



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I791467 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：106137766

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 01 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/4545 (2006.01)**A61K31/282 (2006.01)**A61K31/525 (2006.01)**A61K31/513 (2006.01)**A61K47/24 (2006.01)**A61K9/127 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/11/02

美國

62/416,317

(71)申請人：英商益普生生物製藥有限公司 (英國) IPSEN BIOPHARM LTD. (GB)

英國

(72)發明人：費茲爵羅 強那生 巴索 FITZGERALD, JONATHAN BASIL (AU)；卡拉 艾希
 許 KALRA, ASHISH (IN)；李奧納德 雪倫 LEONARD, SHANNON (US)；張
 賓 ZHANG, BIN (US)；布魯 史黛芬 BRAUN, STEPHAN (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2013/188586A1

期刊, J LEE, et al., "Phase II trial of irinotecan plus oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with untreated metastatic gastric adenocarcinoma", Annals of Oncology, 18, Elsevier, 2007: 88~92.

期刊, AC ROY, et al., "A randomized phase II trial of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma", Annals of Oncology, 24, Elsevier, 2013: 1567~1573.

期刊, MD CHIESA, et al., "Sequential chemotherapy with dose-dense docetaxel, cisplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (TCF-dd) followed by combination of oxaliplatin, folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan (CPFFI) in metastatic gastric cancer: results of a phase II trial", Cancer Chemother Pharmacol, 67, Springer-Verlag, 2011: 41~48.

審查人員：葉士緯

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：14 共 97 頁

(54)名稱

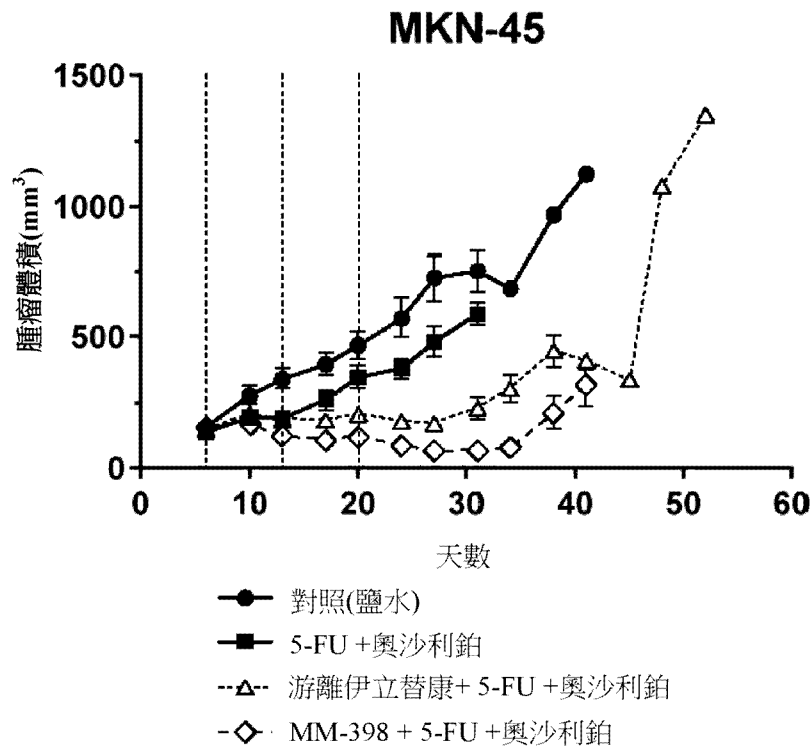
使用包含微脂體伊立替康 (IRINOTECAN)、奧沙利鉑 (OXALIPLATIN)、5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸 (LEUCOVORIN) 之組合療法治療胃癌

(57)摘要

一種包括微脂體伊立替康(irinotecan)、奧沙利鉑(oxaliplatin)及 5-氟尿嘧啶之組合療法方案，其適用於治療胃癌，包括治療經診斷患有先前未經治療之胃癌之患者。該組合療法可包括每兩週一次投與微脂體伊立替康、奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸(leucovorin)及 5-氟尿嘧啶。

Combination therapy regimens including liposomal irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil are useful in the treatment of gastric cancer, including treatment of patients diagnosed with previously untreated gastric cancer. The combination therapy can include the administration of liposomal irinotecan, oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil once every two weeks.

指定代表圖：



【圖 3B】



I791467

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用包含微脂體伊立替康 (IRINOTECAN)、奧沙利鉑 (OXALIPLATIN)、5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸(LEUCOVORIN)之組合療法治療胃癌

【英文發明名稱】

TREATING GASTRIC CANCER USING COMBINATION THERAPIES COMPRISING LIPOSOMAL IRINOTECAN, OXALIPLATIN, 5-FLUOROURACIL AND LEUCOVORIN

【中文】

一種包括微脂體伊立替康(irinotecan)、奧沙利鉑(oxaliplatin)及5-氟尿嘧啶之組合療法方案，其適用於治療胃癌，包括治療經診斷患有先前未經治療之胃癌之患者。該組合療法可包括每兩週一次投與微脂體伊立替康、奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸(leucovorin)及5-氟尿嘧啶。

【英文】

Combination therapy regimens including liposomal irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil are useful in the treatment of gastric cancer, including treatment of patients diagnosed with previously untreated gastric cancer. The combination therapy can include the administration of liposomal irinotecan, oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil once every two weeks.

【指定代表圖】

圖3B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用包含微脂體伊立替康 (IRINOTECAN)、奧沙利鉑 (OXALIPLATIN)、5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸(LEUCOVORIN)之組合療法治療胃癌

【英文發明名稱】

TREATING GASTRIC CANCER USING COMBINATION THERAPIES COMPRISING LIPOSOMAL IRINOTECAN, OXALIPLATIN, 5-FLUOROURACIL AND LEUCOVORIN

【技術領域】

本發明係關於可用於治療胃癌之新穎療法，其包括使用微脂體伊立替康(irinotecan)與5-氟尿嘧啶及奧沙利鉑(oxaliplatin)之組合用於經診斷患有先前未經治療之胃癌之患者之(一線)治療。

【先前技術】

胃癌在全世界係癌症相關死亡率最常見之原因。預計2015年在美國大約18,000名轉移性胃癌患者欲經醫藥方案治療。在此群體中，大約7000名患者屬HER2-陰性前線治療類別。HER2-陰性胃癌係高度異質性疾病，且諸如貝伐珠單抗(bevacizumab)、利妥木單抗(rilotumumab)及西妥昔單抗(cetuximab)之靶向療法並不成功。許多胃癌患者在診斷時即已呈現出晚期疾病，此使得預後複雜化。儘管若干治療方案經研究具有有限效能(約4%之5年存活率)之事實，但目前尚不存在全球公認的標準化學療法方案來治療晚期胃癌。疾病通常用化學療法、手術及放射療法治療。鑒於患有胃癌之患者之差的預後及低的中值存活率，仍需要新的治療選擇。

多藥方案之耐受性在癌症治療中甚為重要。可管控治療之持續時間

越長應因藥物暴露時間越長而轉化成改良結果。一種廣泛應用於患有胃癌之患者之一線治療係奧沙利鉑加輸注用5-氟尿嘧啶(5-FU)及甲醯四氫葉酸(LV)。具體而言，經修改之FOLFOX6方案(mFOLFOX6)涉及5-FU/LV (400 mg/m² IV推注+ 2400 mg/m²，46 h輸注/400 mg/m²) +奧沙利鉑(85 mg/m²)，q2w。儘管治療通常耐受良好，但總體存活並未增加。

在近5年期間，另一種組合化學療法方案已作為胃癌之一線治療出現，其係5-氟尿嘧啶(5-FU)/甲醯四氫葉酸(LV) + 伊立替康 + 奧沙利鉑(FOLFIRINOX)之組合療法。然而，已知FOLFIRINOX具有顯著毒性，且其使用僅限於具有較佳體能狀態(即ECOG體能評分為0或1)之患者。在延長之FOLFIRINOX治療下，奧沙利鉑經常因毒性而中斷方案。因此，若可確定同樣有效之雙重方案，患者則可能更好地耐受延長治療，且甚至體能狀態較差之患者亦可受益。儘管自2011年起國家綜合癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network，NCCN)已推薦FOLFIRINOX方案作為一線轉移疾病之較佳選擇，但關於與FOLFIRINOX相關之毒性仍存在一些問題。FOLFIRINOX之一種劑量方案係85 mg/m²奧沙利鉑、180 mg/m²伊立替康及以400 mg/m²之劑量藉由IV推注投與、隨後2400 mg/m²連續輸注之氟尿嘧啶。然而由於毒性，通常使用經修改之FOLFIRINOX方案(例如，取消5-FU推注)，且對經修改時間表之效能及安全性具有未知效應。

CPT-11係在美國作為Camptosar[®]銷售之伊立替康鹽酸鹽三水合物，且其經核准與5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸組合用作一線療法用於患有轉移性結腸或直腸癌之患者，或用於在初始基於氟尿嘧啶之療法後疾病復發或進展之患有轉移性結腸或直腸癌之患者。

MM-398 係微脂體伊立替康，且在美國作為FDA核准之產品 ONIVYDE®出售，其與5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸組合用於治療患者，該等患者在基於吉西他濱之療法後之疾病進展後患有某些形式之胰臟癌。

【發明內容】

用於治療胃癌之經改良抗瘤療法提供將微脂體伊立替康與奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶之組合投與患有先前未治療胃癌之患者。5-氟尿嘧啶可與甲醯四氫葉酸組合投與。經改良之抗瘤療法相對於先前FOLFIRINOX方案可提供改良之治療指數(例如，改良之毒性概況)。

治療胃癌之方法可包含每兩週一次向患者投與微脂體伊立替康(例如，MM-398)、奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶之抗瘤療法。視情況，亦可在每次投與5-氟尿嘧啶之前投與甲醯四氫葉酸。微脂體伊立替康之每次投與可以 50 mg/m^2 或 55 mg/m^2 (可以 56 mg/m^2 提及) 微脂體伊立替康(依據游離鹼之劑量，如本文所定義)或 60 mg/m^2 或 65 mg/m^2 微脂體伊立替康(依據鹽酸鹽三水合物之劑量，如本文所定義)之總劑量投與。總計 $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶可在投與微脂體伊立替康時之每一天開始連續投與46小時。總計 60 mg/m^2 、 70 mg/m^2 、 75 mg/m^2 或 85 mg/m^2 奧沙利鉑可在投與微脂體伊立替康時之每一天投與。總計 200 mg/m^2 (l) 甲醯四氫葉酸可在每次投與5-氟尿嘧啶之前投與(例如，視情況以 400 mg/m^2 之(l+d) 甲醯四氫葉酸投與)。抗瘤療法可在28天治療週期之第1天及第15天開始投與，其中微脂體伊立替康、奧沙利鉑及視情況甲醯四氫葉酸在第1天及第15天投與，且在第1天及第15天起始5-氟尿嘧啶之46小時投與。針對某些患者，包括經歷對先前劑量之抗瘤療法之3級或4級不利反應之患者，每次投與微脂體伊立替康及5-氟尿嘧啶之總劑量可減少25%。

本發明部分係依據若干臨床前發現。首先，微脂體伊立替康相對於暴露相當劑量之非微脂體伊立替康，改良拓撲異構酶1抑制劑SN-38 (伊立替康之活性代謝物)之抗腫瘤活性。其次，微脂體伊立替康與5-氟尿嘧啶及奧沙利鉑之組合在胃癌之小鼠異種移植物模型中相對於非微脂體伊立替康始終改良腫瘤生長抑制及存活，而不加重該等藥劑之基線毒性。

此外，本發明部分地依據以下發現：在與60 mg/m²奧沙利鉑、2400 mg/m² 5-氟尿嘧啶及400 mg/m² (1+d)甲醯四氫葉酸組合投與時，向人類投與由70 mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)組成之初始抗瘤療法之劑量在人類中耐受不良。特定而言，投與此初始抗瘤療法引起意外的胃腸不良事件。然而，由50 mg/m²微脂體伊立替康、60 mg/m²奧沙利鉑、2400 mg/m² 5-氟尿嘧啶及400 mg/m² (1+d)甲醯四氫葉酸之新穎組合組成之隨後抗瘤療法不引起利用初始抗瘤療法所觀察到之胃腸不良事件中之任一者。

SN-38係微脂體伊立替康之強效活性代謝物。未經囊封SN-38之平均濃度(uSN38 C_{avg})與增加之微脂體伊立替康效能有關，而較高之其他PK參數值與減少之微脂體伊立替康耐受性有關。舉例而言，較高之總伊立替康最大血漿濃度(tIRI C_{max})與腹瀉有關，且較高之SN38未經囊封最大血漿濃度(uSN38 C_{max})與嗜中性球減少症有關。該等藥物動力學參數與naI劑量成正比。

以60 mg奧沙利鉑及80 mg/m²微脂體伊立替康之劑量程度投與微脂體伊立替康、奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸導致未經囊封uSN38之血漿平均濃度C_{max}大於100%之增加，而以60 mg奧沙利鉑及60 mg/m²微脂體伊立替康之劑量程度(參見表2中之劑量程度-1)投與該四種藥劑導

致約9%之增加。此外，與減少之耐受性相關之PK參數(tIRI C_{max} 或uSN38 C_{max})針對60 mg/80 mg/m² (分別)增加約15%及44%，但針對劑量程度-1(分別)減小3%及27%。極為意外地，投與較少量之微脂體伊立替康在保持效能的同時產生更具耐受性之劑量。在本申請案中，以劑量程度-1或-3(表2)投與奧沙利鉑、微脂體伊立替康、奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸使血漿中之uSN38 C_{avg} 增加，而不使tIRI C_{max} 或uSN38 C_{max} 顯著增加，此容許投與具有更大耐受性之該等劑量。

因此，治療(先前未治療之)胃癌之較佳方法提供每兩週一次投與人類耐受之抗瘤療法，其中每次投與之抗瘤療法係本文所提供之抗瘤劑微脂體伊立替康、奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶之組合。較佳地，每兩週一次投與之抗瘤療法由以下組成：(a) 50 mg/m²微脂體伊立替康之總劑量(依據游離鹼之劑量，如本文所定義)、(b) 60-85 mg/m²奧沙利鉑之總劑量(包括(例如) 60 mg/m²、70 mg/m²或85 mg/m²)及(c)總計2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，其視情況與甲醯四氫葉酸組合投與；或(a) 55 mg/m²微脂體伊立替康之總劑量(依據游離鹼之劑量，如本文所定義)、(b) 60-85 mg/m²奧沙利鉑之總劑量(包括(例如) 60mg/m²、70mg/m²或85 mg/m²)及(c)總計2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，其視情況與甲醯四氫葉酸組合投與。視情況，組合可包括投與總計200 mg/m² (l)甲醯四氫葉酸(視情況作為400 mg/m²之(l+d)甲醯四氫葉酸投與)，然後起始5-氟尿嘧啶之投與。較佳地，除了投與微脂體伊立替康後在患者內自微脂體伊立替康所產生之SN-38之量以外，在抗瘤療法期間不投與其他抗瘤劑。舉例而言，抗瘤療法可在無(非微脂) CPT-11伊立替康之情形下投與。較佳地，微脂體伊立替康、奧沙利鉑及(視情況)甲醯四氫葉酸係在單一(第1)天以分開輸注之形式相繼投與，且5-氟尿嘧啶係

在投與甲醯四氫葉酸(若投與)後之第1天開始投與，且繼續至後一天(例如，總計連續46小時)。

【圖式簡單說明】

圖1A係顯示胃腫瘤模型MKN-45中之nal-IRI活性之圖；圖1B係顯示胃腫瘤模型KATO III中之nal-IRI活性之圖。

圖2A及2B係顯示在胃癌之異種移植模型中，MM-398與游離伊立替康單一療法相比之抗腫瘤活性之圖。用鹽水、12.5 mg/kg游離伊立替康或2.5 mg/kg MM-398每週治療具有MKN-45腫瘤之小鼠達3週(圖2A)，或用鹽水、25 mg/kg游離伊立替康及5 mg/kg MM-398每週治療達3週(圖2B) (投藥之日期由垂直虛線指示；n=X /小鼠組)。

圖3A係顯示在與5-FU及奧沙利鉑之組合療法情況下，MM-398與游離伊立替康相比之抗腫瘤活性之圖；圖3B係顯示在與5-FU及奧沙利鉑之三重組合療法情況下，MM-398與游離伊立替康相比之抗腫瘤活性之圖。

圖4A-4H係顯示MM-398在對奧沙利鉑、5-FU及游離伊立替康(等量暴露)之反應較小之腫瘤模型中展示優良抗腫瘤活性之圖(胃模型(MKN-45)中之效能研究-單一療法)。圖4A. MM-398腫瘤體積；圖4B. MM-398體重；圖4C.奧沙利鉑腫瘤體積；圖4D.奧沙利鉑體重；圖4E. 5-FU腫瘤體積；圖4F. 5-FU體重；圖4G.游離伊立替康腫瘤體積及圖4H.游離伊立替康體重。5 mg/kg下之MM-398具有較所測試之所有其他治療更佳之抗腫瘤活性。

圖5A繪示在MKN45中FOLFIRI方案相對於MM-398且圖5B繪示在MKN45中FOLFOX方案相對於MM-398。MM-398單一療法在所測試之劑量下具有較FOLFIRI及FOLFOX更佳之抗腫瘤活性。

圖6A-6C繪示因應圖6A.單一療法方案、圖6B.雙重方案及圖6C.三重方案之體重變化。所有組中皆具有可接受之體重損失。

圖7A及7B係顯示在低劑量下，(A) MM-398與(B)游離伊立替康相比之抗腫瘤活性之圖。

圖8A及8B係顯示在高劑量下，(A) MM-398與(B)游離伊立替康相比之抗腫瘤活性之圖。

圖9係胃癌臨床試驗之示意圖。

圖10A及10B係顯示持續SN-38腫瘤含量之持續時間之圖：圖10A.腫瘤SN-38濃度；圖10B.時間SN-38濃度預測在6週週期中高於臨限值。

圖11係顯示多個試驗中所選一線胃癌方案之歷史中值OS性能之圖。

圖12係顯示劑量程度1及劑量程度-1之安全性之圖。

圖13係顯示劑量程度1及劑量程度-1之效能之圖。

圖14係顯示因應治療利用劑量程度-1及劑量程度1治療之不良事件之表。

【實施方式】

nal-IRI之劑量在一些研究中係依據伊立替康鹽酸鹽三水合物(鹽)之等效劑量來計算；在本說明書中，除非另外指定，否則劑量係依據游離鹼形式之伊立替康。

存在約866 mg之伊立替康/克之伊立替康三水合物鹽酸鹽。舉例而言，依據伊立替康鹽酸鹽三水合物起始材料之量，80 mg/m²劑量之微脂體伊立替康實際上含有約 $0.866 \times (80\text{mg/m}^2) = 69.38 \text{ mg/m}^2$ 之伊立替康游離鹼，其可捨入至整數以避免投藥誤差。舉例而言，69.38 mg/m²可捨入至70 mg/m²，如表A中所顯示。

