



(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 201805007 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：106123030

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 10 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/713 (2006.01)*

(30)優先權：2016/07/08 美國 62/360,101

(71)申請人：奧圖泰利克有限責任公司 (美國) AUTOTELIC LLC (US)
美國

(72)發明人：趙 旺 TRIEU, VUONG (US)

(74)代理人：李世章；彭國洋

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：7 共 40 頁

(54)名稱

依據 A U C 給與曲貝德生之方法

METHODS FOR TRABEDERSEN DOSING BY AUC

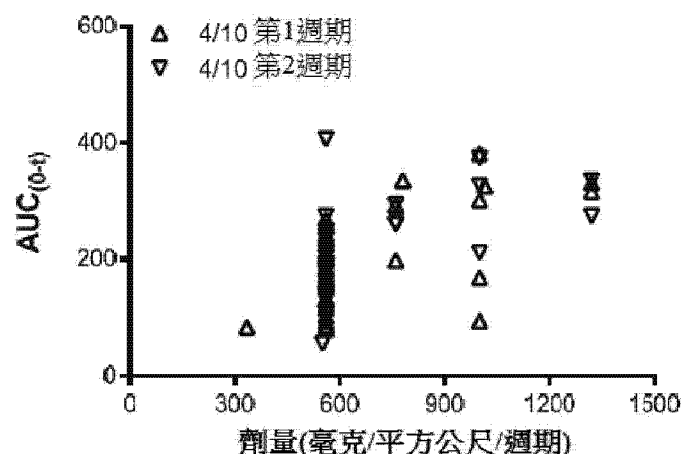
(57)摘要

本文描述了依據藥物動力學參數測定來給與曲貝德生藥物之方法。在一個實施例中，該藥物動力學參數為 AUC。該等方法可有效地使腫瘤對化學治療劑敏感以便治療癌症。

Described herein are methods for trabedersen drug dosing by pharmacokinetic parameter determination. In one embodiment, the pharmacokinetic parameter is AUC. The methods are effective for sensitizing tumors to chemotherapeutic agents so as to treat cancer.

指定代表圖：

圖 3



【發明說明書】

【中文發明名稱】依據AUC給與曲貝德生之方法

【英文發明名稱】METHODS FOR TRABEDERSEN DOSING BY AUC

【技術領域】

【0001】 本申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張2016年7月8日申請之美國臨時專利申請案第62/360,101號之優先權，該臨時專利申請案之內容以全文引用之方式併入本文中。

【0002】 本發明係關於使用藥物動力學參數進行曲貝德生(trabedersen)給藥之方法。

【先前技術】

【0003】 本文中之所有出版物均以引用之方式併入本文中，其程度就如同各個別出版物或專利申請案特定地及個別地被指示以引用之方式併入一樣。以下描述包括可適用於理解本發明之資訊。不承認本文所提供之資訊中之任一者為先前技術或與目前所主張之發明有關，或者特定或隱含提及之任何出版物為現有技術。

【0004】 癌症治療劑常常在患者中產生高毒性。此項技術中需要改良癌症治療劑之投與的臨床有效性。本發明人描述了曲貝德生使腫瘤對化學治療劑敏感之用途。本發明描述使用諸如曲線下面積(AUC)之藥物動力學參數來給與曲貝德生。

【發明內容】

【0005】 以下實施例及其態樣係結合意在為示例性及說明性而不限制範疇之系統、組合物及方法來進行描述及說明。

【0006】 本文提供依據一或多個藥物動力學參數來給與曲貝德生之方法，其包括：以第一劑量向有需要之個體投與曲貝德生；自個體獲得樣品；在投藥後之一或多個時間點測定樣品中之曲貝德生的濃度以提供曲貝德生濃度/時間數據點集合；對該曲貝德生濃度/時間數據點集合進行變換以提供一或多個藥物動力學參數；及以後續劑量投與曲貝德生以達成一或多個藥物動力學參數之目標最佳值。

【0007】 在示例性實施例中，一或多個藥物動力學參數選自由以下組成之群：濃度-時程、峰值濃度 (C_{max}) 及在投藥之後達到峰值濃度之時間、終末半衰期、曲線下面積 (AUC)、生物可利用性、吸收、分佈、代謝、排泄、生物轉化及其組合。在一個實施例中，一或多個藥物動力學參數為曲線下面積 (AUC)。

【0008】 在一個實施例中，按持續用藥4天且停藥10天之週期(4/10週期)投與曲貝德生。在另一實施例中，按持續用藥7天且停藥7天之週期(7/7週期)投與曲貝德生。

【0009】 在一個實施例中，投與週期為4/10週期且目標AUC為約197 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 。

【0010】 在一個實施例中，投與週期為4/10週期且目標AUC為約197 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 5\%$ 。

【0011】 在一個實施例中，投與週期為4/10週期且目標AUC為約197 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 10\%$ 。

【0012】 在一個實施例中，投與週期為4/10週期且目標AUC為約197 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 15\%$ 。

【0013】 在一個實施例中，投與週期為4/10週期且目標AUC為約197 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 20\%$ 。

【0014】 在一個實施例中，投與週期為4/10週期且目標AUC為約197 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 25\%$ 。

【0015】 在一個實施例中，投與週期為4/10週期且目標AUC為約197 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 30\%$ 。

【0016】 在一個實施例中，投與週期為4/10週期且目標AUC為約200 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 。

【0017】 在一個實施例中，投與週期為4/10週期且目標AUC為約200 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 5\%$ 。

【0018】 在一個實施例中，投與週期為4/10週期且目標AUC為約200 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 10\%$ 。

【0019】 在一個實施例中，投與週期為4/10週期且目標AUC為約200 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 15\%$ 。

【0020】 在一個實施例中，投與週期為4/10週期且目標AUC為約200 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 20\%$ 。

【0021】 在一個實施例中，投與週期為4/10週期且目標AUC為約 $200 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 25\%$ 。

【0022】 在一個實施例中，投與週期為4/10週期且目標AUC為約 $200 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 30\%$ 。

【0023】 在一些實施例中，藥物動力學參數為曲線下面積(AUC)，按持續用藥4天且停藥10天之週期(4/10週期)投與曲貝德生，且目標AUC為中值AUC。

【0024】 在一個實施例中，第二劑量實質上與第一劑量相同。在另一實施例中，第二劑量低於第一劑量。在另一實施例中，第二劑量高於第一劑量。

【0025】 在一個實施例中，個體具有癌症。在一些實施例中，在至少一個週期內在投與化學治療劑之前投與曲貝德生以便使腫瘤對化學治療劑敏感。在一些實施例中，樣品為血液或血漿。

