

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：97117418

A61K 31/475 (2006.01)

※ 申請日期：97.5.12

※IPC 分類：A61K 39/395 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 519/04 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

包含長春氟寧(VINFLUNINE)及曲妥珠單抗(TRASTUZUMAB)之癌症治療組合療法

CANCER TREATMENT COMBINATION THERAPY COMPRISING VINFLUNINE AND TRASTUZUMAB

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 皮爾法伯製藥公司 / PIERRE FABRE MEDICAMENT
2. F. 霍夫曼拉若奇有限公司 / F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD

代表人：(中文/英文)

1. 羅塞 皮瑞克 / ROUSSEAU, PIERICK
2. (1)卡勞斯訥 費多林 / KLAUSNER, FRIDOLIN
(2)史塔伯 丹尼斯 / STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 法國波爾洛內畢朗寇·亞貝爾剛斯區45號
45, place Abel Gance, 92100 BOULOGNE BILLANCOURT, France
2. 瑞士巴塞爾·根薩曲街124號
Grenzacherstrasse 124, 4070 BASEL - Switzerland

國 籍：(中文/英文)

1. 法國 / FRANCE
2. 瑞士 / SWITZERLAND

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 凡哈渥 巴特 / VANHAUWERE, BART
2. 皮涅爾 馬利亞-克萊爾 / PINEL, MARIE-CLAIRE

3. 迪爾加度 凡寇伊斯-米契爾 / DELGADO, FRANCOIS-MICHEL

國 籍：(中文/英文)

1. 尼日 / NIGER
2. 法國 / FRANCE
3. 法國 / FRANCE

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：。

☒ 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. EPO、 2007/05/31、 07290679.5

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 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。

3. 迪爾加度 凡寇伊斯-米契爾 / DELGADO, FRANCOIS-MICHEL

國 籍：(中文/英文)

1. 尼日 / NIGER
2. 法國 / FRANCE
3. 法國 / FRANCE

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：。

☒ 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. EPO、 2007/05/31、 07290679.5

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 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：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種治療癌症的方法，更明確而言指治療需要其之人類的乳房癌，此類方法包含結合投予長春氟寧(vinflunine)的步驟以及投予曲妥珠單抗(trastuzumab)的步驟。

【先前技術】

抗癌性化療劑係結合不同藥物以降低其一藥物在單獨使用時的毒性以及在一些情況下與分別單獨投予的藥物比較可增加其藥效。長春花生物鹼的抗腫瘤性質研究顯示其含有吲哚構造的化合物具有極佳的活性例如長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastine)，或其衍生物如述於EP 710240之通式的長春氟寧：20',20'-雙氟-3',4'-二氫長春瑞賓。

已於體內研究長春氟寧的性質以及建立其於治療乳房癌의用途(Bennouna等人，2003，*Ann. Oncol.* 14：630~637)和在最近第II期試驗中被確認(Campone等人，2006，*British Journal of Cancer*，95：1161~1166)。除了觀察以長春氟寧治療的藥效之外，當藉由RECIST法測定被選定病人的整體反應時約30%的乳房癌反應率。實體腫瘤療效評價標準(RECIST)法已建立完備的資料以及被核准用於直接測定化療法的腫瘤反應(Duffaud等人，”評估實體腫瘤治療反應的新原則”，*J. of the National Cancer Institute*，2000，第92卷第三章，205~216)。

基本上無法以標準療法治癒轉移性乳癌(MBC)，以及

被判定為轉移性的MBC病人在約二年後約具有中等程度的存活率。因而，為維持(或在某些病例中為改善)病人的生活品質其治療目的為症狀的改善。特別對已經過度表現或放大her-2致癌基因的乳房癌患者而言延長其存活率仍為首要目標。