另一實例係依據三水合物鹽65 mg/m²微脂體伊立替康之劑量，其係指提供相同量之經微脂體囊封伊立替康之微脂體伊立替康游離鹼之量，其以65 mg/m²微脂體伊立替康鹽酸鹽三水合物存在且相當於56.29 mg/m²微脂體伊立替康游離鹼之劑量，為避免投藥誤差，可經捨入至55 mg/m²至57 mg/m²之劑量，例如55 mg/m²、56 mg/m²或57 mg/m²。另一實例係依據三水合物鹽60 mg/m²微脂體伊立替康之劑量，其係指提供相同量之經微脂體囊封伊立替康之微脂體伊立替康游離鹼之量，其以60 mg/m²伊立替康鹽酸鹽三水合物存在且相當於51.96 mg/m²之劑量，為避免投藥誤差可經捨入至約50 mg/m²至約52 mg/m²之劑量，例如50 mg/m²、51 mg/m²或52 mg/m²之微脂體伊立替康游離鹼。同樣地，50 mg/m²微脂體伊立替康鹽酸鹽三水合物之劑量可轉化為43.30 mg/m²之微脂體伊立替康游離鹼，為避免投藥誤差可經捨入至43 mg/m²或44 mg/m²。類似地，49 mg/m²微脂體伊立替康鹽酸鹽三水合物之劑量可轉化為42.22 mg/m²之微脂體伊立替康游離鹼，為避免投藥誤差可經捨入至42 mg/m²或43 mg/m²。另一實施例係45 mg/m²微脂體伊立替康鹽酸鹽三水合物之劑量，其可經轉化為38.97 mg/m²之微脂體伊立替康游離鹼，為避免投藥誤差可經捨入至38 mg/m²或39 mg/m²。在另一實例中，40 mg/m²微脂體伊立替康鹽酸鹽三水合物之劑量可經轉化為34.64 mg/m²之微脂體伊立替康游離鹼，為避免投藥誤差可經捨入至34 mg/m²或35 mg/m²。在另一實例中，33 mg/m²微脂體伊立替康鹽酸鹽三水合物之劑量可經轉化為28.15 mg/m²之微脂體伊立替康游離鹼，為避免投藥誤差可經捨入至28 mg/m²或29 mg/m²。在另一實例中，30 mg/m²微脂體伊立替康鹽酸鹽三水合物之劑量可經轉化為32.5 mg/m²之微脂體伊立替康游離鹼，為避免投藥誤差可經捨

入至32 mg/m²或33 mg/m²。

其他實例顯示於表A中。

表A

伊立替康鹽酸鹽三水合物鹽 mg/m ²	伊立替康游離鹼 mg/m ²	使用0.866之轉換因數將鹽酸 鹽三水合物鹽轉化為游離鹼
120	100	103.92
80	70	69.38
65	55	56.29
60	50	51.96
50	43	43.30
49	42	42.22
45	39	38.97
40	35	34.64
33	28	28.15
30	33	32.50

除非另外指示，否則如本文所用之術語「nal-IRI」(奈米微脂體伊立替康)及「MM-398」係指之微脂體伊立替康形式。術語「CPT-11」係指(非微脂)伊立替康鹽酸鹽三水合物。

如本文所用，「5-FU」及「5FU」可互換使用且係指5-氟尿嘧啶。

所有引用文件皆係以引用方式併入本文中。

如本文所用，所表述範圍之終點包括在該範圍中。舉例而言，30 mg至70 mg之範圍包括30及70 (及終點之間之所有成員)。

實例2中胃癌之異種移植物模型之測試展示微脂體伊立替康相當於暴露相當劑量之非微脂體伊立替康改良之抗腫瘤活性。在實例2中之小鼠動物研究中，「x」 mg/kg劑量之微脂體伊立替康提供與「5x」劑量之非微脂體伊立替康(CPT-11)約相同之向拓樸異構酶1抑制劑(伊立替康及/或SN-

38)之暴露。微脂體伊立替康在臨床前模型中相對於非微脂體伊立替康始終改良腫瘤生長抑制及存活，作為單一療法及與5-FU及奧沙利鉑之組合皆是如此。該等發現闡釋微脂體伊立替康與5-FU/LV及奧沙利鉑之組合之治療潛能，並支持在一線胃癌中此三重方案之臨床試驗(實例4)。

在胃腫瘤異種移植小鼠模型中針對MM-398 + 5-FU/LV + 奧沙利鉑方案測試FOLFIRINOX方案之動物模型。在等效暴露劑量(5 mg/kg MM-398相對於25 mg/kg游離IRI)下，在胃異種移植癌症模型(實例2)中，無論單獨(例如，圖2A)或與奧沙利鉑及/或5-FU組合(例如，圖2B)，微脂體伊立替康(MM-398)表現皆優於習用(非微脂)伊立替康(CPT-11)。

該等臨床前發現支持微脂體伊立替康與5-FU/LV及奧沙利鉑之組合之治療性使用及一線胃癌中之此三重方案之臨床試驗(實例4)。圖3A及3B繪示採用如本文所述之MM-398 + 5-FU/LV + 奧沙利鉑之組合之研究設計的圖形表示。

舉例而言，微脂體伊立替康、奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶之組合在治療過去未曾接受化學療法治療胃癌之人類患者之胃癌之用途，該用途包含總計每兩週一次向患者投與抗癌療法，抗癌療法由以下組成：(a) 50 mg/m²之微脂體伊立替康、60 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m²(l)形式之甲醯四氫葉酸或400 mg/m² (l+d)外消旋形式之甲醯四氫葉酸及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胃癌；(b) 50 mg/m²之微脂體伊立替康、85 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m²(l)形式之甲醯四氫葉酸或400 mg/m² (l+d)外消旋形式之甲醯四氫葉酸及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胃癌；(c) 55 mg/m²之微脂體伊立替康、70 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m²(l)形式之甲醯四氫葉酸或400 mg/m² (l+d)外消旋形式之甲醯四氫葉酸及2,400

mg/m² 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胃癌；(d) 50 mg/m²之微脂體伊立替康、60 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m²(l)形式之甲醯四氫葉酸或400 mg/m² (l+d)外消旋形式之甲醯四氫葉酸及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胃癌，其中微脂體伊立替康、奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸係在28天治療週期之第1天及第15天投與；(e) 50 mg/m²之微脂體伊立替康、85 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m²(l)形式之甲醯四氫葉酸或400 mg/m² (l+d)外消旋形式之甲醯四氫葉酸及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胃癌，其中微脂體伊立替康、奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸係在28天治療週期之第1天及第15天投與；(f) 55 mg/m²之微脂體伊立替康、70 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m²(l)形式之甲醯四氫葉酸或400 mg/m² (l+d)外消旋形式之甲醯四氫葉酸及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胃癌，其中微脂體伊立替康、奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸係在28天治療週期之第1天及第15天投與；(g) 50 mg/m²之微脂體伊立替康、60 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m²(l)形式之甲醯四氫葉酸或400 mg/m² (l+d)外消旋形式之甲醯四氫葉酸及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胃癌，其中投與微脂體伊立替康，隨後投與奧沙利鉑，隨後投與甲醯四氫葉酸，隨後投與5-氟尿嘧啶；(h) 50 mg/m²之微脂體伊立替康、85 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m²(l)形式之甲醯四氫葉酸或400 mg/m² (l+d)外消旋形式之甲醯四氫葉酸及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胃癌，其中投與微脂體伊立替康，隨後投與奧沙利鉑，隨後投與甲醯四氫葉酸，隨後投與5-氟尿嘧啶；(i) 55 mg/m²之微脂體伊立替康、70 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m²(l)形式之甲醯四氫葉酸或400 mg/m² (l+d)外消旋形式之甲醯四氫葉酸及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，

以治療人類患者之胃癌，其中投與微脂體伊立替康，隨後投與奧沙利鉑，隨後投與甲醯四氫葉酸，隨後投與5-氟尿嘧啶；或(j) 50 mg/m² - 55 mg/m²之微脂體伊立替康、60 mg/m²-85mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m²(l)形式之甲醯四氫葉酸或400 mg/m² (l+d)外消旋形式之甲醯四氫葉酸及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胃癌，其中微脂體伊立替康、奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸係在28天治療週期之第1天及第15天投與，其中投與微脂體伊立替康，隨後投與奧沙利鉑，隨後投與甲醯四氫葉酸，隨後投與5-氟尿嘧啶，其中在完成微脂體伊立替康之每次投與後2小時開始奧沙利鉑之投與。該等實例性用途可各自經修改以在以下關於該等具體組分之段落中代替本文所揭示之微脂體伊立替康、奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸及5-氟尿嘧啶之劑量。有時，微脂體伊立替康包含囊封於微脂體中之伊立替康蔗糖八硫酸酯。有時，微脂體伊立替康包含囊封於微脂體囊泡中之伊立替康，該等微脂體囊泡由1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)、膽固醇及N-(羰基甲氧基聚乙二醇-2000)-1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(MPEG-2000-DSPE)組成。

如本文所提供，伊立替康可在伊立替康微脂體製劑中投與。較佳地，微脂體伊立替康係伊立替康蔗糖硫酸酯微脂體注射液(另外稱為「伊立替康蔗糖八硫酸鹽微脂體注射液」或「伊立替康硫糖脂微脂體注射液」)，在本文中稱為「MM-398」(亦稱為PEP02，參見US 8,147,867)之調配物係「奈米微脂體伊立替康」(亦稱為「伊立替康微脂體」或「微脂體伊立替康」)形式。MM-398係呈囊封於奈米微脂體藥物遞送系統中之伊立替康蔗糖八硫酸鹽形式之伊立替康。

微脂體伊立替康可係經製備用於人類靜脈內投與之醫藥組合物。舉

例而言，微脂體伊立替康可以用於靜脈內注射之無菌可注射非經腸液體形式提供。可將所需量之微脂體伊立替康稀釋於(例如) 500 mL 5%右旋糖注射液USP中，以提供多種濃度，例如5 mg/mL，且可經90分鐘時期輸注。

MM-398注射液之活性成分伊立替康係拓撲異構酶I抑制劑類藥物之成員，且係天然生物鹼喜樹鹼(camptothecin)之半合成且水溶性類似物。拓撲異構酶I抑制劑用於藉由防止DNA之解開且因此防止複製來阻止不受控之細胞生長。伊立替康之藥理學複雜，其中廣泛代謝轉化涉及藥物之活化、不活化及消除。伊立替康係藉由非特異性羧基酯酶轉化為活性強100-1000倍之代謝物SN-38之前藥。SN-38係經由葡萄糖醛酸化清除(已顯示其主要藥物遺傳學差異)且經膽排泄。該等藥物性質有助於在使用伊立替康之臨床研究中觀察到效能及毒性之顯著差異。

微脂體伊立替康可係直徑為約80-140 nm之單層脂質雙層囊泡，其囊封含有以凝膠或沈澱狀態作為鹽與蔗糖八硫酸酯複合之伊立替康的含水空間。微脂體之脂質膜係由磷脂酰膽鹼、膽固醇及聚乙二醇衍生之磷脂酰基-乙醇胺以大約每200個磷脂分子一個聚乙二醇(PEG)分子之量組成。

當與奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶組合投與以治療胃癌時，投與人類患者之微脂體伊立替康之量可在約30 mg/m²至約170 mg/m²之範圍內，較佳地50 mg/m²或55 mg/m²或56 mg/m² (劑量根據游離鹼表述)。

使用群體藥物動力學分析，以50 mg/m²與155 mg/m²之間之劑量(伊立替康游離鹼之量，等效於60-180 mg/m²根據伊立替康鹽酸鹽三水合物鹽之量表述之劑量)，以單一藥劑或以組合化學療法之部分形式接受MM-398之患有癌症之患者中及353名患有癌症之患者中評估總伊立替康及總SN-38之血漿藥物動力學。在50mg/m²至155 mg/m²之劑量範圍中，總伊

立替康之C_{max}及AUC隨劑量增加。另外，總SN-38之C_{max}隨劑量呈比例增加；然而，總SN-38之AUC隨劑量低於比例地增加。

以單一藥劑或組合化學療法之部分形式投與MM-398 50 mg/m² (游離鹼)後，總伊立替康及總SN-38之藥物動力學參數呈現於表B中。

表B：總伊立替康及總SN-38

患有實體腫瘤之患者中之藥物動力學參數。

劑量 (mg/m ²) 游離鹼	總伊立替康			總SN-38	
	C _{max} [μg/mL]	AUC _{0-∞} [h·μg/mL]	t _{1/2} [h]	C _{max} [ng/mL]	t _{1/2} [h]
最大值(125%)	32.5	1193.5	25.8	4.8	67.8
50	26	954.8	25.8	3.8	67.8
最小值(80%)	20.8	763.8	25.8	3.0	67.8

SN-38之C_{max}隨微脂體伊立替康劑量成比例增加，但SN-38之AUC隨劑量低於比例地增加，此能夠實現劑量調節之新方法。舉例而言，與不良效應相關之參數之值(C_{max})較與治療之有效性相關之參數之值(AUC)減小相對較大之程度。因此，當觀察到不良效應時，可實施減少微脂體伊立替康之投藥，此最小化C_{max}之減少與AUC之減少之間之差異。該發現意指，在治療方案中，給定SN-38 AUC可以令人驚訝地低之SN-38 C_{max}達成。同樣，給定SN-38 C_{max}可利用令人驚訝地高之SN-38 AUC達成。

伊立替康微脂體之直接量測顯示，95%之伊立替康保持經微脂體囊封，且總的及經囊封形式之間之比率在投藥後0小時至169.5小時不隨時間改變。

在一些實施例中，微脂體伊立替康之特徵可在於表B中之參數。在一

些實施例中，微脂體伊立替康可為MM-398或與MM-398生物等效之產品。在一些實施例中，微脂體伊立替康之特徵可在於表C中之參數，包括C_{max}及/或AUC值，其為表B中對應值之80-125%。表C中提供對於每兩週一次投與50 mg/m²伊立替康游離鹼之多種替代微脂體伊立替康調配物之總伊立替康之藥物動力學參數。

表C

替代性微脂體伊立替康調配物中之總伊立替康藥物動力學參數

劑量 (mg/m ²) 游離鹼	總伊立替康	
	C _{max} [μg/mL] (n=25)	AUC _{0-∞} [h·μg/mL](n=23)
50	20.8-32.5	763.8-1193.5

C_{max}：最大血漿濃度
AUC_{0-∞}：外推至時間無限之血漿濃度曲線下面積
t_{1/2}：終末消除半衰期

本文所述之組合治療涵蓋按劑量及時間表將MM-398微脂體伊立替康與多種額外活性劑(奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸及5-氟尿嘧啶)之組合投與人類患者，該等人類患者患有胃癌且先前在如本文所述之轉移情況中未經先前化學治療劑治療。

5-氟尿嘧啶係干擾核酸生物合成之嘧啶拮抗劑。藥物之去氧核糖核苷酸抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶，由此抑制自去氧尿苷酸形成胸苷酸，由此干擾DNA之合成。其亦干擾RNA合成。投與人類患者之5-氟尿嘧啶之有效量實例可在約2,000 mg/m²至約3,000 mg/m²之範圍內。在一些實施例中，投與人類患者之5-氟尿嘧啶之量係2,400 mg/m²。

視情況在5-氟尿嘧啶之前投與甲醯四氫葉酸。甲醯四氫葉酸在嘌呤及嘧啶合成中之作用為1-碳轉移反應之生物化學輔因子。甲醯四氫葉酸轉化為四氫葉酸時不需要酵素二氫葉酸還原酶(DHFR)。胺甲喋呤及其他DHFR-拮抗劑之效應受到甲醯四氫葉酸抑制。甲醯四氫葉酸可加強氟化嘧啶(即氟尿嘧啶及氟尿苷)之細胞毒性效應。5-FU在細胞內經活化後，其伴隨葉酸輔酶，並抑制酵素胸腺嘧啶核苷酸合成酶，由此抑制嘧啶合成。甲醯四氫葉酸增加葉酸集合量，從而增加葉酸輔酶及活性5-FU與胸腺嘧啶核苷酸合成酶之結合。甲醯四氫葉酸具有右旋異構物及左旋異構物，僅左旋異構物適用在藥理學上。因此，生物活性左旋異構物(「左旋-甲醯四氫葉酸」)亦已經過FDA核准用於治療癌症。甲醯四氫葉酸之劑量係含有右旋(*d*)及左旋(*l*)異構物二者之外消旋混合物之劑量，或視情況係(*l+d*)外消旋形式之一半劑量之甲醯四氫葉酸之(*l*)形式。投與人類患者之甲醯四氫葉酸之有效量實例可包括約100 mg/m²至約300 mg/m²範圍內之量之(*l*)形式之甲醯四氫葉酸。在一些實施例中，投與人類患者之(*l*)形式甲醯四氫葉酸之量係200 mg/m²。在其他實施例中，所投與之甲醯四氫葉酸係(*l+d*)-形式之甲醯四氫葉酸，其量在約200 mg/m²至約600 mg/m²之範圍內。在一些實施例中，所投與(*l+d*)-形式之甲醯四氫葉酸之量係400 mg/m²。