【圖式簡單說明】

【0026】 所提及之圖式中說明了示例性實施例。本文所揭示之實施例及圖式旨在被視為說明性而非限制性的。

【0027】 圖1A - 圖1B展示根據本發明之各個實施例，對於7/7週期而言，曲貝德生血漿暴露(亦即曲線下面積(AUC))與劑量成比例，但對於4/10週期而言並不如此。

【0028】 圖2展示根據本發明之各個實施例，對於按持續用藥7天/停藥7天之治療時間表靜脈內投與之曲貝德生而言 $AUC_{(0-t)}$ 相較於每週期之劑量的曲線。所指示之

劑量為每週期每平方公尺之毫克數(亦即在持續用藥7天/停藥7天之治療時間表內每週期所投與之總曲貝德生)。

【0029】圖3展示根據本發明之各個實施例，對於按持續用藥4天/停藥10天之治療時間表靜脈內投與之曲貝德生而言 $AUC_{(0-1)}$ 相較於每週期之劑量的曲線。所指示之劑量為每週期每平方公尺之毫克數(亦即在持續用藥4天/停藥10天之治療時間表內每週期所投與之總曲貝德生)。

【0030】圖4展示根據本發明之各個實施例根據NCI-CTC(國家癌症協會-有害事件常用術語準則)強度等級比較胃腸功能紊亂與所有其他疾病的有害事件分佈。對於胃腸功能紊亂而言，持續用藥4天/停藥10天之治療展現出最高比例之1級(輕度)事件(在持續用藥4天/停藥10天之治療中佔所有事件之56%)，而2級(中度)事件在針對持續用藥7天/停藥7天之治療所記錄之有害事件中佔最高比例(在持續用藥7天/停藥7天之治療中佔所有有害事件之55%)。

【0031】圖5展示根據本發明之各個實施例比較胃腸功能紊亂與所有其他疾病之1級事件比例的非加權GLM。關於癌症類型($P = 0.0174$)、 $\log_{10}$ 總存活率($P = 0.0044$)、所投與之總劑量($P = 0.0098$)及所投與之總劑量與時間表之高度顯著相互作用($P = 0.0004$)觀測到顯著影響。預測分析器證實，在每一患者在所有週期中所投與之低總劑量(4400)下，將持續用藥4天/停藥10天之治療(0.61)與持續用藥7天/停藥7天之治療(0.25)

相比較在 $\text{Log } 10$ 總存活率之中點處觀測到較高比例之 1 級事件。

【0032】 圖 6 展示根據本發明之各個實施例比較胃腸功能紊亂與所有其他疾病之 1 級事件比例的非加權 GLM，包括 AUC。關於癌症類型 ($P = 0.0166$)、 $\text{Log } 10$ 總存活率 ($P = 0.0039$)、所投與之總劑量 ($P = 0.0286$)、所投與之總劑量與時間表之高度顯著相互作用 ($P = 0.0011$) 及 AUC_{最後} ($P = 0.0144$) 觀測到顯著影響。

【0033】 圖 7 展示根據本發明之各個實施例，在以使用持續用藥 4 天 / 停藥 10 天之方案靜脈輸注曲貝德生治療之胰腺癌患者中劑量相較於總存活率 (OS) 之曲線。對於存在或不存在後續化學治療情況下之兩個組而言，劑量與 OS 均沒有明顯相關性。

【實施方式】

【0034】 本文所引用之所有參考文獻以全文引用之方式併入本文中，如同被全部闡述一般。除非另外定義，否則本文中所用之技術及科學術語具有與一般熟習本發明所屬技術者通常所理解相同之含義。Allen 等人，Remington: The Science and Practice of Pharmacy 第 22 版，Pharmaceutical Press (2012 年 9 月 15 日)；Hornyak 等人，Introduction to Nanoscience and Nanotechnology, CRC Press (2008)；Singleton 及 Sainsbury, Dictionary of

Microbiology and Molecular Biology 第3版, 修訂版, J. Wiley & Sons (New York, NY 2006); Smith, March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 第7版, J. Wiley & Sons (New York, NY 2013); Singleton, Dictionary of DNA and Genome Technology 第3版, Wiley-Blackwell (2012年11月28日); 及 Green 及 Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual 第4版, Cold Spring Harbor Laboratory Press (Cold Spring Harbor, NY 2012) 為熟習此項技術者提供對本申請案中所用之許多術語的一般指導。關於如何製備抗體之參考文獻, 參見 Greenfield, Antibodies A Laboratory Manual 第2版, Cold Spring Harbor Press (Cold Spring Harbor NY, 2013); Köhler 及 Milstein, Derivation of specific antibody-producing tissue culture and tumor lines by cell fusion, Eur. J. Immunol. 1976年7月, 6(7):511-9; Queen 及 Selick, Humanized immunoglobulins, 美國專利第5,585,089號(1996年12月); 及 Riechmann 等人, Reshaping human antibodies for therapy, Nature 1988年3月24日, 332(6162):323-7。

【0035】 熟習此項技術者將識別可用於實踐本發明之類似或等效於本文所描述之方法及材料的許多方法及材

料。由以下結合隨附圖式進行之詳細描述本發明之其他特徵及優點將變得顯而易見，該等隨附圖式舉例說明本發明之實施例的各種特徵。實際上，本發明決不限於所描述之方法及材料。出於方便，將本文在說明書、實例及隨附申請專利範圍中所採用之某些術語收集在此。

【0036】 除非另外說明或由上下文暗示，否則以下術語及片語包括下文所提供之含義。除非另外明確陳述或由上下文清楚的，否則以下術語及片語不排除術語或片語在其所屬技術中已取得之含義。該等定義係為幫助描述特定實施例而提供，且不旨在限制所主張之發明，因為本發明之範疇僅受申請專利範圍限制。除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與一般熟習本發明所屬技術者通常所理解相同之含義。

【0037】 除非另外說明，否則在描述本申請案之特定實施例的上下文中（尤其在申請專利範圍之上下文中）所用之術語「一（a / an）」及「該」及類似參考物可被理解為涵蓋單數與複數兩者。本文中敘述數值範圍僅僅旨在充當個別提及屬於該範圍內之各單獨值的簡寫方法。除非本文中另外指出，否則各個別值併入本說明書中，如同其在本文中被個別敘述一般。除非本文另外指出或以其他方式上下文明顯矛盾，否則本文所描述之所有方法均可以任何適合之順序來執行。本文就某些實施例所提供之任何及所有實例或示例性措辭（例如「諸如」）之使用僅僅意在更好地闡明本申請案而不對以其他方式主張之申請案範疇構成

