 將在每個為期 3 週的週期的第 1 天，於研究場所以 IV 輸注投與 90 分鐘之期間。在治療組 C 中，MM-398 將第 1 週期以 IV 輸注投與 90 分鐘之期間，若在第 1 週期未發生急性輸液反應，從第 2 週期起該輸注時間可減少到 60 分鐘。週期的持續時間在治療組 A 中為 3 週，在治療組 C 中為 2 週。第 1 週期的第 1 天是一個固定的日子，隨後的劑量應在每個週期的第 1 天（± 3 天）投與。

【0141】 在投藥之前，適當劑量的 MM-398 必須被稀釋在 5% 的葡萄糖注射液(D5W)至最終體積為 500 mL。應小心不要使用管線過濾器或任何 D5W 以外的稀釋劑。MM-398 可以使用標準含 PVC 的靜脈投藥袋及管路進行投與。

【0142】 MM-398 的投與實際劑量將取決於在每個週期開始時，計算患者的身體表面積。在計算的總計量上可允許± 5%的差異，以便於劑量投藥。由於 MM-398 藥瓶為單次使用的藥瓶，現場工作人員絕不能儲存任何藥瓶內的未使用部分供將來使用，且他們必須丟棄該產品未使用的部分。

【0143】 在與標準劑量的地塞米松及一 5-HT3 拮抗劑或其他止吐劑一起使用之 MM-398 輸注之前，所有患者必須按照標準的伊立替康投藥規定做法而預先用藥治療。對於在之前的週期中經歷過急性膽鹼激導性症狀的患者，可預防性開立阿托品的處方。

【0144】 F. 5-FU 及甲醯四氫葉酸之說明

【0145】 5-氟尿嘧啶為干擾核酸生物合成的嘧啶拮抗劑。該藥物的去氧核糖核苷酸抑制胸苷酸合成酶，從而抑制胸苷酸由去氧尿苷酸形成，進而干擾 DNA 的合成。其也干擾了 RNA 的合成。

【0146】 甲醯四氫葉酸係作為嘌呤及嘧啶的合成中之 1-碳轉移反應的生化輔助因子。甲醯四氫葉酸不需要轉化成四氫葉酸的酶，二氫葉酸還原酶(DHFR)。胺甲葉酸及其他 DHFR-拮抗劑的效果係被甲醯四氫葉酸抑制。甲醯四氫葉酸能增強氟化嘧啶類（即氟尿嘧啶及氟尿苷）的細胞毒性效果。5-FU 在細胞內被活化後，其附有一葉酸輔酶，並抑制胸苷酸合成酶，從而抑制嘧啶合成。甲醯四氫葉酸增加了葉酸的數量，藉以增加葉酸輔助因子及活性

5-FU 與胸苷酸合成酶的結合。

【0147】 5-FU 及甲醯四氫葉酸將根據國家特定的包裝說明書儲存及處理。市場上可取得的 5-FU 及甲醯四氫葉酸將提供給本研究中所有被隨機分配到治療組 B 及治療組 C 之患者。

【0148】 5-FU 及甲醯四氫葉酸將依下列所述給藥及投與。

<p>治療組 B</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 於 6 週的週期內，將以每週 2000 mg/m² 之 5-FU 作靜脈輸注 24 小時之期間(±30 分鐘)投與四個星期 (第 1、8、15 及 22 天)，隨後休息 2 週。 • 於 6 週的週期內，將以每週 200 mg/m² (<i>l form</i>)或 400 mg/m² 劑量(<i>l + d racemic form</i>)之甲醯四氫葉酸，作靜脈輸注 30 分鐘之期間，投與四個星期 (第 1、8、15 及 22 天)，隨後休息 2 週。
<p>治療組 C</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 每 2 週將以 2400 mg/m² 劑量之 5-Fu 作靜脈輸注超過 46 小時。 • 每 2 週將以 200 mg/m² (<i>l form</i>)或 400 mg/m² 劑量(<i>l + d racemic form</i>)之甲醯四氫葉酸，作靜脈輸注 30 分鐘之期間。

【0149】 應按照包裝說明書或標準甲醯四氫葉酸重組規定指導方針上的指示，重組甲醯四氫葉酸。甲醯四氫葉酸應該在輸注 5-FU 之前投與。

【0150】 5-FU 及甲醯四氫葉酸的投與實際劑量將取決於在每個週期之前，計算患者的身體表面積。在計算的總計量上可允許± 5%的差異，以便於劑量投藥。

【0151】 在第 1 週期後，對於每一新週期的開始，可允許一

個± 3 天的空窗期，而對於第 8、15 及 22 天的輸注，可允許一個± 1 天的空窗期。

【0152】 在與標準劑量的地塞米松、普氫苯噻肼或等效的其他止吐劑一起使用之 5-FU 及甲醯四氫葉酸輸注之前，所有患者必須按照標準的 5-FU 投藥規定做法而預先用藥治療。

【0153】 G. MM-398 之重要治療注意事項

【0154】 當與 MM-398 已被廣泛研究的活性成分伊立替康相比，先前的 MM-398 研究數據並沒有顯示出任何未預料到的毒性。關於伊立替康的使用以及處置那些毒性之處理程序，已提供其警告及注意事項如下。

【0155】 腹瀉

伊立替康可誘發腹瀉的早期及晚期形式，這似乎是由不同的機制所影響。早期腹瀉（發生在輸注伊立替康的期間或之後不久）的性質為膽鹼激導性。其通常是短暫的，且僅有少數具嚴重性。其可能伴隨著下列症狀：鼻炎、唾液分泌增多、瞳孔縮小、流淚、出汗、潮紅以及可導致腹部絞痛之腸道過度蠕動。對於在之前的 MM-398 週期中經歷過早期膽鹼激導性症狀之患者，將依研究者的酌情而給予阿托品的預防性投藥。

【0156】 晚期腹瀉（通常發生在伊立替康投藥超過 24 小時後）可能會危及生命，因為其可能是長期的，並可能導致脫水，電解質不平衡或敗血症。晚期腹瀉應該立即以洛伯醯胺(loperamide)治療，且如果在洛伯醯胺治療後仍持續腹瀉，應該考慮使用奧曲肽(octreotide)。與持續或嚴重腹瀉相關的體液及電解質流失可導致危及生命的脫水、腎功能不全、電解質不平衡，且可能促成心血管

疾病的發病。感染性併發症的風險增加，這可能會在具有化療誘導性嗜中性白血球減少症的患者中導致敗血症。有腹瀉的患者應仔細被監測，若他們出現脫水，即給予水份及電解質的補充，若他們出現腸道阻塞、發燒或嚴重的嗜中性白血球減少症，即給予抗生素的援助。

【0157】 嗜中性白血球減少症

在以伊立替康治療的患者中，由於嚴重嗜中性白血球減少症之後的敗血症所導致的死亡已有報導。嗜中性白血球減少症的併發症應該立即以抗生素的援助來處置。G-CSF 可以斟酌使用於處置嗜中性白血球減少症。已經知道在接受先前的抗腫瘤治療時有經歷過等級 3 或 4 之嗜中性白血球減少症的患者，應仔細被監測及照管。

【0158】 過敏

包含嚴重的過敏性或類過敏性反應之過敏反應已被觀察到。可疑的藥劑應該立即被停止，且若過敏反應發生時，應該給予積極的治療。

【0159】 結腸炎/腸道阻塞

併發有潰瘍、出血、腸道阻塞及感染之結腸炎案例已被觀察到。經歷過腸道阻塞的患者應該接受及時的抗生素援助。

【0160】 血栓栓塞

在接受含有伊立替康之治療方案的患者中，已觀察到血栓栓塞的反應；導致這些反應的具體原因尚未確定。

【0161】 妊娠

伊立替康的妊娠分類為 D。有懷胎可能性的女性應被建議避免

在接受伊立替康治療時懷孕。若被報告為懷孕，應中止治療。該患者應該退出本研究，且其懷孕過程應該被追蹤，直至知道結果。

【0162】 靜脈注射部位之照護

應謹慎避免外滲，且輸注部位應監測發炎的跡象。如果發生外滲，建議以無菌生理食鹽水沖洗該部位，並施用冰塊。

【0163】 高危險病人

在伊立替康每周排程的臨床試驗中，已注意到有中度增高的基線血清總膽紅素水平(1.0 to 2.0 mg/dL)的患者，係較膽紅素水平低於 1.0 mg/dL (50.0% [19/38] 對 17.7% [47/226]; $p < 0.001$) 的患者，已有經歷到第 1 週期的等級 3 或 4 嗜中性白血球減少症之明顯較大可能性。當在接受伊立替康治療時，膽紅素葡萄糖苷酸化異常的患者，如吉伯特氏症候群患者，也可能處在較高的骨髓抑制危險之下。