奧沙利鉑係基於鉑之藥物，其用作DNA交聯劑以有效抑制DNA複製及轉錄，從而產生非細胞週期特異性之細胞毒性。奧沙利鉑通常與輸注用5-FU/LV組合使用，且經核准用於晚期結腸直腸癌中(更多詳情參見包裝插頁)。投與人類患者之奧沙利鉑之有效量可約30 mg/m²至約150 mg/m²、例如約40 mg/m²至約100 mg/m²之範圍內，或奧沙利鉑之量為50 mg/m²、55 mg/m²、60 mg/m²、65 mg/m²、70 mg/m²、75 mg/m²、80

mg/m²、85 mg/m²、90 mg/m²或95 mg/m²。

可因不良事件(包括血液學及非血液學不良事件)對本文所述組合治療之投藥方法作出劑量修改。

在一些實施例中，將本文所述之組合治療投與具有一或多個特徵之患者之方法可包括減少或以其他方式修改根據本文實施例投與MM-398之劑量。在一些實施例中，MM-398之劑量係根據表1A修改。

表1A：MM-398 (鹽)之劑量修改實例

毒性 NCI CTCAE v4.0	發生	接受60 mg/m ² ‡(鹽)、50 mg/m ² (游離鹼)之患者中之MM-398調整	先前未增加至 60 mg/m ² (鹽)、50 mg/m ² (游離鹼)之UGT1A1*28 同型接合之患者
3級或4級不利反應	停用MM-398。 起始洛哌丁胺(loperamide)用於任何嚴重度之遲髮型腹瀉。 靜脈內或皮下投與0.25 mg至1 mg阿托品(atropine) (除非臨床禁忌)用於任何嚴重度之早髮型腹瀉。 在恢復至≤1級或基線等級後恢復按以下使用MM-398：		
	第一次	45 mg/m ² (鹽)	45 mg/m ² (鹽)
	第二次	30 mg/m ² (鹽)	30 mg/m ² (鹽)
	第三次	中斷eMM-398	中斷MM-398
間質性肺病	第一次	中斷MM-398	中斷MM-398
過敏性反應	第一次	中斷MM-398	中斷MM-398

在一些實施例中，可因應患者耐受性考慮因素(例如，對MM-398及/或其他抗瘤劑之第一次劑量或後續劑量之不利反應)，及/或將患者鑑別為對於UGT1A1*28等位基因同型接合，將MM-398之第一次、第二次或任何後續劑量減少20-30% (包括劑量減少20%、25%及/或30%)。在一些實施例中，將MM-398之第二次或後續劑量再減少約 20%、25%或30% (初

始劑量之約40%、50%或60%之劑量減少)。舉例而言，60 mg/m²劑量之MM-398減少25%係45 mg/m²且第二次再減少25%係30 mg/m²。在一些實施例中，使MM-398之劑量減少25%。在一些實施例中，使MM-398之劑量減少30%。在一些實施例中，MM-398之減少劑量在自30 mg/m²開始至(且包括) 55 mg/m²之範圍內。在一些實施例中，使MM-398之劑量減少至50 mg/m²。在一些實施例中，使MM-398之劑量減少至45 mg/m²。在一些實施例中，使MM-398之劑量減少至35 mg/m²。

其他劑量減少時間表提供於下表1B-1E中。當MM-398之開始(初始)劑量為50 mg/m²，5FU為2400mg/m²，LV (l+d)為400mg/m²且奧沙利鉑為85mg/m²或60mg/m²時，則對於每次投與抗瘤療法，對於MM-398、5-FU及奧沙利鉑劑量中之每一者，因應III級或IV級血液毒性之第一次劑量減少較佳為25%劑量減少。對於持久毒性，儘管有第一次劑量減少，但在MM-398、5-氟尿嘧啶及奧沙利鉑之每一抗瘤劑中進行額外25%劑量減少係較佳的。然後在一些情況中，進一步毒性將導致治療中斷。對於非血液學毒性，可遵循與用於血液毒性相同之劑量減少方案，但與藥物相關之特異性毒性(即5FU手足症候群及奧沙利鉑神經病變)除外，其可依據患者之醫學適當劑量來選擇。

表1B MM-398及奧沙利鉑之減少劑量之實例

劑量	MM-398 (mg/m ²) (鹽)	奧沙利鉑 (mg/m ²)	5-氟尿嘧啶(5FU) (mg/m ²)
初始	60	60	2400
第一次減少	45	45	1800
第二次減少	30	30	1350

表1C MM-398及奧沙利鉑之減少劑量之實例

劑量	MM-398 (mg/m ²) (鹽)	奧沙利鉑 (mg/m ²)	5-氟尿嘧啶(5FU) (mg/m ²)
初始	60	80	2400
第一次減少	45	60	1800
第二次減少	30	40	1350

表1D MM-398及奧沙利鉑之減少劑量之實例

劑量	MM-398 (mg/m ²) (鹽)	奧沙利鉑 (mg/m ²)	5-氟尿嘧啶(5FU) (mg/m ²)
初始	60	60	2400
第一次減少	45	45	2400
第二次減少	30	30	1800

表1E MM-398及奧沙利鉑之減少劑量之實例

劑量	MM-398 (mg/m ²) (鹽)	奧沙利鉑 (mg/m ²)	5-氟尿嘧啶(5FU) (mg/m ²)
初始	60	80	2400
第一次減少	45	60	2400
第二次減少	30	40	1800

在一些實施例中，將本文所述之組合治療投與具有一或多個特徵之患者之方法可包括減少或以其他方式修改根據本文實施例投與之奧沙利鉑之劑量。在一些實施例中，使奧沙利鉑之劑量減少20%-30%。在一些實施例中，使奧沙利鉑之劑量減少20%。在一些實施例中，使奧沙利鉑之劑量減少25%。在一些實施例中，使奧沙利鉑之劑量減少30%。在一些實施例中，奧沙利鉑之減少劑量在30 mg/m²至75 mg/m²之範圍內。在一些實施例中，使奧沙利鉑之劑量減少至75 mg/m²。在一些實施例中，使奧沙利鉑之劑量減少至65 mg/m²。在一些實施例中，使奧沙利鉑之劑量減少至60 mg/m²。在一些實施例中，使奧沙利鉑之劑量減少至45 mg/m²。在一些實施例中，使奧沙利鉑之劑量減少至45 mg/m²。在一些實施例中，

使奧沙利鉑之劑量減少至34 mg/m²。

在一些實施例中，將本文所述之組合治療投與具有一或多個特徵之患者之方法可包括減少或以其他方式修改根據本文實施例投與之5-氟尿嘧啶之劑量。在一些實施例中，使5-氟尿嘧啶之劑量減少20%-30%。在一些實施例中，使5-氟尿嘧啶之劑量減少20%。在一些實施例中，使5-氟尿嘧啶之劑量減少25%。在一些實施例中，使5-氟尿嘧啶之劑量減少30%。在一些實施例中，5-氟尿嘧啶之減少劑量在1000 mg/m²至1800 mg/m²之範圍內。在一些實施例中，使5-氟尿嘧啶之劑量減少至1800 mg/m²。在一些實施例中，使5-氟尿嘧啶之劑量減少至1350 mg/m²。在一些實施例中，使5-氟尿嘧啶之劑量減少至1400 mg/m²。在一些實施例中，使5-氟尿嘧啶之劑量減少至1200 mg/m²。

在一些實施例中，將本文所述之組合治療投與具有一或多個特徵之患者之方法可包括進一步減少或以其他方式修改根據本文實施例投與之MM-398、奧沙利鉑及/或5-氟尿嘧啶之劑量。

在一些實施例中，將本文所述之組合治療投與具有一或多個特徵之患者之方法可包括減少或以其他方式修改根據本文實施例投與之MM-398、奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶中一種以上之劑量。

MM-398、奧沙利鉑及/或5-氟尿嘧啶之其他劑量修改可參見各別包裝插頁，其係以引用方式併入本文中。

在一個實施例中，投與組合治療之方法包含30mg/m²、40mg/m²、50mg/m²、或55 mg/m²之微脂體伊立替康，30mg/m²、36mg/m²、42mg/m²、45mg/m²、53mg/m²、60mg/m²、64mg/m²、70mg/m²或85 mg/m²奧沙利鉑，200 mg/m²(l)形式之甲醯四氫葉酸或400 mg/m² (l+d)外

消旋形式之甲醯四氫葉酸及1,200mg/m²、1,350mg/m²、1,800mg/m²或2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胃癌。

因此，在一些實施例中，投與組合治療以治療人類患者之胃癌之方法包含投與以下劑量之微脂體伊立替康、奧沙利鉑及甲醯四氫葉酸，如下表1F中所顯示。甲醯四氫葉酸通常係以200 mg/m²(l)形式之甲醯四氫葉酸或400 mg/m²(l+d)外消旋形式投與，但該劑量可由患者之醫生改變。表中實施例中之任一者可與200 mg/m²(l)形式之甲醯四氫葉酸或400 mg/m²(l+d)外消旋形式或不同醫生開具之劑量一起投與。

表1F本發明之實施例

劑量伊立替康鹽酸鹽 三水合物mg/m ² (鹽)	劑量奧沙利鉑 mg/m ²	5-氟尿嘧啶 mg/m ²	甲醯四氫葉酸
30	30	1,200	是
30	30	1,350	是
30	30	1,400	是
30	30	1,800	是
30	30	2,400	是
30	36	1,200	是
30	36	1,350	是
30	36	1,400	是
30	36	1,800	是
30	36	2,400	是
30	42	1,200	是
30	42	1,350	是
30	42	1,400	是
30	42	1,800	是
30	42	2,400	是
30	45	1,200	是
30	45	1,350	是

30	45	1,400	是
30	45	1,800	是
30	45	2,400	是
30	53	1,200	是
30	53	1,350	是
30	53	1,400	是
30	53	1,800	是
30	53	2,400	是
30	60	1,200	是
30	60	1,350	是
30	60	1,400	是
30	60	1,800	是
30	60	2,400	是
30	64	1,200	是
30	64	1,350	是
30	64	1,400	是
30	64	1,800	是
30	64	2,400	是
30	70	1,200	是
30	70	1,350	是
30	70	1,400	是
30	70	1,800	是
30	70	2,400	是
30	85	1,200	是
30	85	1,350	是
30	85	1,400	是
30	85	1,800	是
30	85	2,400	是
33	30	1,200	是
33	30	1,350	是
33	30	1,400	是

33	30	1,800	是
33	30	2,400	是
33	36	1,200	是
33	36	1,350	是
33	36	1,400	是
33	36	1,800	是
33	36	2,400	是
33	42	1,200	是
33	42	1,350	是
33	42	1,400	是
33	42	1,800	是
33	42	2,400	是
33	45	1,200	是
33	45	1,350	是
33	45	1,400	是
33	45	1,800	是
33	45	2,400	是
33	53	1,200	是
33	53	1,350	是
33	53	1,400	是
33	53	1,800	是
33	53	2,400	是
33	60	1,200	是
33	60	1,350	是
33	60	1,400	是
33	60	1,800	是
33	60	2,400	是
33	64	1,200	是
33	64	1,350	是
33	64	1,400	是
33	64	1,800	是

33	64	2,400	是
33	70	1,200	是
33	70	1,350	是
33	70	1,400	是
33	70	1,800	是
33	70	2,400	是
33	85	1,200	是
33	85	1,350	是
33	85	1,400	是
33	85	1,800	是
33	85	2,400	是
36	30	1,200	是
36	30	1,350	是
36	30	1,400	是
36	30	1,800	是
36	30	2,400	是
36	36	1,200	是
36	36	1,350	是
36	36	1,400	是
36	36	1,800	是
36	36	2,400	是
36	42	1,200	是
36	42	1,350	是
36	42	1,400	是
36	42	1,800	是
36	42	2,400	是
36	45	1,200	是
36	45	1,350	是
36	45	1,400	是
36	45	1,800	是
36	45	2,400	是

36	53	1,200	是
36	53	1,350	是
36	53	1,400	是
36	53	1,800	是
36	53	2,400	是
36	60	1,200	是
36	60	1,350	是
36	60	1,400	是
36	60	1,800	是
36	60	2,400	是
36	64	1,200	是
36	64	1,350	是
36	64	1,400	是
36	64	1,800	是
36	64	2,400	是
36	70	1,200	是
36	70	1,350	是
36	70	1,400	是
36	70	1,800	是
36	70	2,400	是
36	85	1,200	是
36	85	1,350	是
36	85	1,400	是
36	85	1,800	是
36	85	2,400	是
40	30	1,200	是
40	30	1,350	是
40	30	1,400	是
40	30	1,800	是
40	30	2,400	是
40	36	1,200	是

40	36	1,350	是
40	36	1,400	是
40	36	1,800	是
40	36	2,400	是
40	42	1,200	是
40	42	1,350	是
40	42	1,400	是
40	42	1,800	是
40	42	2,400	是
40	45	1,200	是
40	45	1,350	是
40	45	1,400	是
40	45	1,800	是
40	45	2,400	是
40	53	1,200	是
40	53	1,350	是
40	53	1,400	是
40	53	1,800	是
40	53	2,400	是
40	60	1,200	是
40	60	1,350	是
40	60	1,400	是
40	60	1,800	是
40	60	2,400	是
40	64	1,200	是
40	64	1,350	是
40	64	1,400	是
40	64	1,800	是
40	64	2,400	是
40	70	1,200	是
40	70	1,350	是

40	70	1,400	是
40	70	1,800	是
40	70	2,400	是
40	85	1,200	是
40	85	1,350	是
40	85	1,400	是
40	85	1,800	是
40	85	2,400	是
45	30	1,200	是
45	30	1,350	是
45	30	1,400	是
45	30	1,800	是
45	30	2,400	是
45	36	1,200	是
45	36	1,350	是
45	36	1,400	是
45	36	1,800	是
45	36	2,400	是
45	42	1,200	是
45	42	1,350	是
45	42	1,400	是
45	42	1,800	是
45	42	2,400	是
45	45	1,200	是
45	45	1,350	是
45	45	1,400	是
45	45	1,800	是
45	45	2,400	是
45	53	1,200	是
45	53	1,350	是
45	53	1,400	是

45	53	1,800	是
45	53	2,400	是
45	60	1,200	是
45	60	1,350	是
45	60	1,400	是
45	60	1,800	是
45	60	2,400	是
45	64	1,200	是
45	64	1,350	是
45	64	1,400	是
45	64	1,800	是
45	64	2,400	是
45	70	1,200	是
45	70	1,350	是
45	70	1,400	是
45	70	1,800	是
45	70	2,400	是
45	85	1,200	是
45	85	1,350	是
45	85	1,400	是
45	85	1,800	是
45	85	2,400	是
49	30	1,200	是
49	30	1,350	是
49	30	1,400	是
49	30	1,800	是
49	30	2,400	是
49	36	1,200	是
49	36	1,350	是
49	36	1,400	是
49	36	1,800	是

49	36	2,400	是
49	42	1,200	是
49	42	1,350	是
49	42	1,400	是
49	42	1,800	是
49	42	2,400	是
49	45	1,200	是
49	45	1,350	是
49	45	1,400	是
49	45	1,800	是
49	45	2,400	是
49	53	1,200	是
49	53	1,350	是
49	53	1,400	是
49	53	1,800	是
49	53	2,400	是
49	60	1,200	是
49	60	1,350	是
49	60	1,400	是
49	60	1,800	是
49	60	2,400	是
49	64	1,200	是
49	64	1,350	是
49	64	1,400	是
49	64	1,800	是
49	64	2,400	是
49	70	1,200	是
49	70	1,350	是
49	70	1,400	是
49	70	1,800	是
49	70	2,400	是

49	85	1,200	是
49	85	1,350	是
49	85	1,400	是
49	85	1,800	是
49	85	2,400	是
50	30	1,200	是
50	30	1,350	是
50	30	1,400	是
50	30	1,800	是
50	30	2,400	是
50	36	1,200	是
50	36	1,350	是
50	36	1,400	是
50	36	1,800	是
50	36	2,400	是
50	42	1,200	是
50	42	1,350	是
50	42	1,400	是
50	42	1,800	是
50	42	2,400	是
50	45	1,200	是
50	45	1,350	是
50	45	1,400	是
50	45	1,800	是
50	45	2,400	是
50	53	1,200	是
50	53	1,350	是
50	53	1,400	是
50	53	1,800	是
50	53	2,400	是
50	60	1,200	是

50	60	1,350	是
50	60	1,400	是
50	60	1,800	是
50	60	2,400	是
50	64	1,200	是
50	64	1,350	是
50	64	1,400	是
50	64	1,800	是
50	64	2,400	是
50	70	1,200	是
50	70	1,350	是
50	70	1,400	是
50	70	1,800	是
50	70	2,400	是
50	85	1,200	是
50	85	1,350	是
50	85	1,400	是
50	85	1,800	是
50	85	2,400	是
60	30	1,200	是
60	30	1,350	是
60	30	1,400	是
60	30	1,800	是
60	30	2,400	是
60	36	1,200	是
60	36	1,350	是
60	36	1,400	是
60	36	1,800	是
60	36	2,400	是
60	42	1,200	是
60	42	1,350	是

60	42	1,400	是
60	42	1,800	是
60	42	2,400	是
60	45	1,200	是
60	45	1,350	是
60	45	1,400	是
60	45	1,800	是
60	45	2,400	是
60	53	1,200	是
60	53	1,350	是
60	53	1,400	是
60	53	1,800	是
60	53	2,400	是
60	60	1,200	是
60	60	1,350	是
60	60	1,400	是
60	60	1,800	是
60	60	2,400	是
60	64	1,200	是
60	64	1,350	是
60	64	1,400	是
60	64	1,800	是
60	64	2,400	是
60	70	1,200	是
60	70	1,350	是
60	70	1,400	是
60	70	1,800	是
60	70	2,400	是
60	85	1,200	是
60	85	1,350	是
60	85	1,400	是

60	85	1,800	是
60	85	2,400	是
65	30	1,200	是
65	30	1,350	是
65	30	1,400	是
65	30	1,800	是
65	30	2,400	是
65	36	1,200	是
65	36	1,350	是
65	36	1,400	是
65	36	1,800	是
65	36	2,400	是
65	42	1,200	是
65	42	1,350	是
65	42	1,400	是
65	42	1,800	是
65	42	2,400	是
65	45	1,200	是
65	45	1,350	是
65	45	1,400	是
65	45	1,800	是
65	45	2,400	是
65	53	1,200	是
65	53	1,350	是
65	53	1,400	是
65	53	1,800	是
65	53	2,400	是
65	60	1,200	是
65	60	1,350	是
65	60	1,400	是
65	60	1,800	是