- 5 賀癌平(Herceptin[®]；曲妥珠單抗)為FDA-核准用於治療her-2蛋白過度表現轉移性乳房癌的單株抗體。曲妥珠單抗(trastuzumab)目前被FDA核准用於治療表現her-2的轉移性乳房癌，(1) 作為先前以一或多種化療法治療後的單一藥劑；以及(2) 結合太平洋紫杉醇(paclitaxel)於治療先前未經
- 10 化療的轉移性乳房癌病人。此外，有證據顯示曲妥珠單抗加入紫杉烷(taxane)佐劑或前導性化療法可改善患有早期乳房癌的病人。

【發明內容】

- 本發明提供包含長春氟寧及曲妥珠單抗之組合療法於
- 15 治療腫瘤的用途。

本發明進一步提供被配製成可同時、分開或連續用於治療哺乳動物腫瘤之包含長春氟寧及曲妥珠單抗的產品。

- 根據本發明的方法、療法、組合及產品可有效用於治療各種的腫瘤包括肺癌如細支氣管肺泡癌和非小細胞肺
- 20 癌；乳房癌；骨髓瘤；前列腺癌；頭頸部細胞癌；或移行上皮細胞癌；子宮頸的小細胞和大細胞神經內分泌細胞癌。

在一具體實施例中，長春氟寧及曲妥珠單抗的組合特別適用於治療乳房癌的治療，以及特別指用於轉移性乳房癌。

如文中所述，長春氟寧指述於EP 710240之通式的

20',20'-雙氟-3',4'-二氫長春瑞賓，但亦包括其代謝物如脫乙醯基長春氟寧。長春氟寧亦包括長春氟寧的醫藥上可接受鹽類，例如二酒石酸長春氟寧。

根據本發明所述，“治療”一詞指藉由將有效量的長春
5 氟寧及曲妥珠單抗組合物投予至該哺乳動物以抑制、根除腫瘤的惡化、生長，或延長該哺乳動物的壽命及/或緩和其症狀的處理方法。

本發明之組合物亦可為整套部件的形式。本發明因此包括作為可同時、分開或連續投予需治療腫瘤哺乳動物之
10 組合製劑之包含長春氟寧及曲妥珠單抗的產品。在一具體實施例中，一產品含有作為可同時、分開或連續投予需治療腫瘤哺乳動物之組合製劑的長春氟寧及曲妥珠單抗。在一具體實施例中，本發明提供用於個別哺乳動物之抗腫瘤療程的藥物包裝，其中該包裝內的單位劑型內含有(a) 至少
15 一單位的長春氟寧；以及(b) 至少一單位的曲妥珠單抗。在一具體實施例中，該腫瘤為轉移性乳房癌。

如同一般的腫瘤療法，用藥醫生根據許多因素密切監控其投藥過程，其包括疾病的嚴重程度；疾病的反應；任何與病人之毒性、年齡和健康有關的治療。根據給藥途徑
20 有不同的投藥方法。

在週劑量療程中，曲妥珠單抗的建議初始靜脈注入劑量為從約2至約4毫克/公斤/週。在一具體實施例中，每週投予曲妥珠單抗，其特別指於為期三週的療程，即在第1天的第一週、第8天的第二週和在第15天的第三週投予曲妥珠單

抗。可重覆上述的治療過程。其治療循環次數可從3至20次，較佳為從約3至19次，更佳為約8次循環。

根據本發明，“循環”指從第1天包括第一次投藥劑量的三週療程。在一具體實施例中，曲妥珠單抗的劑量可為第1天約2毫克/公斤或較佳為4毫克/公斤的負荷劑量，接著在第8天的第二週投予2毫克/公斤以及接著在第15天的第三週投予2毫克/公斤。可重覆此每週投藥一次的三週療程。