【0164】 急性輸注相關反應

具有潮紅、呼吸急促、臉部腫脹、頭痛、受寒、背痛、胸部或咽喉部緊悶以及低血壓的特徵之急性輸注相關反應，已被報告發生在少數以微脂體藥物治療的患者上。在大多數患者中，這些反應一般在輸注中止後 24 小時內消退。在一些患者中，該等反應可藉由減慢輸注速率而消退。大多數經歷過急性輸注反應的患者係能夠在沒有併發症發生的情況下，容忍進一步的輸注。

【0165】 其他潛在毒性

MM-398 為新的伊立替康微脂體製劑，其與未封裝製劑內的伊立替康不同，所以有一個那些由伊立替康所引起毒性以外的潛在毒性。所有患者應被密切監測其反應藥物毒性之跡象及症狀，特

別是在初期投藥治療期間。

【0166】 H. 劑量修改之必要條件

在投藥到期時其可能持續長達 3 週，以便從本研究治療相關的毒性中恢復。若從毒性恢復所需的時間超過 3 週，該患者應自本研究停止，除了該患者正受益於本研究治療，其中該患者的研究延續情況，應在研究者及主辦者或其指派者之間討論其延續之風險及利益。若患者的劑量因毒性而在研究期間內減少，該研究期間應保持減少的劑量；再度提升劑量到較早劑量之情形是不被允許的。任何有兩劑減少劑量且經歷需要減少第三個劑量之不良反應的患者，必須自本研究中停止。

【0167】 輸注反應將會被監測。輸注反應係依據國家癌症研究所之 CTCAE (4.0 版)中之過敏性反應/輸注反應及過敏反應之定義而定義，如以下所定義：

等級 1: 短暫的潮紅或皮疹，藥物發燒 $<38^{\circ}\text{C}$ ($<100.4^{\circ}\text{F}$)；無需介入治療
等級 2: 需中斷介入治療或或輸液；立即對症狀的處置（例如，抗組織胺、NSAIDS、麻醉藥）作出反應；需在 <24 小時的時間內服用預防性藥物
等級 3: 症狀性支氣管痙攣，不論有無蕁麻疹；需腸胃外介入治療；過敏相關的水腫/血管性水腫；低血壓
等級 4: 危及生命的結果;急需介入治療

【0168】 研究場所的政策或應使用於處置輸液反應之治療指導方針。

<p>等級 1</p> <ul style="list-style-type: none">• 減低 50%的輸注速率• 每 15 分鐘監測患者病情的惡化
<p>等級 2</p> <ul style="list-style-type: none">• 停止輸注• 以靜脈輸注方式投與 50 mg 鹽酸二苯胺，以口服方式投與醋胺酚 650 mg，並投與氧氣• 一旦輸注反應已解決，已先前 50%的速率恢復輸注• 每 15 分鐘監測患者病情的惡化• 對於所有後續的輸注，預先以 25 至 50 mg 的鹽酸二苯胺靜脈輸注用藥治療
<p>等級 3</p> <ul style="list-style-type: none">• 停止輸注並從患者身上拔下輸液管路• 以靜脈輸注方式投與 50 mg 的鹽酸二苯胺、以靜脈輸注方式投與 10 mg 的地塞米松、投與支氣管痙攣用之支氣管擴張劑、以及醫療上必要的其他藥物或氧氣• 不得以 MM-398 作進一步的治療
<p>等級 4</p> <ul style="list-style-type: none">• 停止輸注並從患者身上拔下輸液管路• 投與治療支氣管痙攣所需的腎上腺素、支氣管擴張劑或氧氣• 以靜脈輸注方式投與 50 mg 的鹽酸二苯胺、以靜脈輸注方式投與 10 mg 的地塞米松• 考慮住院觀察• 不得以 MM-398 作進一步的治療

【0169】 對於經歷過等級 1 或等級 2 輸注反應的患者，可酌情將日後的輸注降低速率(120 分鐘之期間)投與。

【0170】 對於經歷過第二次等級 1 或等級 2 輸注反應的患者，以靜脈輸注 10 mg 的地塞米松。所有後續的輸液應以靜脈輸注 50 毫克鹽酸二苯胺、靜脈輸注 10 毫克地塞米松以及口服 650 毫克醋胺酚預先用藥治療。

【0171】 I. 對於血液學毒性之 MM-398 劑量修改

【0172】 在開始一個新的治療週期之前，患者需具有：

- ANC \geq 1500/立方毫米(mm^3)
- 血小板計數 \geq 100,000/ mm^3

【0173】 應延期治療，以便有足夠的恢復時間痊癒，且應依據下列圖表中的指引而投藥治療。若患者有發熱性嗜中性白血球減少症，ANC 必須下降到 \geq 1500/ mm^3 ，且患者必須從感染中恢復。

表：對於嗜中性白血球數量之 MM-398 劑量修改

ANC: 細胞 / mm^3 (最差 CTCAE等級)	下個週期之 MM-398 劑量 ^a		
	治療組 A: 非 UGT1A1*28 對偶基因同型 合子的患者	治療組 A: UGT1A1*28對 偶基因同型合 子的患者 ^d 治療組 C: 非UGT1A1*28 對偶基因同型 合子的患者	治療組 C: UGT1A1*28 對 偶基因同型合 子的患者 ^d
\geq 1000 至	先前劑量的	先前劑量的	先前劑量的

1999 (等級 1 或 2)	100%	100%	100%
< 1000 (等級3/4)或發 熱性嗜中性白 血球減少症	減少20 mg/m ² 的劑量至80 mg/m ² 的最大劑 量 ^b	第一次出現時 減少劑量至60 mg/m ² ，並在第 二次出現時減 至 50 mg/m ² 的 劑量 ^{c, d}	第一次出現時 減少劑量至 50 mg/m ² ，並在第 二次出現時減 至 40 mg/m ² 的 劑量 ^{e, d}

^a 所有的劑量調整應根據前面最差的毒性

^b 需要進一步將劑量減少超過 80 mg/m² 的患者必須退出本研究

^c 需要進一步將劑量減少超過 50 mg/m² 的患者必須退出本研究

^d UGT1A1*28 對偶基因同型合子、且已經增加其劑量的患者，應該按照對於非 UGT1A1*28 對偶基因同型合子患者之指導方針而減少劑量

^e 需要進一步將劑量減少超過 40 mg/m² 的患者必須退出本研究

表：對於其他血液學毒性之 MM-398 劑量修改

最差 CTCAE毒 性等級	下個週期之 MM-398 劑量 ^a		
	治療組A： 非UGT1A1*28 對偶基因同型 合子的患者	治療組A： UGT1A1*28對偶 基因同型合子的 患者 ^d 治療組C： 非UGT1A1*28對	治療組C： UGT1A1*28 對偶 基因同型合子的 患者 ^d

		偶基因同型合子的患者	
≤ 等級2	先前劑量的 100%	先前劑量的100%	先前劑量的 100%
等級3/4	減少20 mg/m ² 的劑量至80 mg/m ² 的最小劑 量 ^b	第一次出現時減 少劑量至60 mg/m ² ，並在第二 次出現時減少至 50 mg/m ² 的劑量 c, d	第一次出現時減 少劑量至 50 mg/m ² ，並在第二 次出現時減少至 40 mg/m ² 的劑量 ^e , d

- ^a 所有的劑量調整應根據前面最差的毒性
- ^b 需要進一步將劑量減少超過80 mg/m²的患者必須退出本研究
- ^c 需要進一步將劑量減少超過50 mg/m²的患者必須退出本研究
- ^d UGT1A1*28 對偶基因同型合子、且已經增加其劑量的患者，應該按照對於非 UGT1A1*28 對偶基因同型合子患者之指導方針而減少劑量
- ^e 需要進一步將劑量減少超過 40 mg/m² 的患者必須退出本研究

【0174】 J. 對於非血液學毒性之 MM-398 劑量修改

【0175】 應延期治療，直到腹瀉下降至 < 等級 1，且其他等級 3 或 4 之非血液學毒性者應延期到其下降至等級 1 或基線。對於藥劑相關的腹瀉及其他等級 3 或 4 之非血液學毒性者，MM-398 劑量調整的指導方針係提供如下。輸注反應應依上文所述進行處理。