65	60	2,400	是
65	64	1,200	是
65	64	1,350	是
65	64	1,400	是
65	64	1,800	是
65	64	2,400	是
65	70	1,200	是
65	70	1,350	是
65	70	1,400	是
65	70	1,800	是
65	70	2,400	是
65	85	1,200	是
65	85	1,350	是
65	85	1,400	是
65	85	1,800	是
65	85	2,400	是

微脂體伊立替康較佳係與奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶(5-FU)及甲醯四氫葉酸組合靜脈內投與。在一個實施例中，微脂體伊立替康係在奧沙利鉑、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，投與MM-398微脂體伊立替康，隨後投與奧沙利鉑，隨後投與甲醯四氫葉酸且隨後投與5-氟尿嘧啶。在某些實施例中，微脂體伊立替康係經90分鐘靜脈內投與患者。在另一實施例中，奧沙利鉑係經120分鐘靜脈內投與患者。在另一實施例中，5-FU係經46小時靜脈內投與。在一個實施例中，奧沙利鉑係在投與微脂體伊立替康後約6至約72小時投與。在另一實施例中，奧沙利鉑係在投與微脂體伊立替康後(例如) 6小時、12小時、24小時、36小時、48小時、60小時或72小時投與。在另一實施例中，甲醯四氫葉酸係經30分鐘靜脈內投與。在多個實施

例中，微脂體伊立替康係MM-398。在多個實施例中，在投與MM-398微脂體伊立替康及其他活性劑之前，預先以地塞米松(dexamethasone)及5-HT3拮抗劑或其他止吐劑對患有胃癌之人類患者用藥。 106137766替換頁111年6月29日
本發明之其他實施例

以下方法及實施例可單獨、與此部分中之其他實施例組合或與上文所揭示之方法組合來考慮。本發明提供治療人類患者(例如，先前在轉移情況中未經化學治療劑治療之患者)之胃癌之方法，該方法包含向患者投與微脂體伊立替康(亦稱為MM-398) (例如，伊立替康蔗糖八硫酸鹽微脂體注射液)與奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸及5-FU之組合。

1. 一種治療過去未曾接受化學療法治療胃癌之人類個體之胃癌之方法，該方法包含：向個體投與治療有效量之MM-398微脂體伊立替康與奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸及5-FU之組合，以治療人類個體之胃癌。

2. 如項次1之方法，其中所投與MM-398微脂體伊立替康之量係50 mg/m² (游離鹼)或55 mg/m² (游離鹼)。

3. 一種治療過去未曾接受化學療法治療胃癌之人類個體之胃癌之方法，該方法包含：向個體投與60 mg/m²(鹽)或65 mg/m²(鹽)之MM-398微脂體伊立替康與奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸及5-FU之組合，以治療人類個體之胃癌。

4. 如項次1至3中任一者之方法，其中所投與奧沙利鉑之量係約50 mg/m²至約100 mg/m²，例如約60 mg/m²至約85 mg/m²，例如60 mg/m²、70 mg/m²、75 mg/m²或85 mg/m²。

5. 如項次1至4中任一者之方法，其中甲醯四氫葉酸係以400 mg/m² (l+d)外消旋形式或200 mg/m² (l)形式投與。

6. 如項次1至5中任一者之方法，其中所投與5-FU之量係2,400 mg/m²。

7. 如項次1至6中任一者之方法，其中MM-398微脂體伊立替康、奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸及5-FU投與至少一次，例如其中MM-398、奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸及5-FU係在28天週期之第1天及第15天投與。
106137766替換頁11年6月29日

8. 如項次1至7中任一者之方法，其中投與多個週期。

9. 如項次1至8中任一者之方法，其中奧沙利鉑係在甲醯四氫葉酸之前投與患者，例如其中甲醯四氫葉酸係在5-FU之前投與患者，視情況其中MM-398微脂體伊立替康係在奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸及5-FU之前投與患者。

10. 如項次9之方法，其中MM-398係經90分鐘投與，隨後經120分鐘投與奧沙利鉑，隨後經30分鐘投與甲醯四氫葉酸，隨後連續投與46小時5-FU。

在特定實施例中，用本發明之組合方案治療先前在轉移情況中未經任何化學治療劑治療之患有胃癌之人類患者，該方法包含在2週週期之第1天開始向患者經90分鐘靜脈內投與50 mg/m² MM-398微脂體伊立替康，隨後投與60-85 mg/m²奧沙利鉑，隨後投與200 mg/m² (l)形式之甲醯四氫葉酸或400 mg/m² (l+d)外消旋形式之甲醯四氫葉酸，隨後投與2,400 mg/m² 5-FU，其中人類患者經一或多個週期治療。在另一特定實施例中，用本發明之組合方案治療先前在轉移情況中未經任何化學治療劑治療之患有胃癌之人類患者，該方法包含在2週週期之第1天開始向患者經90分鐘靜脈內投與55 mg/m² MM-398微脂體伊立替康，隨後投與60-85 mg/m²奧沙利鉑，隨後投與200 mg/m² (l)形式之甲醯四氫葉酸或400

mg/m² (l+d)外消旋形式之甲醯四氫葉酸，隨後投與2,400 mg/m² 5-FU，其中人類患者經一或多個週期治療。在本文所揭示之實施例中，投與人類患者之MM-398微脂體伊立替康之有效量可在約30 mg/m²至約60 mg/m²、例如約40 mg/m²至約50 mg/m²或約50 mg/m²至約55 mg/m²之範圍內。在多個實施例中，投與人類患者之MM-398微脂體伊立替康之量係50 mg/m²。在多個實施例中，投與人類患者之MM-398微脂體伊立替康之量係55 mg/m²。在本文所揭示之實施例中，投與人類患者之奧沙利鉑之有效量可在約40 mg/m²至約100 mg/m²、例如約60 mg/m²至約85 mg/m²或例如約60 mg/m²至約70 mg/m²之範圍內。在多個實施例中，投與人類患者之奧沙利鉑之量係60 mg/m²、70 mg/m²或85 mg/m²。在此實施例之一個變體中，奧沙利鉑係經120分鐘投與，甲醯四氫葉酸係經30分鐘投與且5-FU係連續投與46小時。

實例

實例：評估在胃腫瘤模型中nal-IRI之活體內耐受性及效能

評估在MKN-45及KATO III胃腫瘤模型中MM-398之抗腫瘤活性。用鹽水、25 mg/kg游離伊立替康、5 mg/kg MM-398、10 mg/kg MM-398或20 mg/kg MM-398治療具有異種移植物腫瘤之小鼠，每週一次給予達4週(圖1A及1B)。所有劑量皆耐受良好。nal-IRI展示抗腫瘤活性，其中在10mg/kg及20 mg/kg下腫瘤消退。

實例2：評估在動物模型中組合療法之活體內耐受性及效能

評估MM-398在與5-FU及奧沙利鉑之三重組合療法之情況下與游離伊立替康相比之抗腫瘤活性。用鹽水、100 mg/kg 5-FU + 5 mg/kg 奧沙利鉑、25 mg/kg游離伊立替康、5 mg/kg MM-398、游離伊立替康+ 5-FU

+奧沙利鉑或MM-398 + 5-FU +奧沙利鉑之三聯體(triplet)治療具有MKN-45異種移植物腫瘤之小鼠，每週一次給予達3週。所有組在同一研究中實施並出於可視化目的將其分成兩個小組。腹膜內投與5-FU，而所有其他藥劑靜脈內投與；投藥之日期由垂直虛線指示；n=X/小鼠組(圖2A及2B)。

實例3：人類臨床試驗中抗瘤療法之耐受性

使用以下兩種不用劑量，在人類臨床試驗中評估組合微脂體伊立替康、5-FU/甲醯四氫葉酸及奧沙利鉑之抗瘤療法之耐受：80 mg/m²(鹽)之微脂體伊立替康(MM-398)及60 mg/m²(鹽)之微脂體伊立替康(MM-398)。表2匯總用於經28天治療週期治療人類之先前未治療之(前線)胰臟癌之四種投藥方案。

表2劑量表(MM-398 + 5-FU/LV +奧沙利鉑)

位準	奧沙利鉑		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
	劑量 (mg/m ²) ^a	投藥日期 ^c	劑量 (mg/m ²) ^b	投藥日期 ^c	劑量(mg/m ²) (鹽)	投藥日期 ^c
1	60	1, 15	2400/400	1, 15	80	1, 15
2	85	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15
-2A	75	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15
3	70	1, 15	2400/400	1, 15	65	1, 15

^a第一劑量投與結合nal-IRI之第一劑量；欲在完成nal-IRI輸注後2小時投與奧沙利鉑。

^b46小時輸注，不給予推注；甲醯四氫葉酸及5-FU將在完成奧沙利鉑輸注後最後投與。

^c所指示日期係28天週期之部分。

注意：上文劑量程度1及2中nal-IRI及5-FU/LV之劑量係先前在NAPOLI-1 3期研究中所使用之相同劑量及時間表。

首先，在上文表2中之劑量程度1下評估奧沙利鉑、MM-398微脂體伊立替康、甲醯四氫葉酸及5-氟尿嘧啶之組合。對於上文表2中之劑量程度1 (對於80 mg/m²(鹽) MM-398劑量)，結果匯總於表3中，顯示微脂體伊立替康(MM-398)之80 mg/m²(鹽)劑量與奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶/甲醯四氫葉酸以劑量程度1之組合在人類中不耐受。

表3：在人類臨床試驗中使用80 mg/m²微脂體伊立替康(鹽)與奧沙利鉑/5FU/甲醯四氫葉酸之組合之抗癌療法

患者	第1週期 第1天	第1週期 第15天	第2週期 第1天	第2週期 第15天	第3週期 第1天	第3週期 第15天	第4週期 第1天	第4週期 第15天
1	✓	✓	X	X	X	X	X	X
2	✓	R*	R2*	R2*	X	X	X	X
3	✓	X	X	X	X	X	X	X
4	✓	✓	X	X	X	X	X	X
5	✓	X	X	X	X	X	X	X
6	✓	✓	R1*	R1	X	R1	R1	X
7	✓	X	X	X	X	X	X	X

*暫停投藥以容許自與研究治療相關之毒性恢復。

表3匯總治療總計七(7)名經診斷患有胰臟癌之患者之結果。

表3中之「檢查記號」(✓)指示接受上文表2中劑量程度1之抗癌療法之患者，該抗癌療法在3個連續28天治療週期之所指示日期開始，：80 mg/m²微脂體伊立替康(MM-398，依據伊立替康鹽酸鹽三水合物鹽之相應量之劑量)、60 mg/m²奧沙利鉑、400 mg/m² (l+d)甲醯四氫葉酸及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，如實例4之方案中所述。

表3中之「R」指示在相應週期及日期接受表2中之劑量程度-1之減少劑量之抗瘤療法之患者：60 mg/m²微脂體伊立替康(MM-398，依據伊立替康鹽酸鹽三水合物鹽之相應量之劑量)、60 mg/m²奧沙利鉑、400 mg/m² (l+d)甲醯四氫葉酸及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，如實例4之方案中所述。

表3中之「R1」指示在相應週期及日期接受表2中之劑量程度-1之減少劑量之抗瘤療法之患者(上文實例3)：60 mg/m²微脂體伊立替康(MM-398，依據伊立替康鹽酸鹽三水合物鹽之相應量之劑量)、60 mg/m²奧沙利鉑、400 mg/m² (l+d)甲醯四氫葉酸及2400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，如實例3之方案中所述。

表3中之「R2」指示在相應週期及日期接受減少劑量之抗瘤療法之患者：50 mg/m²微脂體伊立替康(MM-398，依據伊立替康鹽酸鹽三水合物鹽之相應量之劑量)、60 mg/m²奧沙利鉑、400 mg/m² (l+d)甲醯四氫葉酸及1,200 mg/m² 5-氟尿嘧啶(與劑量程度-1劑量相比50%減少)，如實例3之方案中所述。

表3中之「X」指示患者未接受組合微脂體伊立替康、奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸或組合微脂體伊立替康、奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶之抗瘤療法。在第1週期第1天後且在第1週期第15天之前，患者2經測定為對於UGT1A1*28等位基因同型接合，且依據實例4之方案，在表3中所指示之日期投與後續減少劑量之抗瘤療法。患者1及3-7對於UGT1A1*28等位基因同型接合。

表2中劑量程度1之抗瘤療法(實例3)僅在(28天)第1週期之第15天投與該7名患者中之至少3名，無患者超過2次連續劑量接受劑量程度1，且無

患者在第1週期後接受此療法。

因此，如表3中所述，組合80 mg/m²微脂體伊立替康(鹽)及60 mg/m²奧沙利鉑之劑量與2,400mg/m² 5-氟尿嘧啶及400 mg/m² (l+d)甲醯四氫葉酸之劑量之抗瘤療法在人類臨床試驗中耐受不良(產生劑量限制性毒性)中。組合80 mg/m²微脂體伊立替康(鹽)及60 mg/m²奧沙利鉑之劑量與2,400mg/m² 5-氟尿嘧啶及400 mg/m² (l+d)甲醯四氫葉酸之劑量之抗瘤療法之實例包括表2中之療法。

相比之下，如下表4中所述，組合60 mg/m²微脂體伊立替康(鹽)及60 mg/m²奧沙利鉑之劑量與2,400mg/m² 5-氟尿嘧啶及400 mg/m² (l+d)甲醯四氫葉酸之劑量之抗瘤療法在人類臨床試驗中可耐受。具體而言，在實例4中所述之臨床試驗中，將表4中之劑量程度-1 (60 mg/m²(鹽) M-398劑量)連續兩次或更多次投與多個人類患者。該等包含減少之60 mg/m²(鹽)之微脂體伊立替康(MM-398)與奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶/甲醯四氫葉酸之組合之抗瘤療法較劑量程度1在人類中耐受更佳(圖12-14)。在其他實施例中，向患者投與表4中劑量程度-2B或-3之療法。

表4 奧沙利鉑劑量表

位準	奧沙利鉑		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
	劑量 (mg/m ²) ^a	投藥日期 ^c	劑量 (mg/m ²) ^b	投藥日期 ^c	劑量 (mg/m ²)	投藥日期 ^c
-1	60	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15
1	60	1, 15	2400/400	1, 15	80	1, 15
-2B	85	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15
-3	70	1, 15	2400/400	1, 15	65	1, 15

^a第一劑量投與結合MM-398之第一劑量；欲在完成nal-IRI後2小時投

與奧沙利鉑。

^b46小時輸注，不給予推注；甲醯四氫葉酸及5-FU將在完成奧沙利鉑輸注後最後投與。

^c所指示日期係28天週期之部分。

表5：在人類臨床試驗中使用60 mg/m²微脂體伊立替康(鹽)與奧沙利鉑/5FU/甲醯四氫葉酸之組合之抗癌療法

患者	第 1 週期 第 1 天	第 1 週期 第15 天	第 2 週期 第 1 天	第 2 週期 第 15 天	第 3 週期 第 1 天	第 3 週期 第 15 天	第 4 週期 第 1 天	第 4 週期 第 15 天	額外週期
1	✓	✓	X	R3	R3	R3	R3	X	4個，R3
2	✓ [^]	X	X	X	X	X	X	X	-
3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓*	✓	11個(初始劑量)，具有一些劑量延遲
4	✓	✓	✓	✓*	✓	✓	✓	✓	1個(初始劑量)；11個(R4)，具有一定劑量延遲
5	✓	✓	X	X	X	R5	R6	R6	2 (R6)
6	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	5個(初始劑量)，具有一定劑量延遲
7	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	-

*投藥暫停以容許自與研究治療相關之毒性恢復。

[^]個體死亡(疾病相關)。

表5匯總經診斷患有胰臟癌之總計七(7)名患者之治療結果。表5中之「檢查記號」(✓)指示接受上文表4中劑量程度-1之抗癌療法之患者，該抗癌療法在3個連續28天治療週期之所指示日期開始：60 mg/m²微脂體伊立替康(MM-398，依據伊立替康鹽酸鹽三水合物鹽之相應量之劑量)、60 mg/m²奧沙利鉑、400 mg/m² (I+d)甲醯四氫葉酸及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，如實例4之方案中所述。

與表2之劑量程度1之抗瘤療法相反，表2之劑量程度-1之抗瘤療法(實例3)係重複投與患者3、4及6至少3次連續投與(包括患者6之14次連續投與)。

將表4之劑量程度-1之抗瘤療法(實例3)在(28天)第1週期之第1天及第15天投與7名患者中之6名，且在(28天)第2週期之第1天及第15天投與研究中7名患者中之至少4名，且無劑量限制性毒性。

表5中之「檢查記號」(✓)指示接受上文表4之劑量程度-1之抗瘤療法之患者，該抗瘤療法在3個連續28天治療週期之所指示日期開始：80 mg/m²微脂體伊立替康(MM-398，依據伊立替康鹽酸鹽三水合物鹽之相應量之劑量)、60 mg/m²奧沙利鉑、400 mg/m² (l+d)甲醯四氫葉酸及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，如實例4之方案中所述。

表5中之「R3」指示在相應週期及日期接受抗瘤療法劑量之減少劑量之患者：50 mg/m²微脂體伊立替康(MM-398，依據伊立替康鹽酸鹽三水合物鹽之相應量之劑量)、60 mg/m²奧沙利鉑、400 mg/m² (l+d)甲醯四氫葉酸及1,800 mg/m² 5-氟尿嘧啶(與劑量程度-1劑量相比，減少25%)，如實例4之方案中所述。表5中之1名患者因應II級症狀(非血液學)而接受此減少劑量，但無劑量限制性毒性。

表5中之「R4」指示在相應週期及日期接受減少劑量之抗瘤療法劑量之患者：60 mg/m²微脂體伊立替康(MM-398，依據伊立替康鹽酸鹽三水合物鹽之相應量之劑量)、45 mg/m²奧沙利鉑、400 mg/m² (l+d)甲醯四氫葉酸及2400 mg/m² 5-氟尿嘧啶(與劑量程度-1劑量相比，減少50%)，如實例3之方案中所述。