限制。縮寫「e.g.」衍生自拉丁語*exempli gratia*，且在本文中用於指示非限制性實例。因此，縮寫「e.g.」與術語「例如」同義。本說明書中之措辭不應被視為指示任何未主張之元素為實踐本申請案所必需的。

【0038】如本文所用，術語「包含 (comprising/comprises)」用於提及適用於實施例之組合物、方法及其相應組分，然而其為開放的以包括未指定之元素，無論適用於否。熟習此項技術者應瞭解，一般而言，本文中所用之術語通常旨在為「開放」術語(例如術語「包括 (including/includes)」應解釋為「包括但不限於」，術語「具有」應解釋為「至少具有」等)。雖然開放性術語「包含」作為諸如包括、含有或具有之術語的同義詞，在本文中用於描述及主張本發明，但本發明或其實施例可替代地使用諸如「由……組成」或「基本上由……組成」之替代術語來描述。

【0039】如本文所用之「癌症」或「腫瘤」係指妨礙身體器官及系統之正常功能的不受控制之細胞生長及/或所有贅生性細胞生長及增殖(無論是惡性的抑或良性的)及所有癌前及癌性細胞及組織。具有癌症或腫瘤之個體為在個體身體中存在可客觀量測之癌細胞的個體。此定義中包括良性及惡性腫瘤，以及休眠腫瘤或微轉移。自原始位置轉移且在重要器官中播種之癌症最終可通過感染器官之功能性衰竭導致個體死亡。如本文所用，術語「侵入性」係指浸潤及破壞周圍組織之能力。黑素瘤為一種侵入形式

之皮膚腫瘤。如本文所用，術語「癌瘤」係指由上皮細胞產生之癌症。癌症之實例包括但不限於神經系統腫瘤、腦腫瘤、神經鞘腫瘤、乳房癌、結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌、腸癌、癌瘤、肺癌、肝細胞癌、胃癌、胰腺癌、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、泌尿道癌、甲狀腺癌、腎癌、腎細胞癌瘤、癌瘤、黑素瘤、頭頸癌、腦癌及前列腺癌，包括但不限於雄激素依賴性前列腺癌及非雄激素依賴性前列腺癌。腦腫瘤之實例包括但不限於良性腦腫瘤、惡性腦腫瘤、原發性腦腫瘤、繼發性腦腫瘤、轉移性腦腫瘤、神經膠質瘤、膠質母細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤（GBM）、神經管母細胞瘤、室管膜瘤、星形細胞瘤、毛狀星形細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、腦幹神經膠質瘤、視神經膠質瘤、混合性神經膠質瘤（諸如寡星形細胞瘤、低級神經膠質瘤、高級神經膠質瘤、幕上神經膠質瘤、幕下神經膠質瘤、腦橋神經膠質瘤）、腦膜瘤、垂體腺瘤及神經鞘腫瘤。神經系統腫瘤或神經系統贅瘤係指影響神經系統之任何腫瘤。神經系統腫瘤可為中樞神經系統（CNS）中、周圍神經系統（PNS）中或CNS與PNS兩者中之腫瘤。神經系統腫瘤之實例包括但不限於腦腫瘤、神經鞘腫瘤及視神經膠質瘤。

【0040】 如本文所用，術語「投與」係指藉由使得藥劑或組合物至少部分定位於所要位點之方法或途徑將如本文所揭示之藥劑或組合物放入個體中。「投藥途徑」可指此項技術中已知之任何投藥路徑，包括但不限於經口、表

面、氣溶膠、經鼻、經由吸入、經肛門、肛內、肛周、經黏膜、經真皮、非經腸、經腸或局部。「非經腸」係指通常與注射相關之投藥途徑，包括腫瘤內、顱內、心室內、鞘內、硬膜外、硬膜內、眶內、輸注、囊內、心內、真皮內、肌肉內、腹膜內、肺內、脊柱內、胸骨內、鞘內、子宮內、血管內、靜脈內、動脈內、蛛網腹下、包囊下、皮下、經黏膜或經氣管。經由非經腸途徑，藥劑或組合物可呈用於輸注或用於注射之溶液或懸浮液的形式，或呈凍乾粉末之形式。經由經腸途徑，藥劑或組合物可呈允許控制釋放之膠囊、凝膠膠囊、錠劑、糖衣錠劑、糖漿、懸浮液、溶液、粉末、顆粒、乳液、微球或奈米球或脂質囊泡或聚合物囊泡之形式。經由表面途徑，藥劑或組合物可呈氣溶膠、洗劑、乳霜、凝膠、軟膏、懸浮液、溶液或乳液形式。在一實施例中，藥劑或組合物可以粉末形式提供且與諸如水之液體混合，以形成飲料。根據本發明，「投與」可為自我投與。舉例而言，個體消耗如本文所揭示之組合物被視為「投與」。

【0041】 如本文所用，「個體」意謂人類或動物。通常，動物為脊椎動物，諸如靈長類動物、嚙齒動物、家畜或狩獵動物。靈長類動物包括黑猩猩、食蟹猴、蜘蛛猴及獼猴，例如恆河猴。嚙齒動物包括小鼠、大鼠、土撥鼠、雪貂、兔及倉鼠。家畜及狩獵動物包括牛、馬、豬、鹿、野牛、水牛、貓科物種(例如家貓)及犬科物種(例如狗、狐狸、狼)。術語「患者」及「個體(individual/subject)」

在本文中可互換使用。在一實施例中，個體為哺乳動物。哺乳動物可為人類，非人類靈長類動物、小鼠、大鼠、狗、貓、馬或奶牛，但不限於此等實例。此外，本文所描述之方法可用於治療馴養動物及/或寵物。

【0042】 如本文所用之「哺乳動物」係指哺乳動物綱之任何成員，包括但不限於人類及非人類靈長類動物，諸如黑猩猩及其他猿及猴類物種；農場動物，諸如牛、綿羊、豬、山羊及馬；家庭哺乳動物，諸如狗及貓；實驗室動物，包括嚙齒動物，諸如小鼠、大鼠及豚鼠；及類似動物。該術語不指示特定年齡或性別。因此，成年及新生個體以及胎兒，無論是雄性抑或雌性均旨在包括在此術語範疇內。

【0043】 「個體」可為先前已經診斷具有或經識別為罹患或具有需要治療之病狀（例如胰腺癌或黑素瘤或癌瘤）或與該病狀有關之一或多種併發症，且視情況已因該病狀或與該病狀有關之一或多種併發症而經歷治療之個體。或者，個體亦可為先前尚未診斷為具有病狀或與該病狀有關之一或多種併發症的個體。舉例而言，個體可為展現出關於病狀或與該病狀有關之一或多種併發症的一或多個危險因子的個體或未展現出危險因子之個體。舉例而言，個體可為展現出關於病狀或與該病狀有關之一或多種併發症的一或多種症狀的個體或未展現出症狀之個體。