表：對於腹瀉之 MM-398 劑量修改

最差CTCAE 毒性等級	下個週期之MM-398劑量 ^a		
	治療組A： 非UGT1A1*28 對偶基因同型 合子的患者	治療組A： UGT1A1*28對偶 基因同型合子的 患者 ^d 治療組C： 非UGT1A1*28對 偶基因同型合子 的患者	治療組C： UGT1A1*28 對 偶基因同型合子 的患者 ^d
等級1或2 (2 至3次解便/ 天 > 前處 理，或4至6 次解便/天 > 前處理)	先前劑量的 100%	先前劑量的100%	先前劑量的 100%
等級3 (7至9 次解便/天 > 前處理)或等 級4 (多於10 次解便/天 > 前處理)	減少20 mg/m ² 的劑量至80 mg/m ² 的最大劑 量 ^b	第一次出現時減 少劑量至60 mg/m ² ，並在第二 次出現時減少至 50 mg/m ² 的劑量 c, d	第一次出現時減 少劑量至 50 mg/m ² ，並在第二 次出現時減少至 40 mg/m ² 的劑量 e, d

^a 所有的劑量調整應根據前面最差的毒性

^b 需要進一步將劑量減少超過 80 mg/m² 的患者必須退出本研究

^c 需要進一步將劑量減少超過 50 mg/m² 的患者必須退出本研究

^d UGT1A1*28 對偶基因同型合子、且已經增加其劑量的患者，應該按照對於非 UGT1A1*28 對偶基因同型合子患者之指導方針而減少劑量

^e 需要進一步將劑量減少超過 40 mg/m² 的患者必須退出本研究

表：對於腹瀉、疲乏及等級 3 的厭食以外之非血液學毒性的
MM-398 劑量修改 ^d

最差 CTCAE毒 性等級	下個週期之 MM-398 劑量 ^a		
	治療組A： 非UGT1A1*28 對偶基因同型合 子的患者	治療組A： UGT1A1*28對偶 基因同型合子的 患者 ^e 治療組C： 非UGT1A1*28對 偶基因同型合子 的患者	治療組C： UGT1A1*28對偶 基因同型合子的 患者 ^e
等級1或2	先前劑量的 100%	先前劑量的100%	先前劑量的 100%
等級3或4 (噁心及嘔吐除外)	減少20 mg/m ² 的劑量至80 mg/m ² 的最小劑量 ^b	第一次出現時減少劑量至60 mg/m ² ，並在第二次出現時減少至50 mg/m ² 的劑量	第一次出現時減少劑量至50 mg/m ² ，並在第二次出現時減少至40 mg/m ² 的劑量

		c, e	f, e
儘管止吐治療，等級3或4的噁心或嘔吐	最佳化止吐治療，並減少20 mg/m ² 的劑量至80 mg/m ² 的最小劑量 ^b	最佳化止吐治療，並減少劑量至60 mg/m ² ；若患者已經接受60 mg/m ² 的劑量，減至50 mg/m ² 的劑量 ^{c, e}	最佳化止吐治療，並減少劑量至50 mg/m ² ；若患者已經接受50 mg/m ² 的劑量，減至40 mg/m ² 的劑量 ^{f, e}

^a 所有的劑量調整應根據前面最差的毒性

^b 需要進一步將劑量減少超過 80 mg/m² 的患者必須退出本研究

^c 需要進一步將劑量減少超過 50 mg/m² 的患者必須退出本研究

^d 疲勞及等級 3 之厭食不需要劑量調整

^e UGT1A1*28 對偶基因同型合子、且已經增加其劑量的患者，應該按照對於非 UGT1A1*28 對偶基因同型合子患者之指導方針而減少劑量

^f 需要進一步將劑量減少超過 40 mg/m² 的患者必須退出本研究

【0176】 K. 5-FU 及甲醯四氫葉酸之劑量修改（治療組 B 及治療組 C）

【0177】 5-FU 劑量修改的指導方針係已提供如下。甲醯四氫葉酸不需因毒性而調整劑量。甲醯四氫葉酸必須在每次 5-FU 的給藥之前立即給予，因此，如果 5-FU 的投藥持續，甲醯四氫葉酸的投藥也應持續。如果病人經歷到輸注反應，應使用規定的指導方針或 MM-398 輸注反應處置的指導方針。

【0178】 L. 對於血液學毒性之 5-FU 劑量修改

【0179】 在一週期內的下一次投藥之前，或在開始一個新的治療週期之前，患者需具有：

- $ANC \geq 1500/mm^3$
- 白血球計數 $\geq 3500/mm^3$
- 血小板計數 $\geq 75,000/mm^3$ (依據對 5-FU 之歐洲產品特性概述，血小板在開始治療之前應已恢復至 $\geq 100,000/mm^3$)

【0180】 應延期治療，以便有足夠的恢復時間痊癒，且應依據下列圖表中的指引而投藥治療。在該週期的持續時間係固定在 6 個星期，且若患者因毒性而無法接受第 8、15 或 22 天的投藥，其投藥將被視作跳過。

表：對於血液學毒性之 5-FU 劑量修改（治療組 B 及 C）

ANC (細胞/ mm^3)		Platelets (cells/ mm^3)	第8、15、22天的 5-FU劑量 ^a	下一個週期的 5-FU劑量 ^a
≥ 1000	且	$\geq 50,000$	先前劑量的100%	先前劑量的 100%
500至999	或	<50,000至 25,000	持續；當下降時， 減少25%的劑量 ^b	減少25%的劑 量 ^b
< 500或發 熱性嗜中性 白血球減少 症	或	< 25,000 或有出血 的血小板 減少症	持續投藥；當下降 時，減少25%的劑 量 ^b	減少25%的劑 量 ^b

^a 所有的劑量調整應根據前面最差的毒性

^b 需要超過兩次的劑量減低之患者必須退出本研究

【0181】 M. 對於非血液學毒性之 5-FU 劑量修改

【0182】 應延期治療，直到所有等級 3 或 4 的非血液學毒性下降到等級 1 或基線。5-FU 相關毒性的劑量調整的指導方針係提供如下。該週期的持續時間係固定在 6 個星期，且若患者因毒性而無法接受第 8、15 或 22 天的投藥，其投藥將被視作跳過。

表：對於疲乏及等級 3 的厭食^c以外之非血液學毒性的 5-FU 劑量修改

最差的 CTCAE 毒性等級	第 8、15、22 天的 5-FU 劑量 ^a	下一個週期的 5-FU 劑量 ^a
等級 1 或 2	先前劑量的 100%，除了等級 2 的手足部症狀、等級 2 的心臟毒性或任何等級的小腦神經毒性	先前劑量的 100%，除了等級 2 的手足部症狀、等級 2 的心臟毒性或任何等級的小腦神經毒性
等級 2 的手足部症狀	減少 25% 的劑量 ^b	減少 25% 的劑量 ^b
任何等級的小腦神經或 ≥ 等級 2 的心臟毒性	停止治療	停止治療
等級 3 或 4	持續；當下降時，減少 25% 的劑量 ^b ，除了等級 3 或 4 的手	減少 25% 的劑量 ^b ，除了等級 3 或 4 的手足部症

	足部症狀	狀
等級3或4的 手足部症狀	停止治療	停止治療

- ^a 所有的劑量調整應根據前面最差的毒性
- ^b 需要超過兩次的劑量減低之患者必須退出本研究
- ^c 疲勞及等級 3 之厭食不需要劑量調整

【0183】 N. 其他需要特別注意的毒性

【0184】 對於 5-FU 及 MM-398 二者之治療組，在腹瀉所引起電解質不平衡之處置中所發生的 QTc 期間延長，應以適當的電解質補充來處理。一旦潛在的異常被修正，且已扭轉 ECG 的異常，可以繼續在小心的監測下，以用於腹瀉的適當劑量調整而繼續治療，如上所述。

【0185】 O. 併用治療

【0186】 所有同時發生的醫療情況及潛在的惡性併發症，將會視研究者的裁量而依據可接受的當地的醫療照護標準來處理。患者應接受必需的止痛劑、止吐劑、抗生素、解熱劑及血液製品。雖然哇華靈類(warfarin-type)抗凝血治療是允許的，小心監測凝血參數是必要的，以避免任何可能的藥物相互作用併發症。所有同時發生的藥物治療，包含血液製品的轉輸，將被記錄於適當的案例報告形式。

【0187】 用於治療某些醫療情況的指導方針係討論如下；然而，也可使用這些情況處理的規定指導方針。值得特別注意的併用治療係討論如下。

【0188】 止吐藥物

地塞米松及 5-HT3 阻斷劑（例如，恩丹西酮(ondansetron)或格拉司瓊(granisetron)）將被投與在所有患者上，以作為預先用藥治療，除非禁用於個別患者。於研究期間，止吐劑也會在臨床需要時開立處方。

【0189】 群落刺激因子

可使用粒細胞群落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factors; G-CSF）來治療有嗜中性白血球減少症或嗜中性白血球減少性發熱的患者；G-CSF 的預防性使用將只允許在那些於接受研究治療時，已經有等級 3 或 4 的嗜中性白血球減少症或嗜中性白血球減少性發熱之其中至少一個事件的患者，或者在接受先前的抗腫瘤治療時已經有經記錄的等級 3 或 4 的嗜中性白血球減少症或嗜中性白血球減少性發熱。