表5中之「R5」指示在相應週期及日期接受減少劑量之抗瘤療法劑量

之患者：30 mg/m²微脂體伊立替康(MM-398，依據伊立替康鹽酸鹽三水合物鹽之相應量之劑量) (與劑量程度-1劑量相比50%減少)、30 mg/m²奧沙利鉑(與劑量程度-1劑量相比50%減少)、197 mg/m² (l+d)甲醯四氫葉酸及1200 mg/m² 5-氟尿嘧啶(與劑量程度-1劑量相比50%減少)，如實例3之方案中所述。

表5中之「R6」指示在相應週期及日期接受減少劑量之抗瘤療法劑量之患者：36 mg/m²微脂體伊立替康(MM-398，依據伊立替康鹽酸鹽三水合物鹽之相應量之劑量)、36 mg/m²奧沙利鉑、240 mg/m² (l+d)甲醯四氫葉酸及1440 mg/m² 5-氟尿嘧啶，如實例4之方案中所述。

因此，如表5中所述，組合60 mg/m²微脂體伊立替康(鹽)與60 mg/m²奧沙利鉑之劑量與2,400mg/m² 5-氟尿嘧啶及400 mg/m² (l+d)甲醯四氫葉酸之劑量之抗瘤療法在人類臨床試驗中耐受良好。

組合60 mg/m²微脂體伊立替康與85 mg/m²奧沙利鉑之劑量與2,400mg/m² 5-氟尿嘧啶及400 mg/m² (l+d)甲醯四氫葉酸之劑量之抗瘤療法之實例包括表2中之療法。

表6：在人類臨床試驗中使用60 mg/m²微脂體伊立替康與奧沙利鉑/5FU/甲醯四氫葉酸之組合之抗瘤療法。

患者	第 1 週期 第 1 天	第 1 週期 第 15 天	第 2 週期 第 1 天	第 2 週期 第 15 天	第 3 週期 第 1 天	第 3 週期 第 15 天	第 4 週期 第 1 天	第 4 週期 第 15 天	額外週期 (劑量)
1	✓ [^]	X	X	X	X	X	X	X	-
2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	5個(初始劑量)，具有一些延遲；另外2個具有減少之奧沙利鉑
3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	
4	✓ [^]	X	X	X	X	X	X	X	-
5	✓	X	X	X	X	X	X	X	-

6	✓	✓	R7*	R7	X	R7	R7	R7	3個(初始劑量)，具有一定延遲
7	✓	X	X	X	X	X	X	X	-
8	✓	R7*	R7	R7	X	X	X	X	-
9	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	2個(初始劑量)，具有一定延遲
10	✓	X	R8	R8	X	X	X	X	-

*投藥暫停以容許自與研究治療相關之毒性恢復。

^個體死亡(疾病相關)。

表6匯總治療經診斷患有胰臟癌之總計十(10)名患者之初步臨床結果。

表6中之「檢查記號」(✓)指示接受上文表4中劑量程度-2B之抗瘤療法之患者，該抗瘤療法在3個連續28天治療週期之所指示日期開始：60 mg/m²微脂體伊立替康(MM-398，依據伊立替康鹽酸鹽三水合物鹽之相應量之劑量)、85 mg/m²奧沙利鉑、400 mg/m² (l+d)甲醯四氫葉酸及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，如實例3之方案中所述。

表6中之「R7」指示在相應週期及日期接受減少劑量之抗瘤療法劑量之患者：50 mg/m²微脂體伊立替康(MM-398，依據伊立替康鹽酸鹽三水合物鹽之相應量之劑量)、85 mg/m²奧沙利鉑、400 mg/m² (l+d)甲醯四氫葉酸及1,800 mg/m² 5-氟尿嘧啶(與劑量程度-2B劑量相比25%減少)，如實例3之方案中所述。

表6中之「R8」指示在相應週期及日期接受減少劑量之抗瘤療法劑量之患者：50 mg/m²微脂體伊立替康(MM-398，依據伊立替康鹽酸鹽三水合物鹽之相應量之劑量)、60 mg/m²奧沙利鉑、400 mg/m² (l+d)甲醯四氫葉酸及1,800 mg/m² 5-氟尿嘧啶(與劑量程度-2B劑量相比25%減少)，如實例3之方案中所述。

表6中之「X」指示未接受組合微脂體伊立替康、奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸或組合微脂體伊立替康、奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶之抗癌療法之患者。

實例4：胃癌之治療

如圖9中所示意性顯示，本發明研究係開放標籤、3期比較研究，以在未接受先前化學療法之患有胃癌之患者中評價與mFOLFOX6相比，MM-398與其他抗癌療法之組合之安全性、耐受性及效能。此研究評價以下方案：(1) MM-398 + 5-FU/LV + 奧沙利鉑(第1組)及(2) 5-FU/LV + 奧沙利鉑(第2組)。

此3期研究在患有先前未治療之胃癌之患者中評估奧沙利鉑 + 5-FU/LV具有或不具有MM-398之效能。研究亦可提供MM-398組合治療對患者HRQL之影響之重要資訊並鑑別反應之潛在生物標記。

在研究中，投與MM-398代替習用伊立替康以改良FOLFIRINOX方案之安全性、耐受性並最終改良效能。包括將奧沙利鉑添加至NAPOLI-1方案以增加DNA損傷並加強效能。此外，由於MM-398之延長PK性質及持續腫瘤暴露，故設計使用MM-398代替習用伊立替康以進一步改良FOLFIRINOX之效能。

本文提供經修改之微脂體伊立替康、奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶(5-FU)/甲醯四氫葉酸之三重組合方案，藉此將不投與5-FU之推注。在具有5-FU之連續輸注劑量(不包括推注)及先前顯示與5-FU組合可耐受且有效之MM-398之每2週劑量之第1組組合方案中評估奧沙利鉑之目標劑量60 mg/m²、70mg/m²或85 mg/m²。注意到，在MM-398投藥下，預期SN-38之C_{max}低於針對游離伊立替康之標準投藥將預期者。

依據使用伊立替康之先前經歷，針對UGT1A1*28等位基因(UGT1A1 7/7基因型)同型接合之個體在起始伊立替康治療後具有增加之嗜中性球減少症之風險。根據伊立替康之處方資訊，在66名接受單一藥劑伊立替康(350 mg/m²，每3週一次)之患者之研究中，在對於UGT1A1*28等位基因同型接合之患者中4級嗜中性球減少症之發病率高達50%，且在對於此等位基因(UGT1A1 6/7基因型)異型接合之患者中發病率為12.5%。重要的是，在對於野生型(WT)等位基因(UGT1A1 6/6基因型)同型接合之患者中未觀察到4級嗜中性球減少症。在其他研究中，闡述伴隨之威脅生命之嗜中性球減少症之較低盛行率(詳情參照伊立替康之處方資訊)。MM-398之群體PK研究尚未鑑別UGT1A1*28同型接合性與增加之SN-38暴露之間之關係(參見研究者手冊(Investigator Brochure))。在I期研究中，在異型接合或WT患者之同類群組中未見到毒性差異，且在兩個同類群組中皆見到伴隨或不伴隨脫水或疲勞之腹瀉DLT。出於該等原因，且由於UGT1A1*28同型接合性之盛行率相對低，在此研究中之第一次MM-398劑量之前不需要測試結果，且所有患者之開始劑量皆將為60 mg/m²(鹽)，等效於50 mg/m² (游離鹼)。然而，若已知患者對於UGT1A1*28同型接合，則可如本文所述減少MM-398之劑量。

患者將經隨機化至(1:1:1) MM-398 + 5-FU/LV + 奧沙利鉑或5-FU/LV + 奧沙利鉑之治療。依據地區(東亞相對於世界其他地區)及體能狀態(ECOG 0相對於1)將隨機化分層。

使用先前奧沙利鉑治療與5-FU/LV之組合時以下不良事件係常見的(≥ 40%)，且在使用含有MM-398之組合方案時可預期：周圍感覺神經病變、嗜中性球減少症、血小板減少症、貧血、噁心、胺基轉移酶及鹼性磷

酸酶增加、腹瀉、疲勞、嘔吐及口炎。可預料到其他不良事件，如奧沙利鉑之包裝插頁中所述，包括過敏及過敏性反應。在FOLFIRINOX組合之3期研究中，最常見的(> 5%) 3-4級不良事件係：嗜中性球減少症、疲勞、嘔吐、腹瀉、血小板減少症、感覺神經病變、貧血、丙胺酸轉胺酶(ALT)含量增加、血栓栓塞及發熱性嗜中性球減少症。慮及該等預期毒性，評估第1組之安全性及耐受性。

70 mg/m²或85 mg/m²之奧沙利鉑劑量係此研究之目標劑量。研究將確認在使用MM-398代替習用伊立替康時該等劑量是否相容。未免存在任何意外毒性，可以較低劑量之奧沙利鉑(60 mg/m²)治療患者。

表7 第1組 (MM-398 + 5-FU/LV + 奧沙利鉑)之投藥

奧沙利鉑		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
劑量(mg/m ²) ^a	投藥日期 ^c	劑量(mg/m ²) ^b	投藥日期 ^c	劑量(mg/m ²)	投藥日期 ^c
60	1, 15	2400/400	1, 15	50	1, 15
85	1, 15	2400/400	1, 15	50	1, 15
70	1, 15	2400/400	1, 15	55	1, 15

^a第一劑量投與結合之MM-398之第一劑量；欲完成nal-IRI輸注後2小時投與奧沙利鉑。

^b46小時輸注，不給予推注；將在完成奧沙利鉑輸注後最後投與甲醯四氫葉酸及5-FU

^c所指示日期係28天週期之部分

第1組：MM-398 + 5-FU/LV + 奧沙利鉑

在診療所中欲投與之輸注之順序如下：首先投與MM-398，隨後奧沙利鉑，然後LV，隨後5-FU。

患者在完成MM-398輸注後2小時接受奧沙利鉑輸注。若未見到輸注

反應，則患者可在完成MM-398輸注後直接接受奧沙利鉑。若在患者中見到任何3級或更高級輸注反應，則DSMB可選擇恢復至在完成MM-398輸注後2小時投與奧沙利鉑。

第2組：5-FU/LV + 奧沙利鉑

患者接受奧沙利鉑(85 mg/m^2)輸注，隨後甲醯四氫葉酸及5-FU (400 mg/m^2 IV推注 + 2400 mg/m^2 ，46 h輸注/ 400 mg/m^2)。

預先用藥

根據伊立替康、5-FU及奧沙利鉑投與之標準制度實踐，或用於位於歐盟(EU)中之地點之產品特徵概要(Summary of Product Characteristics, SmPC)，所有患者必須在MM-398輸注、5-FU/LV輸注及奧沙利鉑輸注之前用標準計量之地塞米松及5-HT3拮抗劑或等效之其他止吐劑預先用藥。阿托品可預防性開方用於在先前週期中經歷急性膽鹼性症狀之患者。

MM-398之劑量及投與(第1組)

每兩週藉由靜脈內(IV)輸注經90分鐘(± 10 分鐘)投與MM-398。第一週期之第1天係固定日期；後續劑量應在每一週期之第1天 ± 2 天投與。

在投與之前，必須將適當劑量之MM-398於5%右旋糖注射溶液(D5W)或生理鹽水中稀釋至500 mL之最終體積。應謹慎不使用管線過濾器或任何除D5W或生理鹽水以外之稀釋劑。MM-398可以高達1 mL/sec (30 mg/sec)之速率投與。

欲投與之MM-398之實際劑量將藉由在每一週期開始時計算患者之體表面積來確定。將容許所計算總劑量中之 $\pm 5\%$ 方差以便於劑量投與。由於MM-398小瓶係一次性使用之小瓶，故現場人員不得儲存小瓶之任何未使用部分以供後續使用，且其必須棄掉產品未使用之部分。

5-FU及甲醯四氫葉酸之劑量及投與(第1與2組)

在每一28天週期之第1天及第15天，以400 mg/m² (*l* + *d*)-外消旋形式或200 mg/m² (*l*)形式之劑量以IV輸注之形式經30分鐘(±5分鐘)投與甲醯四氫葉酸。

在每一28天週期之第1天及第15天，以2400 mg/m²之劑量以IV輸注之形式經46小時(±60分鐘)投與5-FU。在第2組中，除46小時輸注以外，投與5-FU之400 mg/m² IV推注。

甲醯四氫葉酸應按照包裝插頁上之說明、SmPC或用於重構甲醯四氫葉酸之標準制度導則來重構。

甲醯四氫葉酸應在5-FU輸注之前投與且可與奧沙利鉑同時給予。欲投與之5-FU及甲醯四氫葉酸之實際劑量係藉由在每一週期之前計算患者之體表面積來計算。將容許所計算總劑量中之5%方差以便於劑量投與。

奧沙利鉑之劑量及投與(第1與2組)

在每一28天週期之第1天及第15天，以70 mg/m²或85 mg/m²之劑量經120分鐘(±10分鐘) IV投與奧沙利鉑(若根據本文所述方法確認目標劑量)。若目標劑量不耐受，則奧沙利鉑之劑量可調節至60 mg/m²。

奧沙利鉑應根據包裝插頁上之說明、SmPC或按照用於製備及投與奧沙利鉑之標準制度導則來製備。

奧沙利鉑應在第1組中之MM-398輸注之後投與。欲投與之奧沙利鉑之實際劑量係藉由在每一週期之前計算患者之體表面積來確定。容許所計算總劑量中之+/- 5%方差以便於劑量投與。

劑量限制性毒性(DLT)

對於與5-FU/LV及奧沙利鉑組合投與之MM-398而言，若以下不良事

件在第一治療週期期間發生且認為其與研究治療方案相關，則將其視為劑量限制性毒性(DLT)：

4級嗜中性球減少症或血小板減少症，儘管使用最佳療法(停用研究藥物並投與合併用藥，例如G-CSF投與用於嗜中性球減少症)，但其在7天內仍不消退；

4級嗜中性球減少症併發發熱 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (即發熱性嗜中性球減少症)及/或3級嗜中性球減少症及感染；

由於藥物相關之毒性，在排定日期之14天內不能開始後續療程；及
任何4級非血液學毒性，其中明確不包括：持續時間 < 2 週之疲勞/無力、鹼性磷酸酶含量之增加、持續時間 ≤ 3 天之噁心及嘔吐(僅在用最佳止吐方案治療後其持續 > 72 小時時視為劑量限制性)及持續時間 ≤ 3 天之腹瀉(僅在用最佳抗腹瀉1方案治療後腹瀉持續 > 72 小時時視為劑量限制性)。

與疾病進展相關之任何毒性皆不視為DLT。

用於DLT評估及劑量遞增決定目的之安全性評價時期係一個治療週期(即28天；或若根據如本文所述存在治療延遲，則在第2劑量之研究治療後14天)。僅在已於當前劑量程度下評估安全性數據後(在入選同類群組中之最後患者完成第一治療週期後)劑量可遞增至下一位準，且尚未超出最佳劑量之安全性及耐受性準則。此外，評價在第1週期(若適用)後產生之任何3級或更高級藥物相關毒性與累積MM-398或組合療法劑量之潛在關係，並在遞增劑量之決定中慮及。可能可獲得PK數據，但對劑量遞增之決定並不需要。

表8

納入準則	排除準則
為納入研究中，患者必須：	患者必須符合所有納入準則且不符合任何以

納入準則	排除準則
先前在轉移情況中未經治療之病理確認之胃癌 如藉由RECIST v1.1所定義之可量測或不可量測之疾病 ECOG體能狀態為0或1 如藉由以下血球計數所證實之適當生物學參數： 在不使用造血生長因子之情況下，ANC > 1,500個細胞/μl， 血小板計數> 100,000個細胞/μl，且 血紅素> 9 g/dL 如藉由以下所證實之適當肝功能： 血清總膽紅素$\leq$ ULN (容許膽汁引流用於膽道梗阻)，且 AST及ALT $\leq 2.5 \times$ ULN (若存在肝轉移，則$\leq 5 \times$ ULN係可接受的) 對於血清肌酸酐含量高於或低於機構正常值之患者，如藉由血清肌酸酐$\leq 1.5 \times$ ULN及計算清除率≥ 60 mL/min/1.72 m²所證實之適當腎功能。應使用實際體重使用Cockcroft-Gault 方程(肌酸酐清除率=性別* ((140 -年齡) / (血清肌酸酐)) * (體重/ 72)來計算肌酸酐清除率；對於身	下排除準則： 在轉移情況中用手術、放射療法、化學療法或研究性療法對胃癌之先前治療 使用細胞毒性劑量之化學療法對胃癌之先前治療(若自療法完成已過去≥ 6個月，則接受使用化學療法作為輻射敏化劑之先前治療之患者係合格的) 已知轉移至中樞神經系統 臨床上顯著之胃腸道病症，包括肝病、出血、發炎、阻塞、腹瀉>1級、吸收不良症候群、潰瘍性結腸炎、發炎性腸病或部分腸阻塞 過去3年中之任何繼發性惡性病歷史；具有原位癌或基底或鱗狀細胞皮膚癌既往史之患者係合格的。若具有其他惡性病歷史之患者連續至少3年無疾病，則其係合格的。 已知對MM-398之組分、其他微脂體產物或5-FU、甲醯四氫葉酸或奧沙利鉑之任何組分中任一者之過敏性 已知對白蛋白結合型紫杉醇或吉西他濱之組分中任一者之過敏性(僅部分2) 對於試驗參與可係相關禁忌之併發疾病，例如活躍心臟或肝疾病，包括： 納入前短於6個月之嚴重動脈血栓栓塞性事件(心肌梗塞、不穩定性心絞痛、中風) NYHA III類或IV類鬱血性心臟衰竭、心室性心律不整或血壓失控 已知HIV、肝炎B或肝炎C之歷史性或活動性感染 在篩選就診期間或在排定的投藥第1天活動性

第 52 頁(發明說明書)