【0044】 如本文所用之術語「週期」係指投與 $TGF\beta$ 之抑制劑的天數及不投與 $TGF\beta$ 之抑制劑的天數。在一實施例中，一個週期定義為以特定劑量每天投與抑制劑持

續 7 天且然後不投與抑制劑持續 7 天。此稱為「持續用藥 7 天且停藥 7 天」之週期。在另一實施例中，一個週期定義為以特定劑量每天投與抑制劑持續 4 天且然後不投與抑制劑持續 10 天。此稱為「持續用藥 4 天且停藥 10 天之週期」。

【0045】 如本文所用之術語「敏化作用」係指使腫瘤對治療敏感。在一個實施例中，曲貝德生或其變異體、衍生物或類似物使腫瘤對後續外源投與之治療（諸如化學治療、放射治療、激素治療或其組合）敏感。在另一實施例中，曲貝德生或其變異體、衍生物或類似物使腫瘤對患者自己之內源性免疫系統敏感。在示例性實施例中，當在化學治療之前用曲貝德生或其變異體、衍生物或類似物使腫瘤敏感時，與未用曲貝德生或其變異體、衍生物或類似物敏化之情況下用化學治療劑治療相比，在用曲貝德生或其變異體、衍生物或類似物治療之後投與一或多種化學治療劑使得對化學治療劑之反應提高至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90% 或 100%。

【0046】 如本文所用之「曲貝德生」係指具有如 SEQ ID NO: 1 中所示之序列 5'-CGGCATGTCTATTTTGT A-3' 之轉型生長因子 (TGF)- β 2 (TGF β 2) 特異性硫代磷酸反義寡脫氧核苷酸。在示例性實施例中，TGF β 之抑制劑，包括 TGF β 2 之抑制劑（諸如曲貝德生）描述於 WO94/25588、WO95/17507、WO95/02051、WO98/33904、

W O 9 9 / 6 3 9 7 5 、 W O 0 1 / 6 8 1 4 6 、 W O 0 1 / 6 8 1 2 2 、
W O 0 3 / 0 6 4 4 5 7 、 W O 2 0 0 5 / 0 1 4 8 1 2 、
W O 2 0 0 4 / 0 9 3 9 4 5 、 W O 2 0 0 5 / 0 5 9 1 3 3 、
W O 2 0 0 5 / 0 8 4 7 1 2 、 W O 2 0 0 6 / 1 1 7 4 0 、
W O 2 0 0 8 / 0 7 7 9 5 6 A 2 、 W O 2 0 1 0 / 0 5 5 1 4 8 、
W O 2 0 1 1 / 0 1 2 7 1 3 A 1 、 W O 2 0 1 1 / 1 5 4 5 4 2 、 歐 洲 申 請
案 第 2 0 1 0 0 1 9 1 1 0 3 號 、 W O 2 0 1 4 1 5 4 8 3 5 A 2 、
W O 2 0 1 5 / 1 4 0 1 5 0 A 1 中，該等專利各自之內容以引用之
方式併入本文中。在一個實施例中，曲貝德生經 L N A 修
飾。L N A 為經修飾之 R N A 核苷酸，其中核糖部分經修飾
而具有連接 2' 氧及 4' 碳之額外的橋 (2'-4' 核糖核苷)。橋
將核糖「鎖定」在 3'-內型 (北型) 構象中，此常常可見於
A - 形式雙螺旋中。L N A 核苷及核苷酸分別包含例如呈 α
- D - 構型或 β - L - 構型之硫代 - L N A 、氧基 - L N A 或胺基
- L N A 之形式，且分別與寡核苷酸中之 D N A 或 R N A 殘基
可混合及可組合。

【0047】 如本文所用，「濃度/時間數據點」係指在一段時間內自己投與藥物之個體獲得的一系列血液樣品中之藥物的濃度。在一個實施例中，曲貝德生濃度/時間數據點係指在一段時間內自個體獲得之樣品中的曲貝德生之濃度，其中在投與曲貝德生之後的時間內的一或多個點獲得樣品。

【0048】 藥物之生物可利用性定義為藥物或其他物質當引入身體時進入循環且因此能夠具有積極影響之比

例。此項技術中熟知之生物可利用性之度量包括血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)、最大濃度(C_{max})及達到 C_{max} 之時間(T_{max})。AUC為對血漿濃度-時間曲線下面積之量測，且表示投與單個劑量或多個劑量之藥物之後的總藥物暴露(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (Alfonso R. Gennaro編 2000), 第999頁)。 C_{max} 為藥物投與之後達成的最大血漿濃度(Remington, 第999頁)。 T_{max} 為藥物投與之後達成 C_{max} 需要之時間量，且與藥物吸收速率有關(Remington, 第999頁)。

依據AUC給與曲貝德生

【0049】 當將平均AUC考慮在內時，當以持續用藥7天/停藥7天之週期投與曲貝德生時曲貝德生之劑量比例性得以證實。然而，當以持續用藥4天/停藥10天之週期投與曲貝德生時曲貝德生之劑量比例性未得到證實。

【0050】 本文提供使用一或多個藥物動力學參數來給與曲貝德生以使腫瘤對化學治療劑敏感之方法。該等方法包括以第一劑量向有需要之個體投與曲貝德生；在投與曲貝德生後之一或多個時間點測定自個體獲得之樣品中之曲貝德生的濃度以提供曲貝德生濃度/時間數據點集合；對該曲貝德生濃度/時間數據點集合進行變換以提供一或多個藥物動力學參數；及以後續劑量投與曲貝德生以達成一或多個藥物動力學參數之目標最佳值。在一些實施例中，藥物動力學參數為曲線下面積(AUC)，以持續用藥4

天且停藥10天之週期(4/10週期)投與曲貝德生，且目標AUC為中值AUC。

【0051】 在一些實施例中，樣品為血液或血漿。在各個實施例中，在投與曲貝德生之前獲得樣品且在投與曲貝德生之後至少再一次獲得樣品。在一些實施例中，在各週期投與曲貝德生之後以各種時間間隔至少2、3、4、5、6、7、8、9及/或10次獲得樣品。投與曲貝德生後之時間間隔包括但不限於投與曲貝德生後0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.8、1、2、3、4、5、7、9、11、15、20、24小時、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天及/或10天中之任何一或多個。

【0052】 在示例性實施例中，一或多個藥物動力學參數包括但不限於濃度-時程、峰值濃度(C_{max})及在投藥之後達到峰值濃度之時間(T_{max})、終末半衰期、曲線下面積(AUC)、生物可利用性、吸收、分佈、代謝、排泄、生物轉化及其組合。