就長春氟寧而言，其建議的靜脈劑量可介於250至320毫克/平方米之間。在一具體實施例中，該長春氟寧的劑量為約320毫克/平方米。在另一具體實施例中，該長春氟寧的劑量為約280毫克/平方米。因此長春氟寧作為三週療程之負荷劑量的第1天投藥劑量為介於250至320毫克/平方米之間，較佳為約320毫克/平方米。此投藥劑量可接著在第22天投予相同劑量，因而開始另一次新的循環；第22天為第二次治療循環的第1天。此類於第1天投予250至約320毫克/平方米，較佳為320毫克/平方米劑量之長春氟寧的三週循環可被重覆約3至20次，較佳為約3至19次，又更佳為約8次。

該組成物的投藥可為口服；靜脈內；呼吸道(例如鼻腔內或氣管內)；腸道外(除靜脈之外，例如腹腔內和皮下注射)；腹腔內；經皮(包括全部通過身體皮膚表面的投藥法)。根據本發明組合之組成物的給藥法較佳為經由靜脈內注射。本發明之成分雖然可經由相同途徑被投藥，但是根據本發明的產品或包裝套組可含有經由不同於曲妥珠單抗之投藥途徑被投藥的長春氟寧；例如一成分可經由口服被投

藥而其他成分則經由靜脈被投藥。在另一具體實施例中，長春氟寧及曲妥珠單抗均經由相同途徑例如靜脈被投藥。其他投藥方式已為熟習本領域之技術者所瞭解並且亦屬於本發明的範圍內。

- 5 適合注射用的較佳醫藥劑型包括滅菌水溶液或分散液以及即席製備滅菌注射溶液或分散液的滅菌粉末。在全部實例中，該劑型必需被滅菌以及必需被液化成易於注射的程度。其在製造和儲存條件下必需具有穩定性以及在保存時必需能對抗例如細菌和真菌的微生物污染。在一具體實
- 10 施例中，可注射組成物的較佳長春氟寧說明於WO 2005070425。曲妥珠單抗可購自Genentech公司所供應的市售商品Herceptine[®]，其為經滅菌、白至淡黃色、無防腐劑在注射用滅菌水重構後用於靜脈(IV)投藥的冷凍乾燥粉末。

【實施方式】

- 15 在一項開放標籤第I期試驗中，登記30位事前簽下同意書的平均年齡55歲(34~75)病人。全部病人在病史上均確認罹患her-2陽性乳房癌。其他合格標準包括：

-具有至少一處可測量病變(根據RECIST評估法)之惡化轉移性疾病的證據；

- 20 -先前不超過一次的MBC化療；

-18歲<年齡<75歲；

-WHO性能狀態：0或1；

-適當的骨髓、肝和腎功能；

-正常的ECG和MUGA掃描(LVEF $\geq$ 50%)。

- 25 病人在每三週的第1天被投予280毫克/平方米(9位)或

320毫克/平方米(21位)的長春氟寧以及併用曲妥珠單抗(第1天投予4毫克/公斤的負荷劑量以及其後開始於第8天的2毫克/公斤/週和連續數週的後續投藥)。

第一次投予長春氟寧劑量(280毫克/平方米)之後0/6位
5 病人產生劑量限制毒性。在其後6位病人的建議劑量(RD)為320毫克/平方米。

評估全部30位病人的安全性；判定為可接受的血液學和非血液學毒性以及未發現明顯的心血管疾病。

體外放射科醫生根據RECIST法測定其藥效。其結果摘
10 錄於表1。

表1：組合治療的藥效結果

	長春氟寧 280毫克/平方米		長春氟寧 320毫克/平方米	
	數目	%	數目	%
完全反應(CR)	-	-	1	4.8
部分反應(PR)	6	66.7	15	71.4
整體反應(OR)=CR+PR	6	66.7	16	76.2
穩定性疾病(SD)	3	33.3	4	19
惡化性疾病(PD)	-	-	1	4.8
疾病控制(CR+PR+SD)	9	100	20	95.2

在8次循環的中數循環期過程中，長春氟寧(320毫克/平方米，每三週的第1天)協同每週曲妥珠單抗(第1天投予4毫克/公斤負荷劑量及其後的2毫克/公斤/週)的整體反應
15 (OR)測定結果為76.2%。