C208711PBX20221004C.docx

納入準則	排除準則
體質量指數(BMI) >30 kg/m²之患者，應使用瘦體重來代替。 正常ECG或無任何臨床上顯著發現之ECG 自任何先前手術或放射療法之效應中恢復 年齡≥ 18歲 若可用，可同意提交未染色歸檔腫瘤組織用於分析，能理解並簽署知情同意書(或具有能理解並簽署知情同意書之法定代表人)	感染或> 38.5℃之不明原因的發熱(在研究者之慎重考慮下，患有腫瘤性發熱之患者可入選)，其在研究者看來可危及患者參與試驗或影響研究結果 使用強CYP3A4抑制劑或誘導物，或存在伊立替康之任何其他禁忌 存在5-FU、甲醯四氫葉酸或奧沙利鉑之任何禁忌 使用強CYP2C8抑制劑或誘導物，或存在白蛋白結合型紫杉醇或吉西他濱之任何其他禁忌(僅部分2) 研究者認為可能干擾患者簽署知情同意書、合作並參與研究之能力或干擾結果之解釋之任何其他醫學或社會狀況 懷孕或哺乳；有生育潛能之女性在入選時依據尿液或血清懷孕測試必須測試懷孕為陰性。有生殖潛能之男性及女性患者二者必須同意在研究期間及最後劑量之研究藥物後3個月中使用高度有效之節育方法。

劑量修改

在投與後一週期之前必須記錄每一週期之毒性並根據國家癌症研究院常見不良事件評價準則(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) (4.03版)評級。所有組之所有劑量減少皆應基於最嚴重之前述毒性。

投藥可自其到期時暫停長達2週，以容許自與研究治療相關之毒性恢復。若自毒性恢復所需之時間長於2週，則除非患者正自研究治療獲益，否則患者應中斷研究，在此情形下應在研究者與贊助商之間就繼續之風險

及益處討論患者之繼續研究。若奧沙利鉑在入選第1組中之患者中耐受不良，則可中斷奧沙利鉑且在研究者之慎重考慮下，患者可繼續接受MM-398 + 5-FU/LV。

若患者之劑量在研究期間由於毒性而減少，則其應在研究之持續時間內保持減少；不允許劑量再遞增至較早劑量。具有2次劑量減少且經歷將需要第3次劑量減少之不良事件之任何患者必須中斷研究治療。

劑量修改

在每次投藥之前，患者必須具有： $ANC \geq 1500/mm^3$ 、 $WBC \geq 3500/mm^3$ 、血小板計數 $\geq 100,000/mm^3$ 且腹瀉 ≤ 1 級。

應延遲治療以容許有足夠時間恢復至上文所述之位準，且在恢復後，治療應根據下表中之導則來投與。若患者患有發熱性嗜中性球減少症，則ANC必須已消退至 $\geq 1500/mm^3$ 且患者必須已自感染恢復。對於3級或4級非血液學毒性，應延遲治療直至其消退至1級或基線為止。方案內每一個別治療之劑量調節之導則參見下表。在患者經歷輸注反應之情形下，應遵循制度導則或經提供用於輸注反應管理之導則。

對於下文所有表格而言，若需要2次以上劑量減少或若需要MM-398減少低於 30 mg/m^2 ，則患者應停用研究治療。甲醯四氫葉酸不需要針對毒性進行劑量調節。甲醯四氫葉酸必須在即將每次給予5-FU劑量之前給予；因此，若暫停5-FU劑量，則亦應暫停甲醯四氫葉酸劑量。

由於MM-398或5-FU毒性而需要之治療中斷將導致研究中斷。然而，對於第1組，僅需要中斷奧沙利鉑之毒性(例如神經病變)將導致繼續僅使用MM-398 + 5-FU/LV進行所有後續投藥之研究治療之選擇。

ONIVYDE之開始劑量將為 50 mg/m^2 或 55 mg/m^2 、5FU 2400

mg/m²、LV 400 mg/m²且奧沙利鉑將為85 mg/m²、70 mg/m²或60 mg/m²。對於任何III-IV級血液毒性，劑量減少將為所有藥劑之25%減少。對於持久毒性，儘管有第一次劑量減少，且將進行所有藥劑之額外25%劑量減少。然後進一步毒性將導致試驗中斷。

對於非血液學毒性，劑量減少將係與針對血液毒性相同之劑量減少方案，但與藥物相關之特異性毒性(即5-FU手足症候群及奧沙利鉑神經病變)除外，其將顯示於表3中。

表9：第1組劑量修改

根據CTCAE等級之最嚴重毒性	Nal-IRI (MM-398)	5-FU	奧沙利鉑
血液學毒性			
2級血液毒性	100%之先前劑量		
3級或4級嗜中性球減少症 (ANC ≤ 1000/mm ³) 或發熱性嗜中性球減少症及/或血小板減少症 ^a	第1次發生：將劑量減少25% 第2次發生：將劑量再減少25% (50%之初始劑量)		
上文未明確列出之其他3級或4級血液學毒性	第1次發生：將劑量減少25% 第2次發生：將劑量再減少25% (50%之初始劑量)		
除無力及3級厭食症以外之非血液學毒性			
1級或2級，包括腹瀉	100%之先前劑量	100%之先前劑量，但除2級手足症候群、2級心臟毒性或任何等級之小腦神經毒性除外	100%之先前劑量，但除2級感覺神經病變除外

根據CTCAE等級之最嚴重毒性	Nal-IRI (MM-398)	5-FU	奧沙利鉑
3級或4級， 包括腹瀉 (噁心及嘔吐除外) ^d	第1次發生：將劑量減少25% 第2次發生：將劑量再減少25% (50%之初始劑量)	第1次發生：將劑量減少25% 第2次發生：將劑量再減少25% (50%之初始劑量) *3級或4級手足症候群除外	第1次發生：將劑量減少25% 第2次發生：將劑量再減少25% (50%之初始劑量)
3級或4級噁心及/或嘔吐，儘管進行止吐療法 ^d	最佳化止吐療法，且 第1次發生：將劑量減少25% 第2次發生：將劑量再減少25% (50%之初始劑量)		
2級手足症候群	100%之先前劑量	第1次發生：將劑量減少25% 第2次發生：將劑量再減少25% (50%之初始劑量)	100%之先前劑量
3級或4級手足症候群	100%之先前劑量	中斷療法	100%之先前劑量
任何等級之小腦神經或≥2級心臟毒性	100%之先前劑量	中斷療法	100%之先前劑量
感覺神經病變	100%之先前劑量，無需劑量修改	100%之先前劑量，無需劑量修改	2級，持久： 將劑量自 85 mg/m ² 減少至 60 mg/m ² 或自 60 mg/m ² 減少至 45 mg/m ² ，減少25% 3級，在下一週期之前恢復：

根據CTCAE等級之最嚴重毒性	Nal-IRI (MM-398)	5-FU	奧沙利鉑
			將劑量自 85 mg/m ² 減少至 60 mg/m ² 或減少 25% ， 自 60 mg/m ² 減少至 45 mg/m ² 3級，持久： 中斷療法 4級： 中斷療法

^a考慮使用G-CSF用於經歷≥3級嗜中性球減少症或發熱性嗜中性球減少症之患者。

^b無力及3級厭食症無需劑量修改

^c1級腹瀉：2-3次糞便/天>治療前；2級腹瀉：4-6次糞便/天>治療前

^d3級腹瀉：7-9次糞便/天>治療前；4級腹瀉：> 10次糞便/天>治療前

將監測輸注反應。輸注反應將根據國家癌症研究院CTCAE (4.0版)中過敏反應/輸注反應及過敏反應之定義來定義，如下文所定義：

表10

1級：短暫潮紅或疹，<38°C (<100.4°F)之藥物性發熱；未指示介入
2級：指示介入或輸注中斷；對對症治療(例如，抗組織胺、NSAIDS、麻醉藥)迅速反應；指示<24小時之預防性用藥
3級：伴隨或不伴隨蕁麻疹之症狀性支氣管痙攣；指示非經腸介入；過敏相關之水腫/血管性水腫；低血壓
4級：威脅生命之結果；指示緊急介入

應使用研究地點政策或以下治療導則來管理輸注反應。

表11

1級 將輸注速率減慢50% 每15分鐘監測患者之狀況惡化
2級 停止輸注 投與50 mg IV苯海拉明鹽酸鹽，投與650 mg經口乙醯胺酚(acetaminophen)並投與氧 在輸注反應消退後，以先前速率之50%恢復輸注 每15分鐘監測患者之狀況惡化 對於所有後續輸注，以25-50 mg IV苯海拉明鹽酸鹽預先用藥
3級 停止輸注並自患者斷開輸注管路 投與苯海拉明鹽酸鹽50 mg IV、地塞米松10 mg IV、針對支氣管痙攣之支氣管擴張劑及如醫學上所需之其他藥劑或氧 將不允許使用MM-398之進一步治療
4級 停止輸注並自患者斷開輸注管路 投與腎上腺素、支氣管擴張劑或氧，如針對支氣管痙攣所指示 投與50 mg IV苯海拉明鹽酸鹽、10 mg IV地塞米松 考慮住院以供觀察 將不允許使用MM-398之進一步治療

對於經歷1級或2級輸注反應之患者而言，在慎重考慮下可以減小速率(經120分鐘)投與後續輸注。

對於經歷第2次1級或2級輸注反應之患者，投與10 mg IV地塞米松、所有後續輸注皆應以50 mg IV苯海拉明鹽酸鹽、10 mg IV地塞米松及650 mg經口乙醯胺酚預先用藥。

針對血液學毒性之MM-398劑量修改

在起始新的療法週期之前，患者必須具有：

ANC ≥ 1500/mm³

血小板計數≥ 100,000/mm³

應延遲治療以容許有足夠時間恢復，且在恢復後，治療應根據下表中之導則投與。若患者患有發熱性嗜中性球減少症，則ANC必須已消退至≥ 1500/mm³且患者必須已自感染恢復。

表12：針對嗜中性球計數之MM-398劑量修改

ANC：細胞/mm ³ (最嚴重CTCAE等級)	用於下一週期之MM-398劑量		
	A 組：對於UGT1A1*28 並非同型接合之患者	A組：對於UGT1A1*28 同型接合之患者 C組：對於UGT1A1*28 並非同型接合之患者	C 組：對於UGT1A1*28 同型接合之患者
≥1000 至 1999 (1級或2級)	100%之先前劑量	100%之先前劑量	100%之先前劑量
< 1000 (3/4級)或發熱性嗜中性球減少症	將劑量減少 20 mg/m ² 至30 mg/m ² 之最小劑量	在第1次出現時將劑量減少至40 mg/m ² 且在第2次出現時減少至30 mg/m ²	在第1次出現時將劑量減少至 40 mg/m ² 且在第2次出現時減少至30 mg/m ²

表13：針對其他血液學毒性之MM-398劑量修改

最嚴重毒性 CTCAE 等級	用於下一週期之MM-398劑量		
	A 組：對於UGT1A1*28 並非同型接合之患者	A 組：對於UGT1A1*28 同型接合之患者	C 組：對於UGT1A1*28 同型接合之患者

		C 組：對於 UGT1A1*28並非同型 接合之患者	
≤2級	100%之先前劑量	100%之先前劑量	100%之先前劑量
3/4級	將劑量減少20 mg/m ² 至30 mg/m ² 之最小劑量	在第1次出現時將劑量 減少至40 mg/m ² 且在 第2次出現時減少至30 mg/m ²	在第1次出現時將劑量 減少至40 mg/m ² 且在 第2次出現時減少至30 mg/m ²

針對非血液學毒性之MM-398劑量修改

應延遲治療，直至腹瀉消退至≤1級為止，且對於3級或4級非血液學毒性，直至其消退至1級或基線為止。用於針對藥物相關腹瀉及其他3級或4級非血液學毒性之MM-398劑量調節之導則提供於下文中。應如上文所述處置輸注反應。

表14：針對腹瀉之MM-398劑量修改

最嚴重毒性CTCAE 等級	用於下一週期之MM-398劑量 ^a		
	A 組：對於 UGT1A1*28 並 非同型接合之 患者	A 組：對於 UGT1A1*28同型接 合之患者 C 組：對於 UGT1A1*28並非同 型接合之患者	C 組：對於 UGT1A1*28同型接 合之患者
1級或2級(2-3次糞 便/天>治療前或4-6 次糞便/天>治療前)	100%之先前劑 量	100%之先前劑量	100%之先前劑量
3級(7-9次糞便/天> 治療前)或4級(>10 次糞便/天>治療前)	將劑量減少20 mg/m ² 至 30 mg/m ² 之 最 小 劑量	在第1次出現時將劑 量減少至40 mg/m ² 且在第2次出現時減 少至30 mg/m ²	在第1次出現時將劑 量減少至40 mg/m ² 且在第2次出現時減 少至30 mg/m ²

表15：針對除腹瀉、無力及3級厭食症以外之非血液學毒性之MM-

398劑量修改

最嚴重毒性CTCAE等級	用於下一週期之MM-398劑量		
	A 組：對於UGT1A1*28並非同型接合之患者	A 組：對於UGT1A1*28同型接合之患者 C 組：對於UGT1A1*28並非同型接合之患者	C 組：對於UGT1A1*28同型接合之患者
1級或2級	100%之先前劑量	100%之先前劑量	100%之先前劑量
3級或4級(噁心及嘔吐除外)	將劑量減少20 mg/m ² 至30 mg/m ² 之最小劑量	在第1次出現時將劑量減少至40 mg/m ² 且在第2次出現時減少至30 mg/m ²	在第1次出現時將劑量減少至40 mg/m ² 且在第2次出現時減少至30 mg/m ²
3級或4級噁心及/或嘔吐，儘管進行止吐療法	最佳化止吐療法並將劑量減少20 mg/m ² 至30 mg/m ² 之最小劑量	最佳化止吐療法並將劑量減少至30 mg/m ²	最佳化止吐療法並將劑量減少至30 mg/m ²

5-FU及甲醯四氫葉酸劑量修改：

用於5-FU劑量修改之導則提供於下文中。甲醯四氫葉酸不需要針對毒性進行劑量調節。甲醯四氫葉酸必須在即將每次依據5-FU劑量之前給予；因此，若暫停5-FU劑量，則亦應暫停甲醯四氫葉酸劑量。在患者經歷輸注反應之情形下，應使用制度導則或經提供用於MM-398輸注反應管理之導則。

針對血液學毒性之5-FU劑量修改

在週期中之下一劑量之前，或在起始新的療法週期之前，患者必須具有：

$ANC \geq 1500/mm^3$

$WBC \geq 3500/mm^3$

血小板計數 $\geq 75,000/mm^3$ (根據針對5-FU之歐洲產品特徵概要，在起始療法之前血小板應已恢復至 $\geq 100,000/mm^3$)

應延遲治療以容許有足夠時間恢復且在恢復後，應根據提供於下表中之導則投與治療。

表16針對血液學毒性之5-FU劑量修改(B及C組)

ANC (細胞/mm ³)		血小板 (細胞/mm ³)	D8、D15、D22之5-FU劑量 ^a	下一週期之5-FU劑量 ^a
≥ 1000	及	$\geq 50,000$	100%之先前劑量	100%之先前劑量
500 - 999	或	$<50,000 - 25,000$	暫停；當消退時，將劑量減少25% ^b	將劑量減少25% ^b
< 500 或發熱性嗜中性球減少症	或	$< 25,000$ 或血小板減少症伴隨出血	暫停劑量；當消退時，將劑量減少25% ^b	將劑量減少25% ^b

^a所有劑量修改皆應依據最嚴重之前述毒性

^b需要多於2次劑量減少之患者必須停用研究

針對非血液學毒性之5-FU劑量修改

應延遲治療，直至所有3級或4級非血液學毒性消退至1級或基線為止。用於針對5-FU相關毒性之劑量調節之導則提供於下文中。

表17：針對除無力及3級厭食症以外之非血液學毒性之5-FU劑量修改^c

最嚴重毒性CTCAE	D8、D15、D22之5-FU	下一週期之5-FU劑量 ^a
------------	-----------------	--------------------------

等級	劑量 ^a	
1級或2級	100%之先前劑量，但2級手足症候群、2級心臟毒性或任何等級之小腦神經毒性除外	100%之先前劑量，但2級手足症候群、2級心臟毒性或任何等級之小腦神經毒性除外
2級手足症候群	將劑量減少25% ^b	將劑量減少25% ^b
任何等級之小腦神經或≥2級心臟毒性	中斷療法	中斷療法
3級或4級	暫停；當消退時，將劑量減少25% ^b ，但3級或4級手足症候群除外	將劑量減少25% ^b ，但3級或4級手足症候群除外
3級或4級手足症候群	中斷療法	中斷療法

^a所有劑量修改皆應依據最嚴重之前述毒性

^b需要多於2次劑量減少之患者必須停用研究

^c無力及3級厭食症不需要劑量修改

針對UGT1A1*28陽性患者之MM-398劑量修改(第1組)

在篩選期間測試患者之UGT1A1*28狀態，然而在MM-398之初始劑量之前不需要測試之結果。所有患者皆將以50 mg/m² (游離鹼)開始投藥，然而針對對於UGT1A1*28 7/7基因型呈陽性(即同型接合)之患者，後續劑量可減少。在第1週期期間由於UGT1A1*28同型接合性而接受減少劑量之任何患者將你可評估同類群組並經替代。

表18：部分2臂2 (nal-IRI + 5-FU/LV) 針對血液學毒性之劑量修改

根據CTCAE等級之最嚴重毒性	Nal-IRI	5-FU
2級嗜中性球減少症 (ANC<1500-1000細胞	100%之先前劑量	

/mm ³)		
3級或4級嗜中性球減少症 (ANC ≤ 1000/mm ³) 或發熱性嗜中性球減少症 ^a	第1次發生：將劑量減少至 60 mg/m ² 第2次發生：將劑量減少至 50mg/m ²	第1次發生：將劑量減少25% 第2次發生：將劑量再減少25% (50%之初始劑量)
≥2級血小板減少症 (2級：血小板 ≤ 75,000/mm ³ - 50,000/mm ³ 或 3 -4級：血小板< 50,000/mm ³)	若2級： 100%之先前劑量 若≥ 3級： 第1次發生：將劑量減少至 60 mg/m ² 第2次發生：將劑量減少至 50mg/m ²	若2級： 100%之先前劑量 若≥ 3級： 第1次發生：將劑量減少25% 第2次發生：將劑量再減少25% (50%之初始劑量)
上文未明確列出之血液學 毒性	若2級： 100%之先前劑量 若≥ 3級： 第1次發生：將劑量減少至 60 mg/m ² 第2次發生：將劑量減少至 50mg/m ²	若2級： 100%之先前劑量 若≥ 3級： 第1次發生：將劑量減少25% 第2次發生：將劑量再減少25% (50%之初始劑量)