【0053】 本文提供使用一或多個藥物動力學參數來給與曲貝德生以使腫瘤對化學治療劑敏感之方法。該等方法包括以第一劑量向有需要之個體投與曲貝德生；在投與曲貝德生後之一或多個時間點測定自個體獲得之樣品中之曲貝德生的濃度以提供曲貝德生濃度/時間數據點集合；對該曲貝德生濃度/時間數據點集合進行變換以提供曲線下面積(AUC)；及以後續劑量投與曲貝德生以達成約 $200 \mu g * h / ml$ 之目標AUC。

【0054】 本文提供使用一或多個藥物動力學參數來給與曲貝德生以使腫瘤對化學治療劑敏感之方法。該等方法包括以第一劑量向有需要之個體投與曲貝德生；在投與曲貝德生後之一或多個時間點測定自個體獲得之樣品中之曲貝德生的濃度以提供曲貝德生濃度/時間數據點集合；對該曲貝德生濃度/時間數據點集合進行變換以提供曲線下面積(AUC)；及以後續劑量投與曲貝德生以達成約 $197 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{ml}$ 之目標AUC。

【0055】 本文提供使用AUC作為藥物動力學參數來給與曲貝德生以使腫瘤對化學治療劑敏感之方法。該等方法包括以第一劑量(例如根據第一方案，諸如一個週期)向需要使腫瘤對癌症治療(諸如癌症化學治療)敏感之個體投與曲貝德生；在投與曲貝德生後之一或多個時間點(例如一系列時間點，諸如0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、14、16、24小時中之任何一或多個)測定個體血液中之曲貝德生濃度以提供曲貝德生濃度/時間數據點集合；對該曲貝德生濃度/時間數據點集合進行變換以提供曲線下面積(AUC)(亦即由第一劑量產生之AUC)；及以後續劑量投與曲貝德生以達成約 $200 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{ml}$ 之目標AUC。

【0056】 本文提供使用AUC作為藥物動力學參數來給與曲貝德生以使腫瘤對化學治療劑敏感之方法。該等方法包括以第一劑量(例如根據第一方案，諸如一個週期)向需要使腫瘤對癌症治療(諸如癌症化學治療)敏感之個體投

與曲貝德生；在投與曲貝德生後之一或多個時間點（例如一系列時間點，諸如0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、14、16、24小時中之任何一或多個）測定個體血液中之曲貝德生濃度以提供曲貝德生濃度/時間數據點集合；對該曲貝德生濃度/時間數據點集合進行變換以提供曲線下面積（AUC）（亦即由第一劑量產生之AUC）；及以後續劑量投與曲貝德生以達成約 $197 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 之目標AUC。

【0057】 在示例性實施例中，在癌症治療中使用曲貝德生，其中在投與癌症治療劑之前投與曲貝德生以便使腫瘤對癌症治療劑敏感。

【0058】 在一些實施例中，一個曲貝德生治療週期包括按4/10週期向個體投與曲貝德生，其中投與曲貝德生持續四天且然後十天不投與。在一個實施例中，藥物動力學參數為AUC。在一個實施例中，目標AUC為約 $175 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 。在一個實施例中，目標AUC為約 $197 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 。在一個實施例中，目標AUC為約 $200 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 。在一些實施例中，目標AUC為約 $100 - 400 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 。在一些實施例中，目標AUC為約 $125 - 375 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 。在一些實施例中，目標AUC為約 $150 - 350 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 。在一些實施例中，目標AUC為約 $150 - 300 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 。在一些實施例中，目標AUC為約 $150 - 250 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 。在一些實施例中，目標AUC為約 $150 - 200 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 。

$\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 。在一些實施例中，目標 AUC 為約 175 - 200 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 。

【0059】 在一些實施例中，目標 AUC 為約 197 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 5\%$ 。在一些實施例中，目標 AUC 為約 197 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 10\%$ 。在其他實施例中，目標 AUC 為約 197 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 15\%$ 。在其他實施例中，目標 AUC 為約 197 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 20\%$ 。在一些實施例中，目標 AUC 為約 197 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 25\%$ 。在其他實施例中，目標 AUC 為約 197 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 30\%$ 。在一些實施例中，目標 AUC 為約 200 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 5\%$ 。在一些實施例中，目標 AUC 為約 200 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 10\%$ 。在其他實施例中，目標 AUC 為約 200 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 15\%$ 。在其他實施例中，目標 AUC 為約 200 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 20\%$ 。在一些實施例中，目標 AUC 為約 200 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 25\%$ 。在其他實施例中，目標 AUC 為約 200 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 30\%$ 。約 197 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 之目標 AUC 係由對接收曲貝德生之個體的群體之統計分析來測定。目標 AUC 為由使用 4/10 週期按 140 毫克/平方公尺/天之劑量接收曲貝德生之個體的群體測定的中值 AUC 值。如本文所描述，關於 4/10 治療時間表未觀測到劑量比例性。在一個實施例中，個體具有癌症。

【0060】 由於不存在藥物累積，故直接進行第二劑量之測定。當所測得之 AUC 與目標 AUC（對於 4/10 週期而言為約 200 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ ）相同時，第二週期中之劑量與第一週期中之劑量相同或實質上相同。當所測得之 AUC 大於

目標 AUC 時，第二週期中之劑量按相同比例小於第一週期中之劑量。當所測得之 AUC 小於目標 AUC 時，第二週期中之劑量按相同比例大於第一週期中之劑量。

【0061】 當患者對曲貝德生展示抗性或敏感性時，可分別將目標 AUC 給藥變為更高或更低目標 AUC。無論如何，在已確定患者之目標 AUC 後，可能需要儘管物理條件(重量)及生理條件(例如器官功能)改變也維持目標 AUC。

【0062】 在某些實施例中，本文所描述之方法包括重複本文所闡述之步驟直至達成目標 AUC。

【0063】 曲線下面積(AUC)為一種藥物動力學參數，其在本發明之方法中用於給與曲貝德生。如本文所用，術語「曲線下面積(AUC)」為血漿中之藥物濃度隨時間變化之曲線的曲線下面積。典型地，在投與藥物時開始計算該面積且當血漿中之濃度可忽略時結束。AUC 代表隨時間推移之總藥物暴露。假設線性藥物動力學具有消除速率常數 K，AUC 與身體吸收之藥物總量(亦即到達血液循環之藥物的總量)成比例。比例常數為 $1/K$ 。

【0064】 如本文所用，片語「轉化濃度/時間數據點」係指對個別個體之濃度/時間數據點應用數學操作、公式、理論及/或原理(亦即用於計算 AUC 之公式)以提供 AUC。