【0190】 腹瀉的治療

在 MM-398 投藥後 24 小時內出現的急性腹瀉和腹部痙攣，可能作為膽鹼激導性症狀的一部分而發生。該症狀將被以阿托品治療。在研究期間經歷過膽鹼激導性症狀的患者，應考慮施以預防性或治療性阿托品。

【0191】 腹瀉可使人衰弱，且在罕見的情況中可能危及生命。由一個 ASCO 小組所發展出用於治療化療引起的腹瀉之指導方針係摘述如下。

表：化療引起的腹瀉之處置建議

臨床表現	介入治療
任何等級的腹瀉	口服洛伯醯胺（對於伊立替康引起的腹瀉，每兩小時 2 mg；

	對於5-FU引起的腹瀉，每四小時2 mg）：持續直到沒有腹瀉≥12 小時
在洛伯醯胺(loperamide)下腹瀉持續超過24小時	口服氟化奎林酮共7天
在洛伯醯胺(loperamide)下腹瀉持續超過48小時	停止洛伯醯胺；將患者送入醫院；投與靜脈輸注液
ANC < 500 cells/ μ L，無論是發燒或腹瀉	口服氟化奎林酮（持續直到嗜中性白血球減少症消退）
有持續性腹瀉的發燒，即使沒有嗜中性白血球減少症	口服氟化奎林酮（持續直到發燒及腹瀉消退）

【0192】 合成的八肽奧曲肽(octreotide)已顯示出其以提高的劑量透過連續輸注或皮下注射投與時，可有效控制由氟嘧啶為基礎的化療方案所引起的腹瀉。奧曲肽係可以每天兩次 100 微克至每天三次 500 微克之劑量範圍內投與，在一個 5 天的治療方案中，其最大耐受劑量為每天三次 2000 微克。應建議患者在治療過程中大量的喝水。

【0193】 其他治療

對於其它毒性的症狀治療應依照規定的指導方針。防寒帽或冰鎮漱口口腔炎，脫髮預防是允許的。可允許以防寒帽預防脫髮或用冰水漱口預防口腔炎。

【0194】 P. 被禁止的治療

【0195】 下列藥物係在伊立替康處方資訊中被指出會與伊立替康交互作用：金絲桃草(St. John's Wort)、CYP3A4 誘導抗驚厥藥

(苯妥英(phenytoin)、苯巴比妥(phenobarbital)及卡巴馬平(carbamazepine))、克康那唑(ketoconazole)、適撲諾(itraconazole)、桃黴素(troleandomycin)、紅黴素(erythromycin)、迪太贊(diltiazem)及維拉帕米(verapamil)。使用這些藥物和任何其他與伊立替康的治療，應盡可能避免。由於 5-FU 與華法林，應謹慎行事，如果同時使用是必要的。參照國家特定的包鑲的 5-FU 和亞葉酸鈣用於任何其他藥物相互作用。使用這些藥劑以及其他會與伊立替康交互作用之治療，應盡可能避免。由於 5-FU 會與哇華靈交互作用，若必須同時使用，應謹慎運用。任何其他藥劑反應可參照 5-FU 及甲醯四氫葉酸之國家特定包裝說明書。

【0196】 於試驗期間係不允許下列治療：

- 其他抗腫瘤治療，包含細胞毒性藥物、標靶藥物、內分泌治療或其他抗體；
- 潛在的治療性放療；緩和的放療是被允許的；以及
- 任何其他研究性治療係不被允許。

【0197】 Q. 實驗室程序

【0198】 完整的血球計數

完整的血球計數(CBC)會在當地執行，且必須包含一白血球計數(WBC 與有鑑別性的血紅蛋白、血容比及血小板計數。

【0199】 血清化學

血清化學檢查將集中進行。此外，化學性質也可以在當地評估，且如果無法取得中央實驗室的結果，當地實驗室的結果可使用在建檔及治療決策中。若當地實驗室的結果作建檔使用，接著當地實驗室的結果必須使用於所有後續的治療決策中。血清化學

包含電解質（鈉、鉀、氯化物及碳酸氫鹽）、BUN、血清肌酐、葡萄糖、直接和總膽紅素、AST、ALT、鹼性磷酸酶、LDH、尿酸、全部蛋白質、白蛋白、鈣、鎂與磷。

【0200】 CA 19-9

CA 19-9 的水平會對所有患者進行量測。

【0201】 妊娠測試

所有有懷胎可能性的女性會進行尿液或血清妊娠測試。

【0202】 UGT1A1*28 對偶基因

會從所有在基線的患者收集一全血樣本，樣本係送到中央實驗室測試 UGT1A1*28 對偶基因狀態。若在隨機分配之時間點無法取的中央實驗室的結果，可使用當地實驗室的結果。

【0203】 藥物動力學評估

PK 分析將會集中完成。血漿 PK 樣本會於第 1 週期自本研究所有隨機分配之患者在下列時間點收集：

- 治療組 A：在輸注的前一刻、在輸注期間（在開始輸注後 80 至 90 分鐘）、在開始輸注後的兩個半小時及四個小時之間以及於第 C1D8 日
- 治療組 B：在輸注 5-FU 結束時的一個樣本（C1D2 日）
- 治療組 C：在輸注 MM-398 的前一刻、在輸注 MM-398 期間（在開始輸注後 80 至 90 分鐘）、在輸注 MM-398 開始後的兩個半小時及四個小時之間、在開始輸注 5-FU 後的兩個半小時及四個小時之間以及於第 C1D8 日

【0204】 此外，一個 PK 樣本將在第 1 週期投與 MM-398 後的 8 至 72 之間，自隨機分配到治療組 A 及治療組 C 的患者收集，

這些患者提供了額外的同意書供此樣本的收集。

【0205】 R. 疼痛評估及止痛劑用量

【0206】 疼痛評估及止痛劑用量日誌將提供給患者，供每天以視覺模擬量表記錄他們的疼痛強度與記錄他們每天的止痛劑使用。

【0207】 S. EORTC-QLQ-C30

【0208】 生活品質將透過 EORTC-QLQ-C30 文件來評估。

EORTC QLQ-C30 是多元化臨床研究處置下的癌症患者之生活質量的一个可靠及有效的量測。它包括了九個多項目的量表：五個功能性量表（體力，角色，認知的，情感的和社會的）；三個症狀量表（疲勞，疼痛，噁心和嘔吐）；和一個全球性的健康和生活質量的量表。幾個單一項目症狀量測措施也包括在內。

【0209】 患者將被要求在評估附表所列的時間點完成 EORTC QLQ-C30 問卷。在患者要接受研究藥物的日子，應在投予研究藥劑之前完成評估。只有那些可獲得經過驗證的 EORTC-QLQ-C30 問卷翻譯的患者，會被要求填寫問卷。

【0210】 T. 整體存活期/研究後的追蹤

【0211】 整體存活期資料將在患者完成 30 天的隨訪後收集，且自該 30 天的隨訪之日起的每一個月（± 1 星期）。要收集的停藥後資料將包含：疾病進展的日期（如果不是已經被記錄；如果患者因客觀疾病進展以外的原因退出研究治療，患者應繼續每 6 個星期接受腫瘤評估，直到新的抗腫瘤治療開始或疾病進展）；已收到任何抗癌治療病患的記錄文件，包含任何停藥後全身性治療、放射治療或手術干預治療的日期；以及死亡日期。所有的患者必

須被追蹤，直到死亡或研究關閉，以先發生者為準。

【0212】 U. 確定不良反應的嚴重性和相關性

【0213】 每個不良反應將依照 NCI CTCAE 4.0 版而分級，其內容係可在網址 <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html> 找到。對於 CTCAE 中未列出的反應，其嚴重性將被定為輕度、中度、嚴重或危及生命或致命的，它們分別對應 NCI CTCAE 之等級 1、2、3、4 及 5，定義如下：

- **輕度**：不會導致殘疾或無能力之反應，且其消退不用干預治療
- **中度**：不會導致殘疾或無能力之反應，但需要干預治療
- **嚴重的**：會導致暫時性殘疾或無能力之反應，且其需要干預治療
- **危及生命的**：患者在反應的時間點處於死亡危險之反應
- **致命的**：導致患者死亡之反應

【0214】 研究者必須嘗試確定是否存在不良事件係與研究藥物的使用相關之合理可能性。這種關係應描述為相關或非相關。

【0215】 V. 整體存活期分析

【0216】 整體存活期(OS)為本研究的主要終點。整體存活期係定義為從患者隨機分配之日到死亡的時間，或到知道活著的最後時間。對於每一個不知已死而以資料列入截止日期作特定分析之患者，將對於資料列入截止日期之前的最後接觸日期之分析作 OS 的審查。