^a考慮使用G-CSF用於經歷 ≥ 3級嗜中性球減少症或發熱性嗜中性球減少症之患者。

表19：部分2臂2 (nal-IRI + 5-FU/LV) 針對除無力及3級厭食症以外之非血液學毒性之劑量修改^{a、d、e}

根據CTCAE等級之最嚴重毒性	Nal-IRI	5-FU
1級或2級，	100%之先前劑量	100%之先前劑量，但2

包括腹瀉 ^b		級手足症候群、2級心臟毒性或任何等級之小腦神經毒性除外
3級或4級， 包括腹瀉 ^c (噁心及嘔吐除外)	第1次發生：將劑量減少至60 mg/m ² 第2次發生：將劑量減少至50mg/m ²	第1次發生：將劑量減少25% 第2次發生：將劑量再減少25% (50%之初始劑量) 注意：3級或4級手足症候群除外
3級或4級噁心及/或嘔吐，儘管進行止吐療法	最佳化止吐療法並將劑量減少至60 mg/m ² ；若患者已經正在接受60 mg/m ² ，則將劑量減少至50 mg/m ²	最佳化止吐療法並將劑量減少25%；若患者已經正在接受減少劑量，則將劑量再減少25%
2級手足症候群	100%之先前劑量	第1次發生：將劑量減少25% 第2次發生：將劑量再減少25% (50%之初始劑量)
3級或4級手足症候群	100%之先前劑量	中斷療法
任何等級之小腦神經或 ≥2級心臟毒性	100%之先前劑量	中斷療法

^a無力及3級厭食症不需要劑量修改。

^b1級腹瀉：2-3次糞便/天>治療前；2級腹瀉：4-6次糞便/天>治療前。

^c3級腹瀉：7-9次糞便/天>治療前；4級腹瀉：>10次糞便/天>治療前

^d若在醫學上指示，除貧血及脫髮以外，≥2級之任何毒性均可係劑量減少之理由。

°需要多於2次劑量減少之患者必須退出研究。

疾病評估

基實體腫瘤中之反應評估準則(RECIST) 1.1版評估腫瘤反應，以藉由CT或MRI確立疾病進展。此外，實施如研究者認為適當之其他成像程序，以評價腫瘤侵犯部位。在整個研究前進必須使用評價之相同方法。研究者應根據RECIST v1.1導則選擇目標及非目標病灶。隨訪量測及總體反應亦應符合該等導則。

腫瘤評價應直至已確定患者患有進展性疾病(根據RECIST v1.1)為止才完成。對於在治療結束時按照RECIST v.1.1不具有已記錄疾病進展之患者，應在隨訪期內每8週繼續實施成像研究，直至記錄疾病進展為止。推薦按時間表繼續成像隨訪，以減少實驗性治療對疾病之影響之評估中之潛在偏差。

EORTC-QLQ-C30及EQ-5D-5L

藉由EORTC-QLQ-C30及EQ-5D-5L工具評價健康相關之生活品質(HRQL)。在多元文化臨床研究情況中，EORTC-QLQ-C30係可靠且有效之癌症患者生活品質之量度。其納入9個多項量表：5個功能量表(身體、角色、認知、情緒及社會)；3個症狀量表(疲勞、疼痛及噁心與嘔吐)；及1個整體健康及生活品質量表。亦包括若干單項症狀量度。EQ-5D係HRQL之一般性依據偏好之量測。EQ-5D-5L描述性系統包含以下5個維度：運動性、自我照護、日常活動、疼痛/不適及焦慮/抑鬱。每一維度具有5個程度：無困難、輕微困難、中等困難、嚴重困難及不能做到。

患者需要在評價時間表中所概述之時間點完成兩份問卷。在患者接受研究藥物當天，應在研究藥物投與之前完成評價。將僅需要對於其可獲

得問卷之經驗證反應之彼等患者完成問卷。

效能分析

在效能之評價中，將含有MM-398之臂與對照臂進行比較。效能比較使用納入隨機化層之分層分析。每一比較使用0.10級單側測試，以評估含有MM-398之臂是否改良效能參數。出於描述性目的，信賴區間呈現為雙側95%位準。對於多次比較，不調節假設測試及信賴區間。初步效能比較係基於ITT群體，其包括所有隨機化患者。

根據RECIST v1.1量測腫瘤評估。對於每一患者，將無進展存活時間測定為自隨機化至第1次記錄放射照相疾病進展(PD)(按照研究者使用RECIST 1.1)或因任何原因死亡之時間，以先發生者為準。若進展或死亡發生在無PD最後腫瘤評價後大於12週之時間點，則無進展存活時間在無PD最後腫瘤評價之時間處設限。

在對於所有隨機化患者可測定第24週無進展狀態時(預期在最後一名患者經隨機化後約24週時)進行初步分析。在PFS事件已在至少120名(即80%之隨機化患者)患者中發生時，實施針對PFS及其他終點之後續分析。

主要效能分析

在治療意向(ITT)分析中，若患者具有數據指示患者在24週時無進展，則認為患者在24週時已達成無進展存活。亦即，若在第24週或之後，在進展或新的抗癌療法之前具有至少一個無PD評價，則認為患者係反應者。

若進展或死亡發生在無PD最後腫瘤評價後大於12週之時間點，則患者不符合24週無進展達成準則(例如，直至第24週進展/死亡之患者，在第24週之前設限之患者)。

對於每一組，在24週時之無進展存活達成率用符合24週達成準則之患者數量除以該組中ITT患者之數量來估計。比率估計值以相應95%信賴區間呈現。使用併入隨機化分層因子之單側Cochran-Mantel-Haenszel測試以0.10顯著性位準評價含有MM-398之組相對於對照組之比率增加。

次要效能分析

使用Kaplan-Meier方法描述性地匯總每一組之無進展存活(PFS)。呈現中值PFS時間及相應95%信賴界限。對於含有MM-398之組，將PFS與對照組進行比較。針對PFS之差異使用單側分層對數秩測試實施假設測試。使用分層Cox模型估計PFS之危險比(具有95%信賴區間)。

最佳總體反應(BOR)定義為自研究藥物開始直至疾病進展記錄之最佳反應。無基線後腫瘤評價之患者視為BOR不可評估。為將BOR歸類為穩定疾病(SD)，應存在自隨機化至少6週之符合條件的SD評價。客觀反應率(ORR)定義為具有特徵為完全反應(CR)或部分反應(PR)之BOR之患者相對於可評估患者之總數之比例。在客觀反應之分析中將僅包括在基線時具有可量測疾病之患者。針對每一治療組計算客觀反應率及其相應95% CI之估計值。對於每一含有MM-398之組，將ORR與對照組進行比較。含有MM-398之組及對照組之間客觀反應率之差異提供有95% CI。使用藉由隨機化層調節之Cochran-Mantel-Haenszel測試來比較客觀反應率。

總體存活(OS)係自隨機化至因任何原因死亡之日期之時間。在分析時存活或錯過隨訪之患者將在最後已知之存活日期經檢查。使用Kaplan-Meier方法描述性地匯總每一組之OS。對於含有MM-398之組，將OS與對照組進行比較。針對OS之差異使用單側分層對數秩測試來實施假設測試。使用分層Cox模型來估計PFS之危險比(具有95%信賴區間)。

生活品質分析

使用用於每一生活品質工具(EORTC-QLC-C30、EQ-5D-5L)之分析群體中之患者來實施生活品質分析。EORTC-QLQ-30及EQ-5D-5L結果將在每次就診時依據治療組匯總。

對於所投與之每一EORTC QLQ-C30，計算以下量表之評分：整體健康狀態、身體功能、角色功能、情緒功能、認知功能、社會功能、疲勞、噁心及嘔吐、疼痛、呼吸困難、失眠、食慾不振、便秘、腹瀉、經濟困難。

如EORTC QLQ-C30評分手冊(Fayers、Aaronson、Bjordal、Curran及Groenvald，2001)中所述來實施評分。對原始評分應用線性轉換，使得所有量表之所報告評分將接具有0-100之範圍。呈現每一子量表之概括統計量。計算每一EQ-5D-5L評價之概括健康狀態指數值。呈現概括健康狀態指數之概括統計量。對於每一EQ-5D-5L屬性(運動性、自我照護、日常活動、疼痛/不適及焦慮/抑鬱)，將反應製錶。

安全性分析

將使用安全性群體實施安全性分析(不良事件及實驗室分析)。藉由MedDRA 17.1版或更高版本報告不良事件。根據NCI CTCAE 4.03版對毒性評級。

治療後出現不良事件及安全性發現之時期係自第一次研究藥物投與之時間至最後一次研究藥物投與之日期後30天。若不良事件在第一次研究藥物投與之日期開始且未記錄時間，則將該事件視為治療後出現。

欲呈現所有不良事件、治療前不良事件、治療後出現不良事件(TEAE)、嚴重不良事件、導致研究藥物中斷之不良事件、與研究藥物相

關之TEAE及3/4級TEAE之表格式匯總。依據系統器官分類及優先項來匯總不良事件。欲依據患者列示所有不良事件數據。

實驗室數據按週期呈現。使用所有可得數據來評價異常實驗室值，且將根據NCI CTCAE毒性量表來分配毒性評級，其中可使用準則來實施。報告連續實驗室數據之最大及最小減小/增加。評價異常實驗室值之頻率及百分比(L/ULN、2*L/ULN)。匯總至最嚴重毒性等級之變化。

針對自基線之變化按時間點將生命徵象及ECG製錶。可如SAP內所詳述來實施其他分析。

針對自基線之變化按時間點將生命徵象製錶。可如SAP內所詳述來實施其他分析。

生物標記亞組分析

實施分析以評價潛在生物標記(來自血漿及歸檔組織)與效能參數(ORR，目標病灶大小之變化百分比及PFS或認為適當者)之間之聯繫。在適當時實施圖形顯示。

藥物動力學分析

可使用MM-398及奧沙利鉑之血漿濃度來表徵PK參數。由於稀疏的PK取樣時間表，可依據經驗貝氏估計(Empirical Bayesian Estimation)方法以來自先前估計(MM-398)或公開(奧沙利鉑)之群體PK模型參數之先驗值來估計個別患者之PK參數。使用模擬暴露(例如C_{max}、AUC (曲線下面積))之模型，藉由比較藥物暴露之最小平方幾何平均值比率(LS-GMR)來檢查MM-398與奧沙利鉑之間任何可能的相互作用。使用NONMEM® 7.3版來估計個別PK參數及模擬血漿暴露。

實例5：ONIVYDE® (伊立替康微脂體注射液)微脂體伊立替康

本文所述伊立替康微脂體之一個較佳實例係以ONIVYDE® (伊立替康微脂體注射液)銷售之產品。ONIVYDE®係拓撲異構酶抑制劑，其在微脂體分散液中與伊立替康一起調配用於靜脈內使用。

製成之ONIVYDE®產品係用於輸注之白色至淡黃色不透明無菌濃縮液。其由含有伊立替康鹽酸鹽三水合物之微脂體之等滲分散液組成。微脂體係單層脂質雙層小囊泡，直徑約為110 nm，封閉水性隔室，該水性隔室含有呈凝膠或沈澱狀態呈硫糖脂鹽形式之伊立替康。囊泡由1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC) 6.81 mg/mL、膽固醇2.22 mg/mL及甲氧基末端之聚乙二醇(MW 2000)-二硬脂醯基磷脂醯乙醇胺(MPEG-2000-DSPE) 0.12 mg/mL組成。每mL亦含有4.05 mg/mL 2-[4-(2-羥乙基)六氫吡嗪-1-基]乙磺酸(HEPES)作為緩衝液及8.42 mg/mL氯化鈉作為等滲性試劑。使微脂體分散於水性緩衝溶液中。

ONIVYDE®產品含有囊封於微脂體中之伊立替康硫糖脂，其係自伊立替康鹽酸鹽三水合物起始材料獲得。伊立替康之化學名稱係(S)-[1,4'聯六氫吡啶]-1'-甲酸4,11-二乙基-3,4,12,14-四氫-4-羥基-3,14-二側氧基1H-吡喃並[3',4':6,7]-吡嗪並[1,2-b]喹啉-9-基酯。ONIVYDE®之劑量可依據用於製備伊立替康微脂體之等效量之伊立替康三水合物鹽酸鹽起始材料或依據微脂體中伊立替康之量來計算。存在約866 mg伊立替康/克伊立替康三水合物鹽酸鹽。舉例而言，依據伊立替康鹽酸鹽三水合物起始材料之量之80 mg ONIVYDE®劑量在最終產品中實際含有約 $0.866 \times (80\text{mg})$ 伊立替康(即，依據伊立替康鹽酸鹽起始材料之重量80 mg/m² ONIVYDE®之劑量在臨床上等效於最終產品中約70 mg/m²之伊立替康)。每一10 mL單一劑量小瓶以4.3 mg/mL之濃度含有43 mg伊立替康游離鹼。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種微脂體伊立替康(irinotecan)之用途，其係用於製備以抗瘤療法來為過去未曾接受抗瘤劑治療胃癌之人類患者治療其胃癌之藥物，該抗瘤療法包括每兩週一次向該患者投與以下各項：

- a. 提供相當於 $50 \text{ mg/m}^2 \pm 5\%$ 之伊立替康游離鹼之劑量之微脂體伊立替康，
- b. $60 \text{ mg/m}^2 \pm 5\%$ 或 $85 \text{ mg/m}^2 \pm 5\%$ 之奧沙利鉑(oxaliplatin)，
- c. 200 mg/m^2 之(*l*)形式之甲醯四氫葉酸或 400 mg/m^2 之(*l+d*)外消旋形式之甲醯四氫葉酸，及
- d. $2,400 \text{ mg/m}^2$ 之5-氟尿嘧啶。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中將 $60 \text{ mg/m}^2 \pm 5\%$ 之奧沙利鉑在該抗瘤療法期間每兩週一次投與該患者。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中將 $85 \text{ mg/m}^2 \pm 5\%$ 之奧沙利鉑在該抗瘤療法期間每兩週一次投與該患者。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中將提供相當於 $50 \text{ mg/m}^2 \pm 5\%$ 之伊立替康游離鹼之劑量之微脂體伊立替康，及 $60 \text{ mg/m}^2 \pm 5\%$ 之奧沙利鉑在該抗瘤療法期間每兩週一次投與該患者。

【請求項5】

如請求項1之用途，其中將提供相當於 $50 \text{ mg/m}^2 \pm 5\%$ 之伊立替康游

離鹼之劑量之微脂體伊立替康，及 $85 \text{ mg/m}^2 \pm 5\%$ 之奧沙利鉑在該抗瘤療法期間每兩週一次投與該患者。

【請求項6】

如請求項1之用途，其中在完成每次投與該微脂體伊立替康之後2小時，開始該每次投與奧沙利鉑。

【請求項7】

如請求項1之用途，其中該5-氟尿嘧啶係作為輸注液連續投與46小時。

【請求項8】

如請求項1之用途，其中該甲醯四氫葉酸係在即將投與該5-氟尿嘧啶之前投與。

【請求項9】

如請求項1之用途，其中該微脂體伊立替康、奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸係在28天治療週期之第1天及第15天投與。

【請求項10】

如請求項1之用途，其中該微脂體伊立替康係作為輸注液總計連續投與約90分鐘。

【請求項11】

如請求項1之用途，其中投與該微脂體伊立替康，隨後投與該奧沙利鉑，隨後投與該甲醯四氫葉酸，隨後投與5-氟尿嘧啶。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之用途，其中該微脂體伊立替康包含囊封於微脂體中之伊立替康蔗糖八硫酸酯。

【請求項13】

如請求項12之用途，其中該微脂體伊立替康包含伊立替康蔗糖八硫酸酯、磷脂酰膽鹼、膽固醇及大約每200個磷脂分子一個聚乙二醇(PEG)分子之量的聚乙二醇衍生之磷脂酰基-乙醇胺。

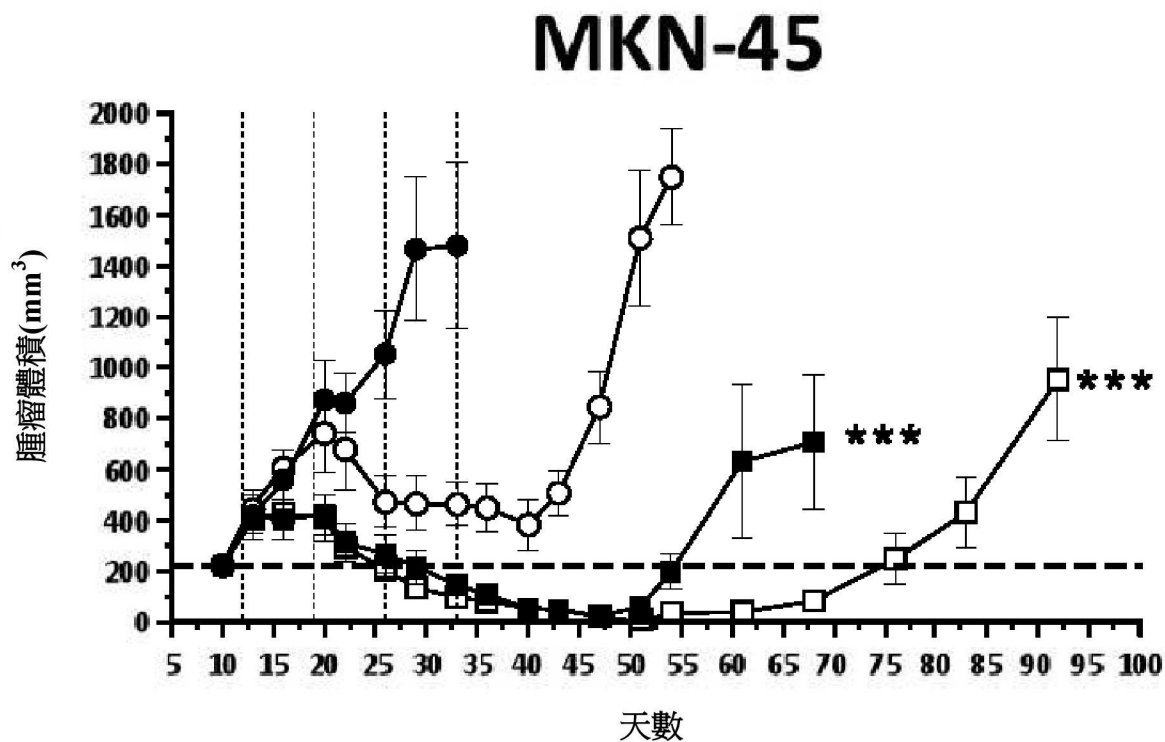
【請求項14】

如請求項13之用途，其中該微脂體伊立替康包含伊立替康蔗糖八硫酸酯、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)、膽固醇及N-(羧基甲氧基聚乙二醇-2000)-1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(MPEG-2000-DSPE)。