【0065】 在一些實施例中，使用 ELISA、毛細管凝膠電泳加上後續在 260 nm 下之 UV 偵測來量測樣品(諸如血

液或血漿)中之曲貝德生的濃度。在本發明之方法中，用於測定濃度/時間數據點以計算AUC之裝置或方法的性質並不重要。此項技術中已知且可使用諸多種用於測定曲貝德生濃度之方法及裝置。在某些實施例中，可使用護理點裝置(point-of-care device)來測定濃度並形成濃度/時間資料，傳輸資料至中央位置，且/或傳輸指令至患者以改變投藥。

實例

【0066】 以下實例不旨在將申請專利範圍之範疇限制於本發明，而是更確切地說旨在例示某些實施例。在所例示之方法中熟練技工想到之任何變化旨在屬於本發明範疇內。

實例 1

【0067】 在兩種治療時間表中用曲貝德生以逐步增加之劑量治療總共61個胰腺癌($n=37$)、惡性黑素瘤($n=19$)或結腸直腸癌瘤($n=5$)患者。第一時間表為持續用藥7天且停藥7天(7/7週期)長達10個週期，而第二時間表為持續用藥4天，停藥10天，亦長達10個週期。僅在第1週期且在適用時在第2週期進行藥物動力學(PK)分析。從開始輸注曲貝德生之前開始至停止輸注曲貝德生之後7天(7/7週期)或10天(4/10週期)在所計劃之時間點自患者收集血液樣品。使用毛細管凝膠電泳加上後續

UV 偵測 (260 nm) 分析曲貝德生之血漿濃度。使用 WinNonlin 軟體使用非房室法 (non-compartmental approach) 估計 PK 參數。

【0068】 對於 7/7 週期，逐步增加之劑量為 40 毫克/平方公尺/天、80 毫克/平方公尺/天、160 毫克/平方公尺/天或 240 毫克/平方公尺/天 (表 1)。7/7 週期之最大耐受劑量 (MTD) 為 160 毫克/平方公尺/天。如圖 1A 中所示，在 7/7 週期中，AUC 與劑量成比例，表明在 7 天給藥期內個體中對曲貝德生之暴露與所投與之曲貝德生之劑量成比例，且當使用 7/7 週期時 AUC 為用於調整曲貝德生給藥之最佳藥物動力學參數。在 7/7 週期中，關於 40 毫克/平方公尺/天之曲貝德生劑量所觀測到之 AUC 為約 $93 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ ，80 毫克/平方公尺/天為約 $142 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ ，160 毫克/平方公尺/天為約 $383 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ ，而 240 毫克/平方公尺/天為約 $600 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ (圖 1A)。

【0069】 對於 4/10 週期，逐步增加之劑量為 140 毫克/平方公尺/天、190 毫克/平方公尺/天、250 毫克/平方公尺/天或 330 毫克/平方公尺/天 (表 2)。4/10 週期甚至在 330 毫克/平方公尺/天之曲貝德生劑量下亦未達到最大耐受劑量 (MTD)。如圖 1B 中所示，在 4/10 週期中，AUC 不與劑量成比例。

【0070】 曲貝德生之分佈半衰期經估計約在 1 與 2 小時之間。曲貝德生之 PK 型態在整個給藥期 (4 或 7 天) 中顯示持續血漿濃度，並且在第 1 週期與第 2 週期之間具有類似

P K 暴 露 參 數 (C m a x 及 A U C) 。 在 重 複 投 與 之 後 不 存 在 峰 值 (C m a x) 或 總 (A U C) 血 漿 暴 露 度 量 之 累 積 。

【 0 0 7 1 】 表 1 .

7開 啟/7 關閉	第 1 週期					第 2 週期					DLT	MTD
劑量	N	AUC(0-t) 平均值	AUC 標準偏 差	Cmax 平均 值	Cmax 標準 偏差	N	AUC(0-t) 平均值	AUC 標準偏 差	Cmax 平均 值	Cmax 標準偏 差		
40	3	92.73	56.76	0.96	0.60	2	53.00	37.76	0.48	0.19	0	
80	3	141.50	76.03	1.46	1.02	3	127.33	24.09	1.35	0.55	0	
160	5	383.00	142.27	2.86	1.03	3	356.00	202.23	2.38	1.10	0	X
240	4	599.33	161.20	4.62	0.61	2	637.00		5.00	0.59	3	

【 0 0 7 2 】 表 2 .

4開 啟/10 關閉	第 1 週期					第 2 週期					DLT	MTD
劑量	N	AUC(0-t) 平均值	AUC 標準偏 差	Cmax 平均 值	Cmax 標準 偏差	N	AUC(0-t) 平均值	AUC 標準偏 差	Cmax 平均 值	Cmax 標準偏 差		
140	24	173.34	64.72	2.24	0.87	23	192.63	73.76	2.43	0.84	1	
190	3	277.33	72.46	3.24	0.70	3	271.33	18.77	3.31	0.25	0	
250	5	253.72	118.85	2.95	1.25	3	523.33	408.04	3.68	1.27	0	
330	2	323.50	10.61	3.91	0.16	2	304.50	43.13	3.50	0.68	0	

實 例 2 ： 曲 貝 德 生 A U C - 指 導 給 藥

【 0 0 7 3 】 持 續 用 藥 7 天 / 停 藥 7 天 有 明 顯 劑 量 比 例 性 ， 而 持 續 用 藥 4 天 / 停 藥 1 0 天 之 治 療 時 間 表 沒 有

【0074】 對於大多數藥物而言，增加藥物之劑量將增加對藥物之暴露(AUC)。當按持續用藥7天/停藥7天之時間表靜脈內投與曲貝德生時， $AUC_{(0-t)}$ ，觀測到曲貝德生暴露有明顯之與劑量成比例之增加(圖2)。然而，當按持續用藥4天/停藥10天之時間表靜脈內投與曲貝德生時， AUC_{0-t} ，未觀測到曲貝德生暴露之與劑量成比例之增加(圖3)。

【0075】 持續用藥4天/停藥10天比持續用藥7天/停藥7天之治療方案更安全

【0076】 由在晚期胰腺癌、惡性黑素瘤或結腸直腸癌患者中用靜脈內投與之曲貝德生進行之I/II期臨床研究來看，持續用藥7天/停藥7天之治療方案在160毫克/平方公尺/天(1120毫克/平方公尺/週期)下達到最大耐受劑量(MTD)，而持續用藥4天/停藥10天之治療時間表在高達330毫克/平方公尺/天(1320毫克/平方公尺/週期)之劑量下仍未達到MTD。