【0217】 研究主要分析將涉及研究治療之間的兩個存活期配對比較，其在 ITT 群組中係採用未分級對數等級檢定(un-stratified Log Rank Test)。該檢定將依據龐費洛尼-荷姆程序

(Bonferroni-Holm procedure)執行，該程序會強力控制整體錯誤率 (family-wise error rate)在 0.05 (雙邊) 的水平[25]：

【0218】 去除 $H_D^1: S_A(t) = S_B(t)$ ，即若本測試的對數等級的 p 值 (p-value)小於 0.025，或若本測試的對數等級的 p 值小於 0.05 且治療組 B 及治療組 C 間的比較對數等級的 p 值小於 0.025，MM-398 的單一治療相對於控制組沒有效果者。

【0219】 去除 $H_D^2: S_C(t) = S_B(t)$ ，即若本測試的對數等級的 p 值 (p-value)小於 0.025，或若本測試的對數等級的 p 值小於 0.05 且治療組 A 及治療組 B 間的比較對數等級的 p 值小於 0.025，MM-398 的結合治療相對於控制組沒有效果者。

【0220】 將對每一個治療組進行克普蘭-麥爾分析 (Kaplan-Meier analyses)，以得到存活函數及中位數存活時間的非參數估計。對應的 95%信賴區間係使用對數-對數(log-log)方法計算。Cox 比例風險模型將使用來估計危險比例以及對應的 95%信賴區間。

【0221】 對於 ITT 群組的整體存活期，將實施下列額外的靈敏度分析 (除特別說明外)，以評估主要分析結果的可靠性：

PP 群組中的治療之對數等級比較；

分層對數等級分析，其使用隨機選擇分層因素[使用來自分層 Cox 模型的危險比例估計]；

治療之魏克森(Wilcoxon)比較；

Cox 迴歸模型(Cox regression model)，使用模型條件的逐步選擇 (輸入之 p 值 < 0.25，保持 p 值 < 0.15)，其中治療及預後因素為納入之候選者；

單變量分析，以使用 Cox 迴歸評估潛在的獨立預後因素；子群分析，以在研究群組的不同環節中檢驗治療效果的差異。

只有以採用第 2 版或更高版本的方案之患者來重覆所有的分析（初步反應及敏感性）。

【0222】 要檢驗的預後因素包含：基線 KPS、基線白蛋白、種族、地理位置、疾病診斷分期、原發腫瘤的位置、先前化療的次數、先前的放療、先前的手術、自最後一次治療的時間、對於先前的治療之最佳反應、基線 CA19-9、性別及年齡。

【0223】 W. 次要功效分析

【0224】 無進展的存活期

PFS 被定義為從隨機選擇的日期到死亡或進展的日期的月數，無論哪個較早發生（每一 RECIST 1.1）。如果在研究期間既沒有死亡也沒有進展，PFS 資料會在最後有效腫瘤評估中審查。

【0225】 PFS 將在治療群組之間使用成對未分級對數等級檢定來比較。將使用 Kaplan-Meier 估計來估算 PFS 曲線。危險比例及對應的 95%信賴區間的估算會使用 Cox 比例風險模型來獲得。也將使用隨機分配分級因子來進行分級的分析。分級變量及其他預後共變量的治療效果調整將被探討。此外，不同的審查及遺漏的資料輸入方法可使用於執行 PFS 的敏感性分析。敏感性分析的方法將被充分地說明，在統計分析計劃。敏感性分析的設計方法會完全在統機分析計劃中說明。

【0226】 分析會對 ITT、PP 及 EP 群組來進行。

【0227】 治療失敗的時間

治療失敗的時間係定義為自隨機分配到疾病進展、死亡或因毒性而中止研究之時間。無進展的存活期部份所說明的 Kaplan-Meier 分析將對於治療失敗的時間來執行。分析會將對 ITT、PP 及 EP 群組來進行。

【0228】 客觀反應率

與 ORR 相關的腫瘤評估將使用 1.1 版的 RECIST 來確定。若主辦者需要放射學評估的獨立審視以支持新藥劑的施加或基於任何理由，所有患者的反應狀態系可由一獨立的臨床醫師小組來審視，並可由主辦者或其指派者來審視。在獨立小組的評估與研究者的評估之間有差異的情況下，獨立小組的評估將被優先考慮。

【0229】 每一個治療群組的客觀反應率(ORR)將結合患者的數量與依據 RECIST 確定的 CR 或 PR 之最佳整體存活期來計算。ORR 為從隨機分配直至疾病進展或研究結束時所記錄到的最佳反應。在分析的時候遇到的客觀反應(確定為 CR+PR)患者的數量及比例將會被提出，並計算出比例為 95%的信賴區間。來自治療組的客觀反應率將使用成對費雪精確性檢定(pair-wise Fisher's Exact Tests)來比較。分析會將對 ITT、PP 及 EP 群組來進行。

【0230】 腫瘤標誌物反應分析

CA 19-9 血清水平將會在治療開始(基線)的七天內測量，以及隨後每六週的時間。CA 19-9 的腫瘤標誌物反應將會通過 CA 19-9 血清水平的變化來評估。該反應係定義為，CA 19-9 在治療期間相對於基線水平至少有一次減少 50%。只有 CA 19-9 數值基線升高(> 30 U/mL)的患者會被包含在腫瘤標誌物反應率的計算之中。

【0231】 患者報告結果分析

EORTC-QLQ-C30 的問卷分析將會根據 EORTC 指導方針來執行[22]。

【0232】 安全分析

處理突發不良反應可藉由治療組、患者、NCI CTCAE 等級以及 MedDRA 系統器官分類(SOC)。不良反應、嚴重不良反應、與研究藥物相關的不良反應以及等級 3 及 4 不良反應的個別清單會被提出。實驗數據係以治療組及拜訪表示。在可能情況下，異常實驗值係根據 NCI CTCAE 等級被評估。QTc 的評估是根據 Fridericia 校正方法。CTCAE 標準適用於 QTc_F(例如，等級 3=QTc>500 毫秒)。所有的安全分析將會以合適的治療組、治療週期及週數來執行。整體安全也會由跨週期、SOC 及暴露程度來評估。此外，安全分析將包含所有在安全群組之患者之治療組間的比較：

- 需要輸血的數量
- 需要 G-CSF 的患者比例
- 造成劑量延遲或修改的不良反應

【0233】 藥物動力學分析

藥物動力學資料將會在所有隨機分配到其中一 MM-398 治療組的患者上收集。MM-398 的血漿濃度-時間數據將使用藥物動力學方法來分析。藥物動力學參數會通過非線性混合效應建模程式來估計，該程式係使用第 7 版第 1 級的 NONMEM[®]軟體(ICON Development Solutions, Dublin, Ireland)。PK 參數將包含血漿 C_{max}、T_{max}、AUC(濃度曲線下的面積)、清除率、分佈體積及末端排除半衰期。患者具體因素(年齡、種族、性別、體重、肝及腎功能的測度、ECOG 值等)對藥物動力學參數的作用將被評估。群組的

PK/PD 方法將被用來評估藥物暴露及療效及/或毒性（例如嗜中性白血球減少症、腹瀉）參數之間的關係。PK 樣本可進行額外的探討分析，以有助於澄清在本研究過程中產生與 MM-398 相關的任何安全、功效或 PK 議題。5-FU 的濃度水平將會被描述性地匯結。

【0234】 尾註

【0235】 雖然本發明係結合其特定實施例進行描述，可理解到本發明能夠作進一步的修改，且本申請案意欲涵蓋大體上依循本發明原理及包含偏離本文揭露內容之任何變化、使用或調整改變，而所涵蓋者為本發明所屬技術領域內已知或慣用做法，並可應用到本文所闡述的基本特徵。本文中所述之美國、國際或其他專利或專利申請案或公開每一者之內容於此聲明併入本文中。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】 (請換頁單獨記載)

無

發明摘要

※ 申請案號：102/20630

※ 申請日：(2013.6.11)

※IPC 分類：A61K9/127 (2006.01)
A61K31/4745(2006.01)
A61P1/18 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

使用包含微脂體伊立替康(irinotecan)的組合療法治療胰臟癌的方法

METHODS FOR TREATING PANCREATIC CANCER USING
COMBINATION THERAPIES COMPRISING LIPOSOMAL
IRINOTECAN

【中文】

提供了治療患者胰臟癌的方法，其藉由單獨施用微脂體伊立替康(MM-398)或與其他治療藥劑組合。在一實施例中，該微脂體伊立替康(MM-398)係與 5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸共同投藥。

【英文】

Provided are methods for treating pancreatic cancer in a patient by administering liposomal irinotecan (MM-398) alone or in combination with additional therapeutic agents. In one embodiment, the liposomal irinotecan (MM-398) is co-administered with 5-fluorouracil and leucovorin.