應注意以相同劑量、相同方法單獨投予長春氟寧可在相同期間“形成”或“產生”約30%的整體反應(Campone等人，2006，*British Journal of Cancer*，95：1161~1166)。

根據本發明之組合療法的整體反應(OR)與單獨長春氟寧比較可增加250%的OR。此組合之其他極重要參數的安全性與89%相對劑量強度之長春氟寧比較被判定為具有極佳的忍受性。

- 5 此用於治療MBC之長春氟寧/曲妥珠單抗組合療法的結果證明在癌症治療領域中具有極大的益處。

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種治療癌症的療法，其包括使用包含長春氟寧和曲妥珠單抗的組合物。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to a therapeutic method for the treatment of cancer that comprises the use of combination comprising vinflunine and trastuzumab.

十、申請專利範圍：

1. 一種治療需其之哺乳動物腫瘤的方法，其包括將有效量之包含曲妥珠單抗和長春氫寧的活性成分組合投予至該哺乳動物。
2. 如申請專利範圍第1項之治療腫瘤的方法，其中該腫瘤與過度表現或放大her-2致癌基因有關。
3. 如申請專利範圍第1或2項中任一項之方法，其中該腫瘤係選自由肺癌如細支氣管肺泡癌和非小細胞肺癌；乳房癌；骨髓瘤；前列腺癌；頭頸部細胞癌；或移行上皮細胞癌；子宮頸的小細胞和大細胞神經內分泌細胞癌所構成的群組。
4. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之方法，其中該腫瘤係乳房癌。
5. 如申請專利範圍第4項之方法，其中該腫瘤係轉移性乳房癌。
6. 一種治療癌症的療法，該療法包含：
投予一劑量的長春氫寧；以及投予一劑量的曲妥珠單抗。
7. 如申請專利範圍第6項之療法，其中該腫瘤與過度表現或放大her-2致癌基因有關。
8. 如申請專利範圍第6或7項之療法，其中該腫瘤係選自由肺癌如細支氣管肺泡癌和非小細胞肺癌；乳房癌；骨髓瘤；前列腺癌；頭頸部細胞癌；或移行上皮細胞癌；子宮頸的小細胞和大細胞神經內分泌細胞癌所構成的群組。

9. 如申請專利範圍第6至8項中任一項之療法，其中該腫瘤係乳房癌。
10. 如申請專利範圍第6至9項中任一項之療法，其中該腫瘤係轉移性乳房癌。
11. 如申請專利範圍第6項之療法，其中該長春氟寧及或曲妥珠單抗係經由靜脈被投藥。
12. 如申請專利範圍第6項之療法，其中該曲妥珠單抗係每週投藥。
13. 如申請專利範圍第6項之療法，其中該長春氟寧係每三週被投藥一次。
14. 如申請專利範圍第12項之療法，其中該曲妥珠單抗係在三週的療程中被每週投藥。
15. 如申請專利範圍第12項之療法，其中該曲妥珠單抗係在6至54週，較佳為24週的療程中被每週投藥。
16. 如申請專利範圍第13項之療法，其中該長春氟寧係在6至54週，較佳為24週的療程中每三週被投藥一次。
17. 如申請專利範圍第13項之療法，其中該長春氟寧係在24週的療程中被投藥。
18. 如申請專利範圍第6至17項中任一項之療法，其中該長春氟寧的劑量為每三週一次投予320毫克/平方米。
19. 如申請專利範圍第6至18項中任一項之療法，其中該曲妥珠單抗的劑量為2毫克/公斤/週。
20. 一種含有長春氟寧和曲妥珠單抗的產物，其作為一供同時、分開或連續使用於治療哺乳動物腫瘤之組合製劑。

21. 一種用於治療個別哺乳動物之抗腫瘤療程的醫藥套組，其中該套組的單位劑型中含有(a)至少一單位的長春氣寧；以及(b)至少一單位的曲妥珠單抗。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)