【0077】 用廣義線性模型(GLM)對二項式反應模型(NCI-CTC 1級相對於混合2、3、4級有害事件(AE)之比例)進行擬合以研究臨床參數及治療時間表與癌症患者中之低嚴重程度1級AE之比例的關係。使用一個模型來測試在胰腺癌中時間表對不同給藥水準下之1級AE之比例的影響。根據NCI-CTC強度等級比較胃腸功能紊亂與所有其他疾病之AE分佈檢驗(圖4)揭示對於胃腸功能紊亂而言持續用藥4天/停藥10天之治療展現出最高比例之

1 級 A E (在持續用藥 4 天 / 停藥 10 天之治療中佔所有事件之 56%)，而 2 級 A E 在針對持續用藥 7 天 / 停藥 7 天之治療所記錄之 A E 中佔最高比例 (在持續用藥 7 天 / 停藥 7 天之治療中佔所有 A E 之 55%)。對於所有其他主要器官病症而言，在持續用藥 4 天 / 停藥 10 天與持續用藥 7 天 / 停藥 7 天之治療兩者中 1 級 A E 均構成最高比例。

【0078】 選擇 140 毫克 / 平方公尺 / 天 (持續用藥 4 天 / 停藥 10 天) 作為安全且有效之劑量用於將來之研究

【0079】 較高劑量具有較高毒性

【0080】 1 級 A E 之比例取決於由線性對比所例示之總劑量，因為設定在 1000 mg 之低總劑量值下的 GLM 模型預測對於胃腸功能紊亂而言，與持續用藥 7 天之治療相比持續用藥 4 天之治療產生更大比例之 1 級 A E ($P = 0.001$)，但對於任何其他病症而言並不如此。其他器官類別毒性不顯著或為弱邊緣顯著的。因此，比較 2 種時間表之 A E 強度，觀測到關於對於胃腸功能紊亂而言在以低總劑量遞送之持續用藥 4 天 / 停藥 10 天之治療中更嚴重之 2、3 及 4 級事件之比例降低的最顯著影響。利用非加權 GLM 模型來測試不同劑量對胃腸功能紊亂中之 1 級事件分佈的影響 (圖 5)。關於癌症類型 ($P = 0.0174$)、Log10 總存活率 ($P = 0.0044$)、所投與之總劑量 ($P = 0.0098$) 及所投與之總劑量與時間表之高度顯著相互作用 ($P = 0.0004$) 觀測到顯著影響。隨著劑量增加，1 級 A E 之比例減小，指示較高劑量情況下之較高毒性。

【0081】 較高暴露 (AUC) 具有較高毒性

【0082】 在將藥物暴露 (AUC) 包括至非加權 GLM 模型中之情況下，AUC 亦為 1 級 AE 之比例的顯著因素 ($p = 0.0144$)。如圖 6 中所示，隨著 AUC 增加，1 級 AE 之比例減小，指示較高 AUC 情況下之較高毒性。

【0083】 較高劑量沒有較佳反應

【0084】 對於用持續用藥 4 天 / 停藥 10 天之方案治療之胰腺癌患者，劑量與總存活率 (OS) 不存在明顯相關性 (圖 7)。用較高劑量治療之患者未顯示較佳 OS，但顯示較大毒性，因此在將來之臨床研究中將使用最低之安全且有效之劑量 140 毫克 / 平方公尺 / 天 (持續用藥 4 天 / 停藥 10 天) 作為給藥方案。

【0085】 140 毫克 / 平方公尺 / 天下之中值 AUC 作為 AUC - 指導給藥之目標

【0086】 如由 I/II 研究所示，140 毫克 / 平方公尺 / 天 (持續用藥 4 天 / 停藥 10 天) 為安全且有效之劑量，140 毫克 / 平方公尺 / 天下之中值 AUC 將用作靜脈內投與曲貝德生之 AUC - 指導給藥的目標。140 毫克 / 平方公尺 / 天下之中值 AUC 為 $176.23 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ (表 3)。在所有劑量水準中患者之中值 AUC 為 $197.83 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 。

【0087】 表 3. 在持續用藥 4 天 / 停藥 10 天之治療方案情況下各劑量水準下之中值 AUC。

每日劑量(毫克/平方公尺/天)	每週期劑量 (mg/m ²)	患者週期數	中值 AUC (ug*h/mL)
140	560	47	176.23

190	760	6	276.77
250	1000	8	313.26
330	1320	4	323.66

【0088】 在不受特定理論限制之情況下，本發明人證實對於持續用藥7天/停藥7天之治療方案而言，靜脈內投與之曲貝德生之藥物暴露(AUC)與劑量成比例，但對於持續用藥4天/停藥10天之方案而言並不明顯。持續用藥7天/停藥7天之治療方案在160毫克/平方公尺/天(1120毫克/平方公尺/週期)下達到MTD，而持續用藥4天/停藥10天之治療時間表在高達330毫克/平方公尺/天(1320毫克/平方公尺/週期)之劑量下仍未達到MTD。曲貝德生之劑量及AUC之增加與增加之毒性相關，但不與癌症患者之總存活率相關，此證明在將來之治療中在AUC-指導給藥之情況下使用最低有效劑量140毫克/平方公尺/天(持續用藥4天/停藥10天)來使與較高暴露相關之毒性最小化為正確的。

【0089】 使用4/10時間表治療之所有患者之中值AUC將用作用曲貝德生治療之患者的目標AUC以使毒性最小化，同時使功效最大化。

【0090】 上文所描述之各種方法及技術提供許多方式來執行本申請案。當然，應瞭解根據本文所描述之任何特定實施例未必可達成所描述之所有目標或優點。因此，舉例而言，熟習此項技術者將認識到可以達成或最優化如本文所教示之一個優點或一組優點，而未必達成如本文所教示或暗示之其他目標或優點之方式執行該等方法。本文提

到了多種替代方案。應瞭解，一些較佳實施例特定而言包括一個、另一或若干特徵，而其他較佳實施例特定而言排除一個、另一或若干特徵，而其他較佳實施例藉由包括一個、另一或若干有利特徵而減弱特定特徵。

【0091】 此外，熟練技工將識別不同實施例之各種特徵的適用性。類似地，一般熟習此項技術者可以各種組合之形式採用上文所論述之各種元素、特徵及步驟以及各此類元素、特徵或步驟之其他已知等效形式根據本文所描述之原理來執行方法。在各種元素、特徵及步驟之中，在各種不同實施例中一些將特定而言被包括而另一些特定而言被排除。

【0092】 雖然已在某些實施例及實例之情形下揭示本申請案，但熟習此項技術者應瞭解，本申請案之實施例超出特定而言所揭示之實施例延伸至其他替代實施例及/或用途以及其修改及等效形式。