申請專利範圍

1. 一種微脂體伊立替康用於製造供治療人類患者的胰臟癌之藥劑的用途，其中該微脂體伊立替康係投與至少一週期，其中該週期為期 3 週，且其中於每週期內以 120 毫克/平方米的劑量在該週期的第 1 天投與微脂體伊立替康，除了如果患者的 UGT1A1*28 對偶基因為同型合子，其中以 80 毫克/平方米的劑量在第 1 週期的第 1 天施用微脂體伊立替康。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的用途，其中對 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者投與的微脂體伊立替康劑量係於一週期後以 20 毫克/平方米的增加量增加，直到 120 毫克/平方米的最大量。
3. 一種微脂體伊立替康用於製造供治療人類患者的胰臟癌之藥劑的用途，其中該藥劑係與 5-氟尿嘧啶(5-FU)及甲醯四氫葉酸(leucovorin)共同投藥至少一週期，其中該週期為期 2 週，且其中於每週期內：
 - (a) 對非為 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者以 80 毫克/平方米的劑量在每週期的第 1 天投與微脂體伊立替康，且對 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者以 60 毫克/平方米的劑量在第 1 週期的第 1 天，以及以 60 毫克/平方米或 80 毫克/平方米的劑量在每個隨後週期的第 1 天，投與微脂體伊立替康；
 - (b) 以 2400 毫克/平方米的劑量投與 5-FU；以及
 - (c) 以 200 毫克/平方米（左旋形式）或 400 毫克/平方米（左旋+右旋外消旋形式）的劑量施用甲醯四氫葉酸。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述之用途，其中，在每週期內，微脂體伊立替康係在甲醯四氫葉酸之前投與，且甲醯四氫葉酸係在 5-FU 之前施用。
5. 如申請專利範圍第 3 或 4 項所述之用途，其中於第 1 週期後，對 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者投與的微脂體伊立替康劑量係增加至 80 毫克/平方米。
6. 如前述申請專利範圍中任一項所述之用途，其中該微脂體伊立替康係透過靜脈注射投與超過 90 分鐘。
7. 如申請專利範圍第 3 至 6 項中任一項所述之用途，其中該 5-FU 係透過靜脈投與超過 46 小時。
8. 如申請專利範圍第 3 至 7 項中任一項所述之用途，其中該甲醯四氫葉酸係透過靜脈投與超過 30 分鐘。
9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項所述之用途，其中該患者於每次投與微脂體伊立替康之前，以地塞米松及/或一 5-HT₃ 拮抗劑或另一止吐劑預先用藥治療。
10. 如前述申請專利範圍中任一項所述之用途，其中該胰臟癌為一種選自由以下組成之群組的外分泌胰臟癌：腺泡細胞癌，腺癌，腺鱗癌，巨細胞瘤，胰管內乳頭狀黏液性腫瘤（IPMN），黏液腺癌，胰母細胞瘤，漿液性囊腺癌，及實體和偽乳突狀腫瘤。
11. 如前述申請專利範圍中任一項所述之用途，其中該微脂體伊立替康係為伊立替康蔗糖硫酸鹽微脂體注射液。
12. 一種供在至少一週期中與 5-氟尿嘧啶(5-FU)及甲醯四氫葉酸共同投藥之伊立替康調配物，其中該週期為期 2 週，該伊立替康調配物係為一伊立替康微脂體調配物，且其中：

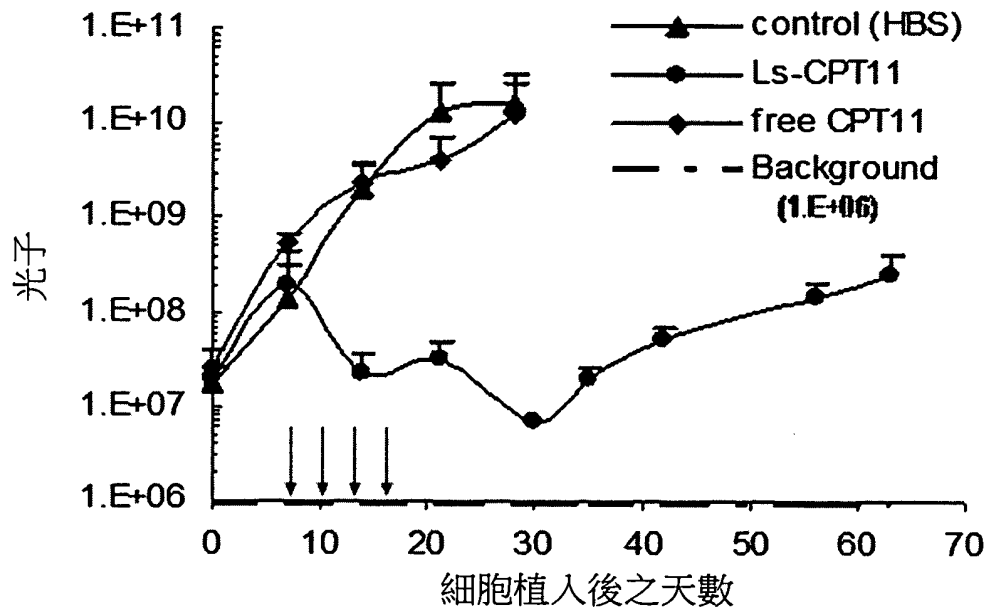
- (a) 對非 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者以 80 毫克/平方米的劑量在每週期的第 1 天投與微脂體伊立替康，且對 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者以 60 毫克/平方米的劑量在第 1 週期的第 1 天，以及以 60 毫克/平方米或 80 毫克/平方米的劑量在每個隨後週期的第 1 天，投與微脂體伊立替康；
 - (b) 以 2400 毫克/平方米的劑量施用 5-FU；以及
 - (c) 以 200 毫克/平方米（左旋形式）或 400 毫克/平方米（左旋 + 右旋外消旋形式）的劑量投與甲醯四氫葉酸。
13. 如申請專利範圍第 12 項所述之調配物，其中於第 1 週期後，對 UGT1A1*28 對偶基因同型合子的患者投與的微脂體伊立替康劑量係增加至 80 毫克/平方米。
 14. 如申請專利範圍第 12 或 13 項所述之調配物，其中，在每週期內，微脂體伊立替康係在甲醯四氫葉酸之前投與，且甲醯四氫葉酸係在 5-FU 之前投與。
 15. 如申請專利範圍第 12 至 14 項中任一項所述之調配物，其中該微脂體伊立替康係透過靜脈注射投與 90 分鐘之期間。
 16. 如申請專利範圍第 12 至 15 項中任一項所述之調配物，其中該 5-FU 係透過靜脈注射投與 46 小時之期間。
 17. 如申請專利範圍第 12 至 16 項中任一項所述之調配物，其中該甲醯四氫葉酸係透過靜脈投與 30 分鐘之期間。
 18. 如申請專利範圍第 12 至 17 項中任一項所述之調配物，其中該患者於每次投與微脂體伊立替康之前，以地塞米松及/或 5-HT₃ 拮抗劑或另一止吐劑預先用藥治療。

19. 如申請專利範圍第 12 至 18 項中任一項所述之調配物，其中該胰臟癌為一種選自由以下組成之群組的外分泌胰臟癌：腺泡細胞癌，腺癌，腺鱗癌，巨細胞瘤，胰管內乳頭狀黏液性腫瘤（IPMN），黏液腺癌，胰母細胞瘤，漿液性囊腺癌，及實體和偽乳突狀腫瘤。
20. 如申請專利範圍第 12 至 19 項中任一項所述之調配物，其中該伊立替康微脂體調配物係為伊立替康蔗糖硫酸鹽微脂體注射液。
21. 一種藉由增加腫瘤血管分布而改善化學治療結果的方法，該方法包括給具有腫瘤的患者投與有效增加腫瘤血管分布的量之伊立替康蔗糖硫酸鹽微脂體注射液，並同時給患者投與除了伊立替康以外之有效量的至少一種抗癌劑。
22. 一種伊立替康蔗糖硫酸鹽微脂體注射液，用於給具有腫瘤的患者同時投與 1) 有效增加腫瘤血管分布的量之伊立替康蔗糖硫酸鹽微脂體注射液，以及 2) 除了伊立替康以外之有效量的至少一種抗癌劑。
23. 一種用於治療人類患者的胰臟癌之套組，該套組包含一劑量的微脂體伊立替康，以及使用微脂體伊立替康於申請專利範圍第 1 或 2 項之方法中的說明。
24. 一種用於治療人類患者的胰臟癌之套組，該套組包含一劑量的微脂體伊立替康、5-氟尿嘧啶(5-FU)及甲醯四氫葉酸每一者，以及使用微脂體伊立替康、5-FU 及甲醯四氫葉酸於申請專利範圍第 3 或 4 項之方法中的說明。

25. 如申請專利範圍第 24 項所述之套組，其中該胰臟癌為一種選自由以下組成之群組的外分泌胰臟癌：腺泡細胞癌，腺癌，腺鱗癌，巨細胞瘤，胰管內乳頭狀黏液性腫瘤（IPMN），黏液腺癌，胰母細胞瘤，漿液性囊腺癌，及實體和偽乳突狀腫瘤。
26. 如申請專利範圍第 23 至 25 項中任一項所述之套組，其中該微脂體伊立替康為 MM-398。
27. 如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所述之用途，或申請專利範圍第 13 至 21 項中任一項所述之調配物，其中該共同投藥在患者上導致了治療協同作用或正面結果，其中該正面結果為病理完全反應(pCR)、完全反應(CR)、部分反應(PR)或疾病穩定(SD)。

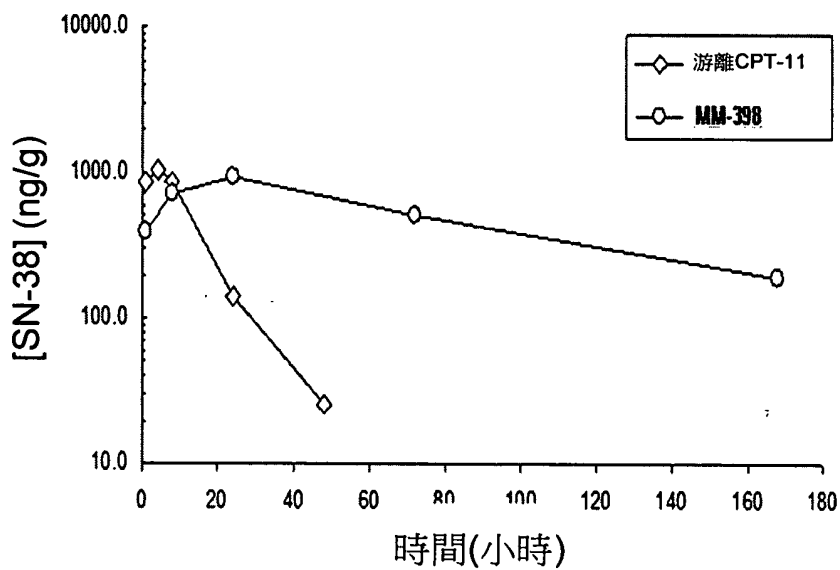
圖式

在表現螢光酵素的原位胰臟腫瘤(L3.6pl)模型中之
MM-398 (Ls-CPT11)活性



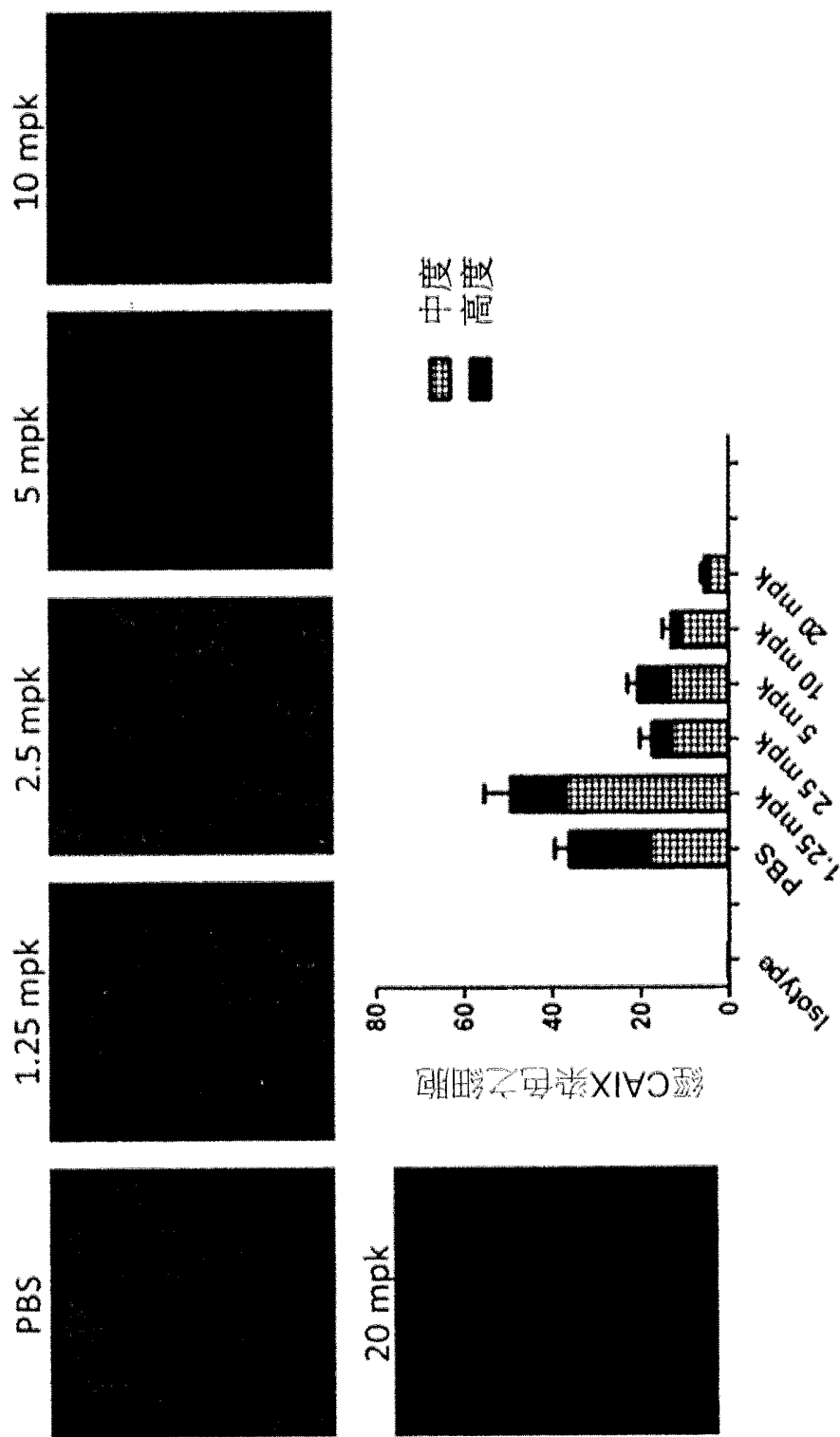
第 1 圖

在使用游離伊立替康或使用微脂體伊立替康
(MM-398)處理後的腫瘤中之SN-38堆積

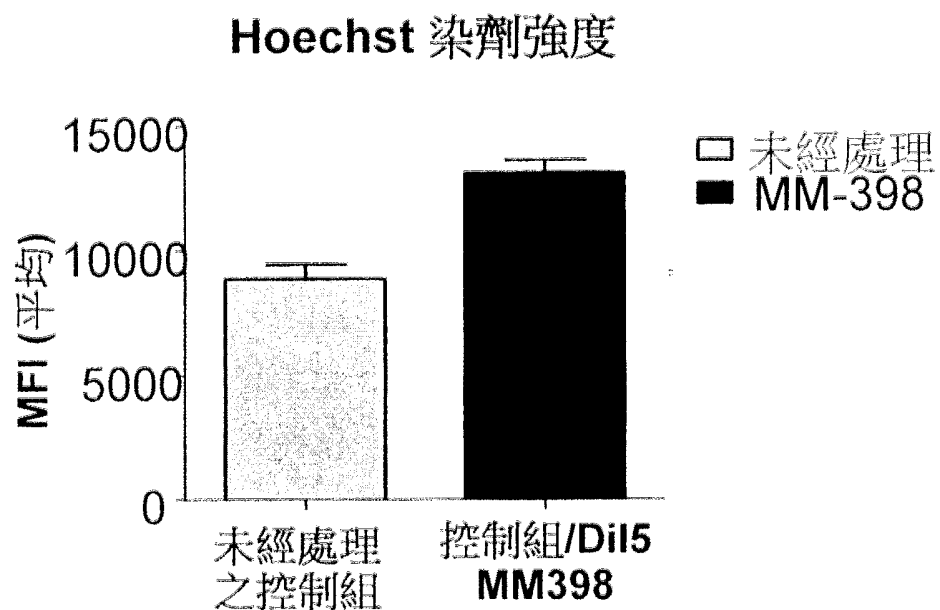


第 2 圖

在HT29異種移植模型中以碳酸酐酶IX染色之MM-398效果



第3圖



第 4 圖

MM-398在3週之時間間隔的藥物動力學 (伊立替康、微脂體+游離藥物)