【0093】 本文描述了本申請案之較佳實施例，包括本發明人已知用於執行本申請案之最佳模式。在閱讀前述描述後，對彼等較佳實施例之改變對一般熟習此項技術者而言將變得顯而易見。預期熟練技工可在適當時採用此類變化型式，且可不同於本文中所特定描述來實踐本申請案。因此，本申請案之許多實施例包括對本文如適用法律所允許之隨附申請專利範圍中所敘述之主題的所有修改及等效形式。此外，除非本文另外指出或以其他方式上下文明顯

矛盾，否則本申請案涵蓋上文所描述之呈所有可能變化型式之元素的任何組合。

【0094】 本文所參考之所有專利、專利申請案、專利申請案之公開案及其他材料，諸如文章、書、規範、出版物、文件、要點及/或類似物在此出於所有目的以全文引用之方式併入本文中，除了與其相關之任何起訴文檔歷史、其中與本文件不一致或衝突之任一者或其中關於與本文件現在或以後相關之申請專利範圍的最廣泛範圍可能具有限制作用之任一者。舉例而言，若在與所併入之材料中之任一者相關之術語同與本文件相關之術語的描述、定義及/或使用之間存在任何不一致或衝突，應以術語在本文件中之描述、定義及/或使用為準。

【0095】 應瞭解，本文所揭示之申請案之實施例說明本申請案之實施例之原理。可採用之其他修改可在本申請案之範疇內。因此，舉例而言(但不限於)，可根據本文中之教示利用本申請案之實施例的替代組態。因此，本申請案之實施例不限於精確如所顯示及描述之實施例。

【0096】 上文在實施方式中描述了本發明之各個實施例。雖然此等描述直接描述了以上實施例，但應瞭解熟習此項技術者可想到對本文所顯示及描述之特定實施例的修改及/或改變。屬於本說明書權限內之任何此類修改或改變旨在同樣被包括在其中。除非特定指出，否則本發明人旨在給予本說明書及申請專利範圍中之字語及片語對一般熟習適用技術者而言普通且慣用之含義。

【0097】 已呈現了本發明之申請人在此提交本申請案之時已知之各個實施例之前述描述且旨在用於說明及描述之目的。本說明書不旨在為詳盡的，亦不將本發明限制於所揭示之精確形式，且按照以上教示許多修改及改變為可能的。所描述之實施例用以解釋本發明之原理及其實際應用，且用以使其他熟習此項技術者能夠按各個實施例且加上適合於所涵蓋之特定用途的各種修改來利用本發明。因此，本發明不旨在限於所揭示之用於執行本發明之特定實施例。

【0098】 雖然已顯示及描述了本發明之特定實施例，但熟習此項技術者將顯而易見的是，基於本文中之教示，可作出改變及修改而不會背離本發明及其更廣泛態樣，且因此，隨附申請專利範圍將所有此類變化及修改涵蓋於其範疇內，如同在本發明之真正精神及範疇內一般。

【符號說明】

【0099】

無

【生物材料寄存】

【0100】 國內寄存資訊 (請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

【0101】 國外寄存資訊 (請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無



201805007

申請日：

IPC分類：

【發明摘要】

【中文發明名稱】依據AUC給與曲貝德生之方法

【英文發明名稱】METHODS FOR TRABEDERSEN DOSING BY AUC

【中文】

本文描述了依據藥物動力學參數測定來給與曲貝德生藥物之方法。在一個實施例中，該藥物動力學參數為AUC。該等方法可有效地使腫瘤對化學治療劑敏感以便治療癌症。

【英文】

Described herein are methods for trabedersen drug dosing by pharmacokinetic parameter determination. In one embodiment, the pharmacokinetic parameter is AUC. The methods are effective for sensitizing tumors to chemotherapeutic agents so as to treat cancer.

【指定代表圖】第（ 3 ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種依據一或多個藥物動力學參數來給與曲貝德生之方法，其包括：

以第一劑量向有需要之個體投與曲貝德生；

自該個體獲得樣品；

在投藥後之一或多個時間點測定該樣品中之曲貝德生的濃度以提供曲貝德生濃度/時間數據點集合；

對該曲貝德生濃度/時間數據點集合進行變換以提供一或多個藥物動力學參數；及

以後續劑量投與曲貝德生以達成該一或多個藥物動力學參數之目標最佳值。

【第2項】 如請求項 1 所述之方法，其中該一或多個藥物動力學參數係選自由以下組成之群：濃度-時程、峰值濃度 (C_{max}) 及在投藥之後達到峰值濃度之時間、終末半衰期、曲線下面積 (AUC)、生物可利用性、吸收、分佈、代謝、排泄、生物轉化及其組合。

【第3項】 如請求項 1 所述之方法，其中該一或多個藥物動力學參數為曲線下面積 (AUC)。

【第4項】 如請求項 3 所述之方法，其中按持續 4 天用藥且停藥 10 天之週期 (4/10 週期) 投與曲貝德生。

【第5項】 如請求項 4 所述之方法，其中目標 AUC 為約 $197 \pm 15\% \mu g * h / mL$ 。

- 【第6項】 如請求項4所述之方法，其中該目標AUC為約 $197 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 。
- 【第7項】 如請求項4所述之方法，其中該目標AUC為約 $197 \pm 25\% \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 。
- 【第8項】 如請求項4所述之方法，其中該目標AUC為約 $197 \pm 30\% \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 。
- 【第9項】 如請求項1所述之方法，其中該第二劑量實質上與該第一劑量相同。
- 【第10項】 如請求項1所述之方法，其中該第二劑量低於該第一劑量。
- 【第11項】 如請求項1所述之方法，其中該第二劑量高於該第一劑量。
- 【第12項】 如請求項1所述之方法，其中該個體具有癌症。
- 【第13項】 如請求項12所述之方法，其中該癌症為前列腺癌、黑素瘤或癌瘤。
- 【第14項】 如請求項1所述之方法，其中在投與化學治療劑之前投與曲貝德生。
- 【第15項】 如請求項1所述之方法，其中該樣品為血液或血漿。
- 【第16項】 如請求項1所述之方法，其中該等時間點為以下中之任何一或多個：10分鐘、20分鐘、30分

鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、8 小時、10 小時、12 小時、14 小時、16 小時、18 小時、20 小時、24 小時、2 天、3 天或 4 天。

【第 17 項】 如請求項 1 所述之方法，其中該藥物動力學參數為曲線下面積 (AUC)，按持續 4 天用藥且停藥 10 天之週期 (4/10 週期) 投與曲貝德生，且目標 AUC 為中值 AUC。