劑量 (mg/m ²) 及研究 參數	PEP0203				PEP0201		PEP0206		Camplo® 包裝說明書	
	60 (n = 3)	80 (n = 6)	100 (n = 4)	120 (n = 2)	120 (n = 6)	180 (n = 4)	PEP02 120 (n = 37)	Camplo® 300 (n = 27)	125 mg/m ² (N=64)	340 mg/m ² (N=6)
C _{max} (µg/mL)	28.93 (± 15.75)	29.16 (± 5.24)	44.06 (± 7.65)	47.94 (± 16.24)	79.4 (± 13.9)	102 (± 17.6)	60.8 (± 36.6)	4.3 (± 1.2)	1.66 (± 0.797)	3.392 (± 0.874)
t _{1/2} (h)	24.02 (± 16.76)	32.09 (± 18.21)	48.11 (± 17.41)	30.65 (± 5.32)	29.5 (± 17.2)	22.2 (± 11.5)	21.2 (± 18.3)	7.7 (± 4.4)	5.8 (± 0.7)	11.7 (± 1.0)
AUC _{0-T} (µg·h/mL)	1,047 (± 1,156)	1,116 (± 810)	2,193 (± 1,017)	1,117 (± 308)	2,835 (± 1,817)	1,945 (± 1,029)	1,651.5 (± 1,412.0)	24.2 (± 7.7)	10.2 (± 3.27)	20.604 (± 6.027)
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	1,114 (± 1,270)	1,211 (± 924)	2,472 (± 1261)	1,261 (± 500)	2,963 (± 1,947)	1,963 (± 1,035)	1,812.2 (± 1,601.9)	26.2 (± 9.0)	-	-
Cl (L/h/m ²)	0.1249 (± 0.1058)	0.1164 (± 0.0949)	0.0547 (± 0.0358)	0.1033 (± 0.0409)	0.0591 (± 0.0367)	0.119 (± 0.0703)	0.191 (± 0.260)	12.9 (± 4.7)	13.3 (± 6.01)	13.9 (± 4.0)
V _{ss} (L/m ²)	2.6 (± 1.44)	2.93 (± 0.68)	2.63 (± 0.49)	3.16 (± 0.38)	1.8 (± 0.771)	1.97 (± 0.342)	2.23 (± 0.69)	98.5 (± 29.0)	110 (± 68.5)	234 (± 69.6)

註解: 在Campiosar包裝明書中, AUC 0-T係定義為T = 24 小時, 而在PEP0206的研究中, Campiosar 的T = 49.5 小時, 且MM-398的T = 169.5 小時。

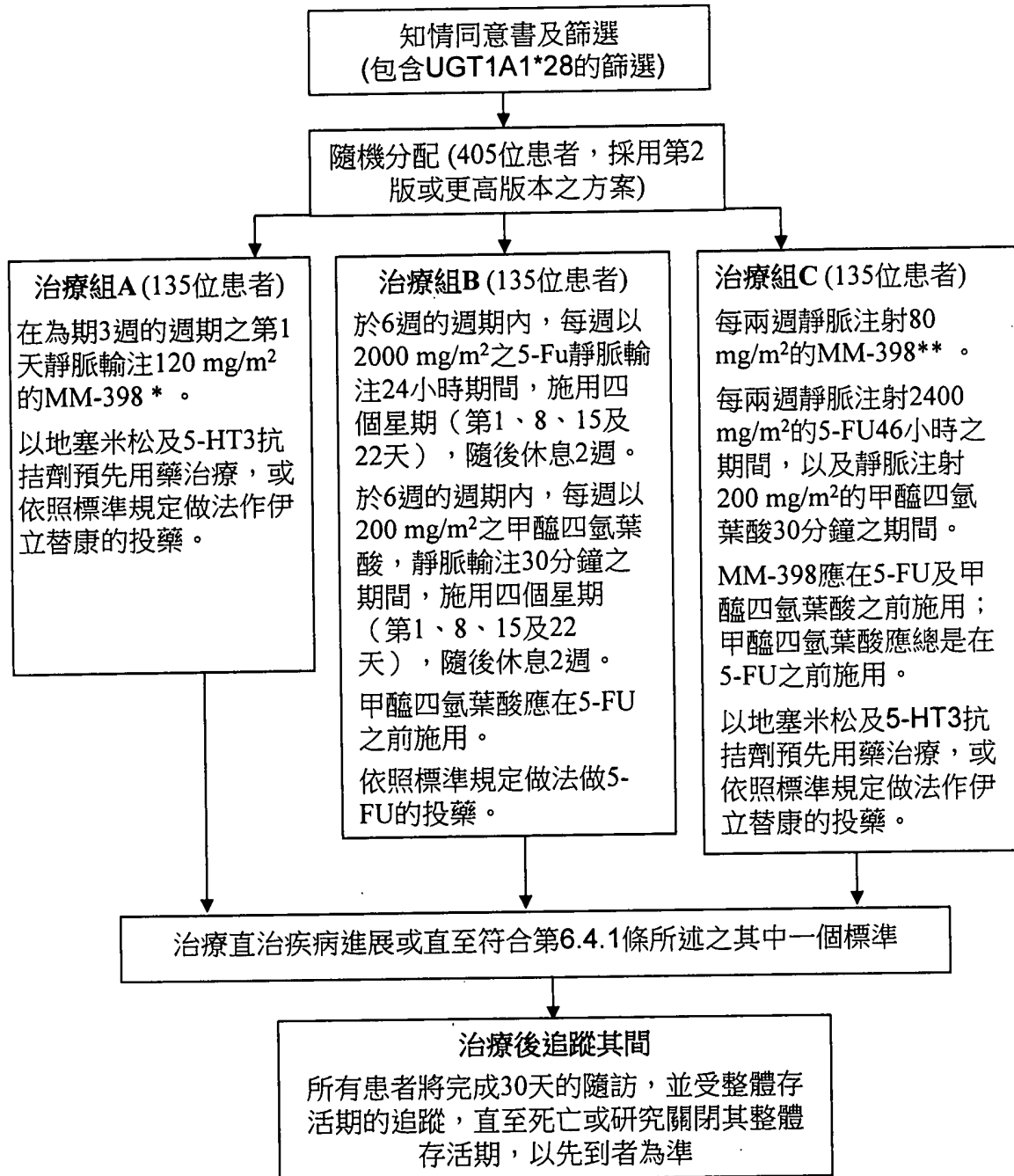
第 5 圖

MM-398在3週之時間間隔的藥物動力學 (SN-38)

劑量 (mg/m ²) 及研究	PEP0203				PEP0201		PEP0206		Campto [®] 包裝說明書	
	60 (n = 3)	80 (n = 6)	100 (n = 4)	120 (n = 2)	120 (n = 6)	180 (n = 4)	PEP02 120 (n = 37)	Campto [®] 300 (n = 27)	125 mg/m ² (n = 64)	340 mg/m ² (n = 6)
C_{max} (ng/mL)	7.02 (± 5.64)	7.98 (± 4.39)	7.39 (± 1.68)	16.64 (± 9.36)	9.2 (± 3.5)	14.3 (± 6.16)	8.79 (± 8.68)	44.1 (± 28.2)	26.3 (± 11.9)	56.0 (± 28.2)
t_{1/2} (h)	183.81 (± 172.3)	53.75 (± 15.5)	73.41 (± 18.3)	26.23 (± 6.53)	75.4 (± 43.8)	58.0 (± 32.8)	88.8 (± 114.6)	22.8 (± 10.9)	10.4 (± 3.1)	21.0 (± 4.3)
AUC_{0-T} (ng·h/mL)	367.40 (± 227)	354.77 (± 145)	551.40 (± 351.8)	367.60 (± 155.7)	710 (± 395)	1,160 (± 969)	467 (± 310)	361 (± 125)	229 (± 108)	474 (± 245)
AUC_{0-∞} (ng·h/mL)	1,373.3 (± 1,119)	502.15 (± 153)	844.28 (± 444)	474.00 (± 209)	997 (± 680)	1,420 (± 1,134)	879 (± 1,426)	440 (± 162)	-	-

註解: 在Camptosar包裝明書中, AUC_{0-T}係定義為T = 24小時, 而在PEP0206的研究中, Camptosar的T = 49.6小時, 且MM-398的T = 169.5小時。

第 6 圖



* UGT1A1*28對偶基因且被隨機分配到治療組A的患者將以80 mg/m²的減少劑量接受第一週期的治療。若患者在第一次MM-398投藥後未經歷任何與藥劑相關的毒性，從第2週期起該劑量可以20 mg/m²的增加量增加，直到120 mg/m²的最大量。

** UGT1A1*28對偶基因同型合子且被隨機分配到治療組C的患者，將以60 mg/m²的減少劑量接受第一週期的治療。若患者在第一次MM-398投藥後未經歷任何與藥劑相關的毒性，從第2週期起該劑量可增加到80 mg/m²。

第7圖

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無