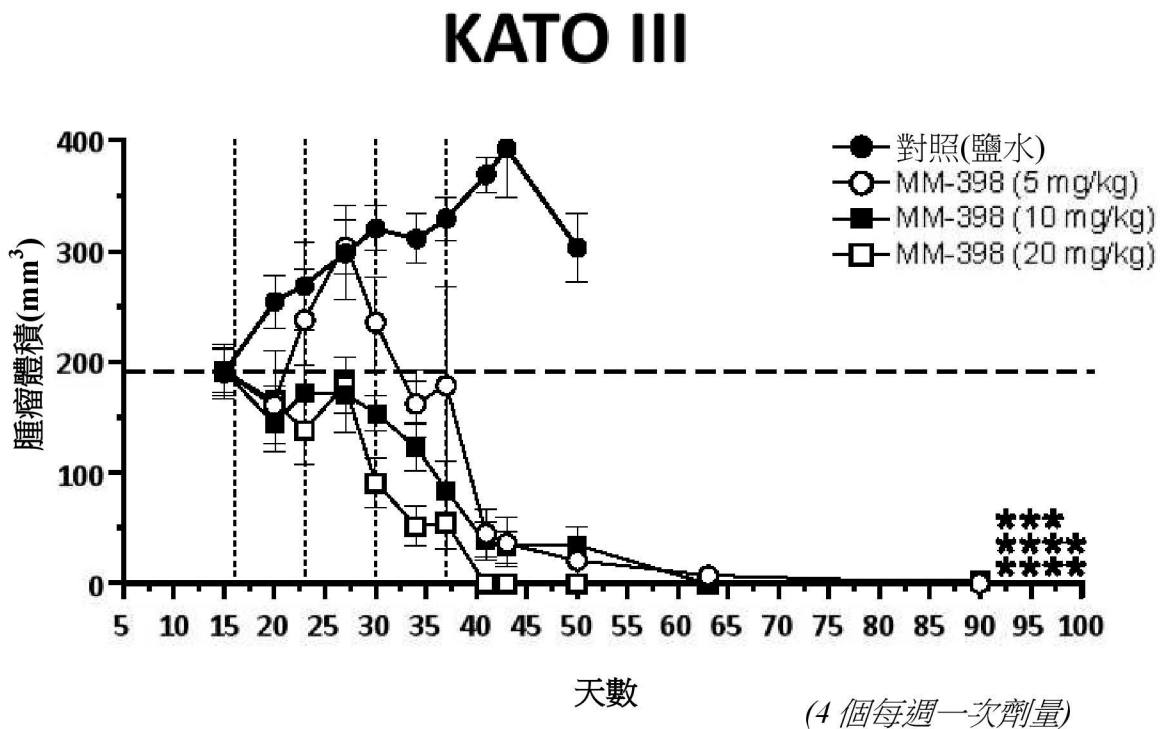
【請求項15】

如請求項14之用途，其中該微脂體伊立替康、奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶及甲酰四氫葉酸係在28天治療週期之第1天及第15天投與；該微脂體伊立替康之每次投與係在該甲酰四氫葉酸之前投與；該甲酰四氫葉酸係在每次即將投與該5-氟尿嘧啶之前投與，且每次投與之5-氟尿嘧啶係作為輸注液連續投與46小時。

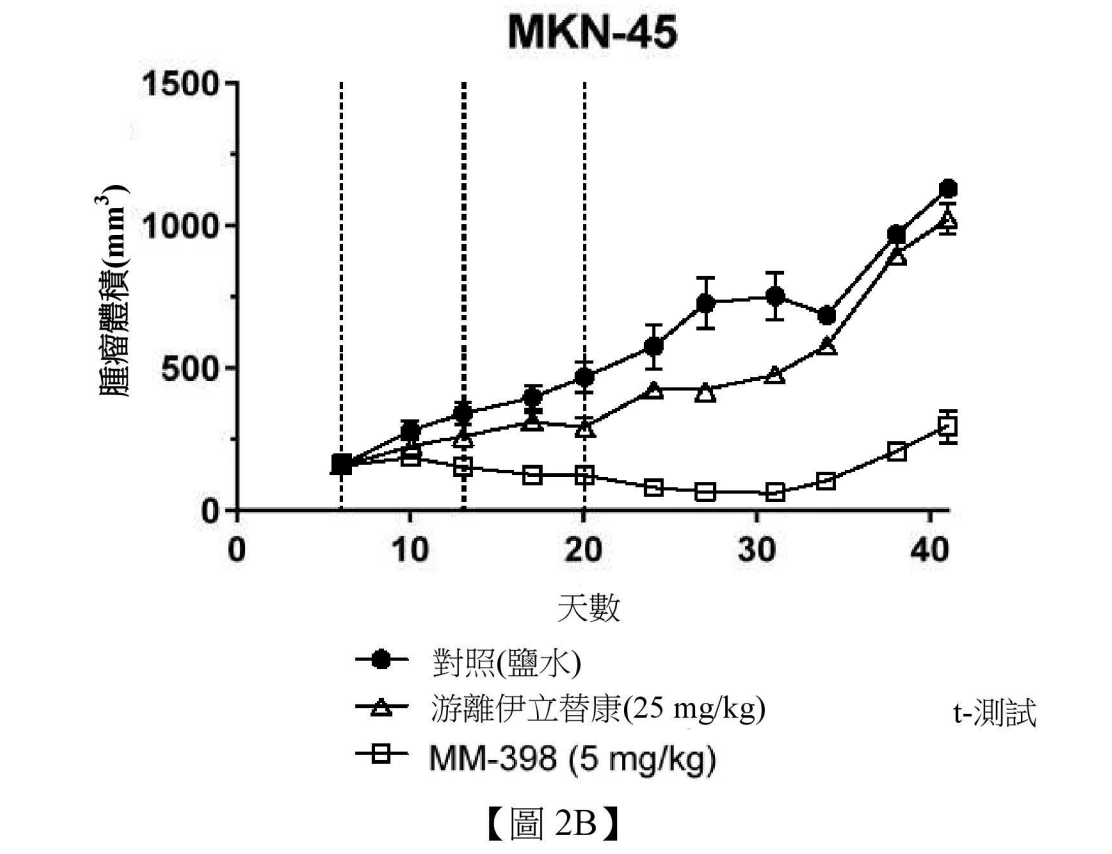
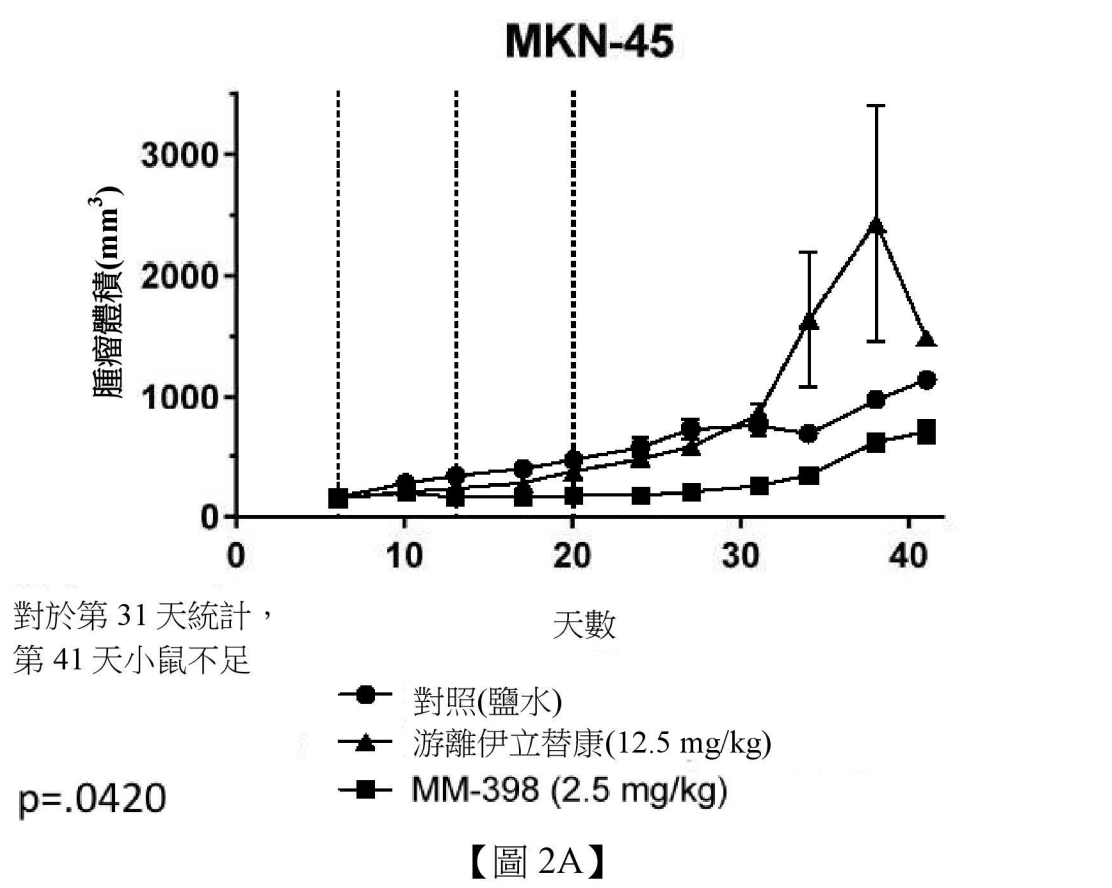
【發明圖式】

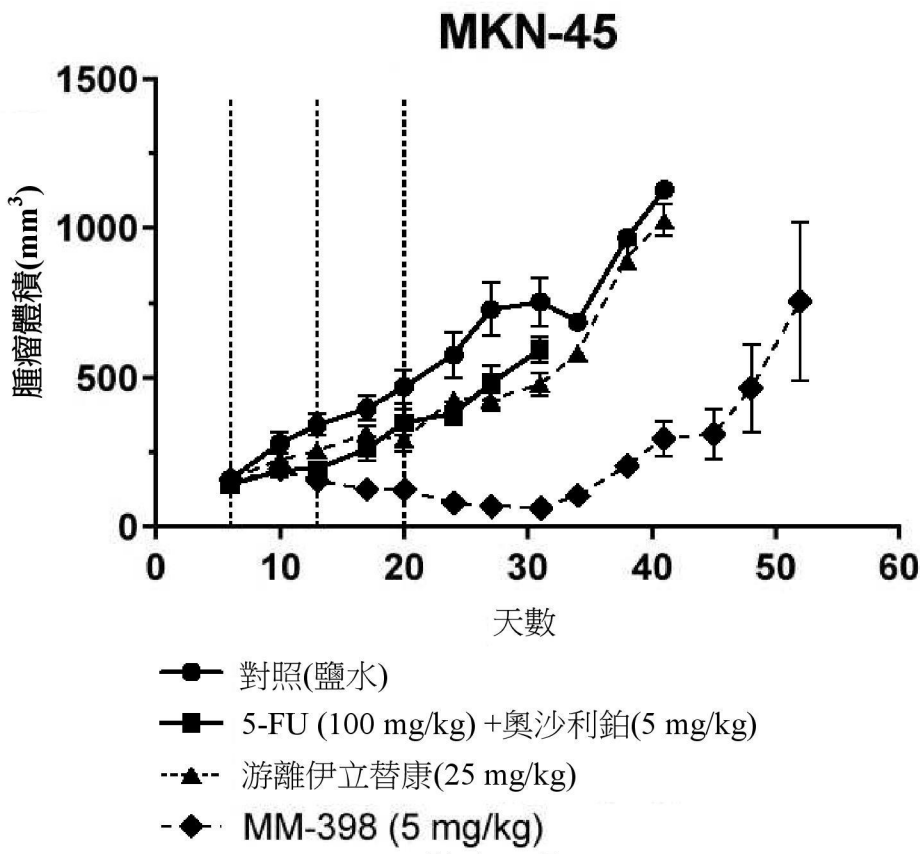


【圖 1A】

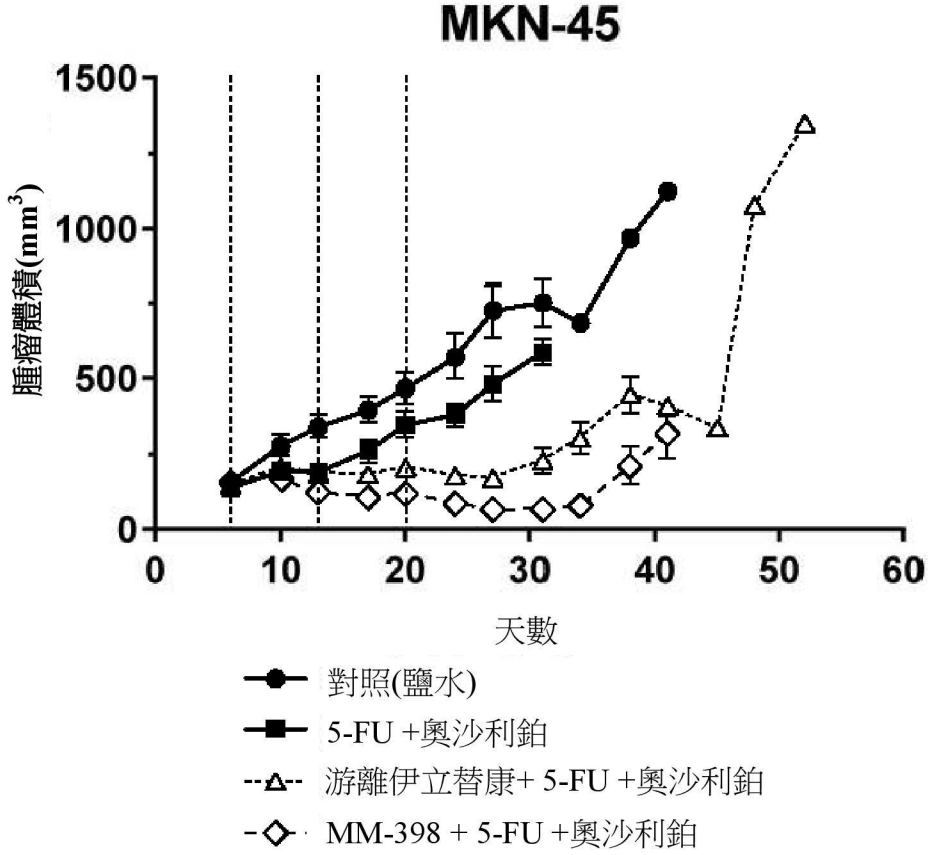


【圖 1B】

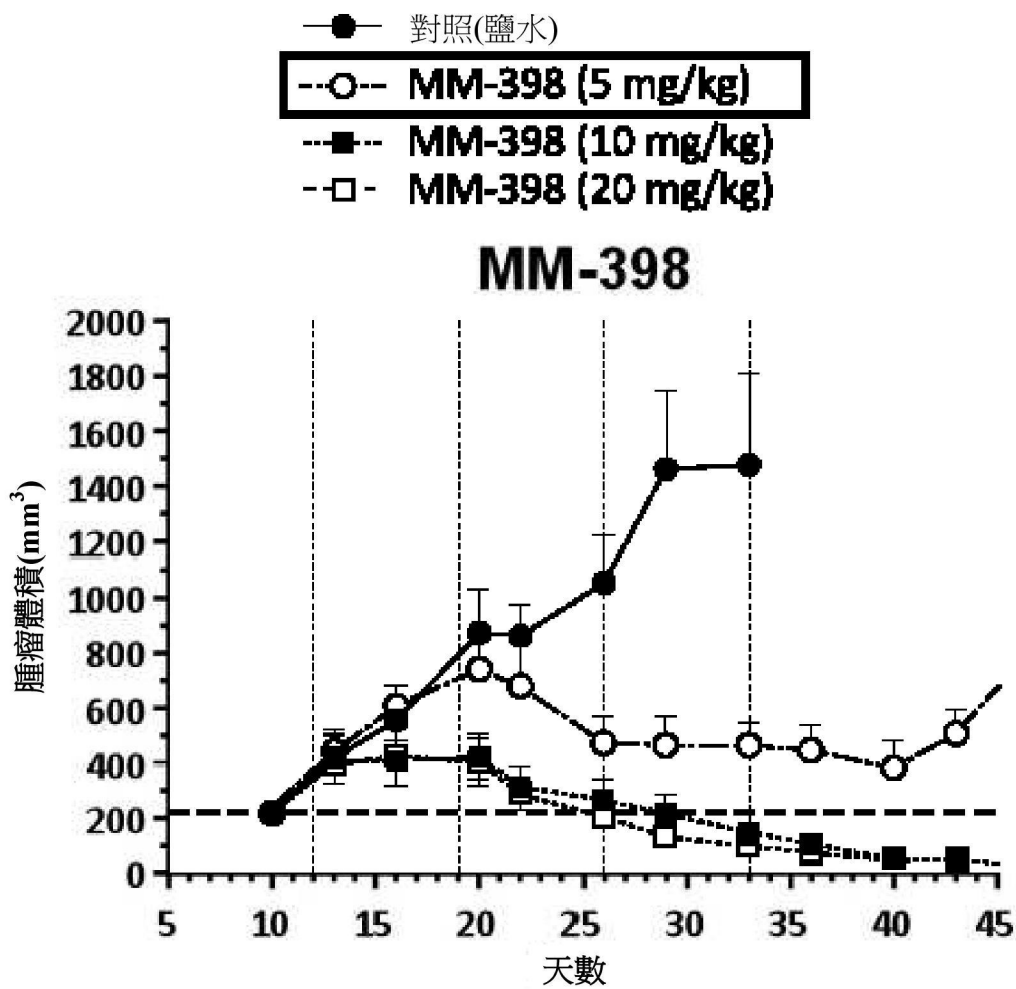




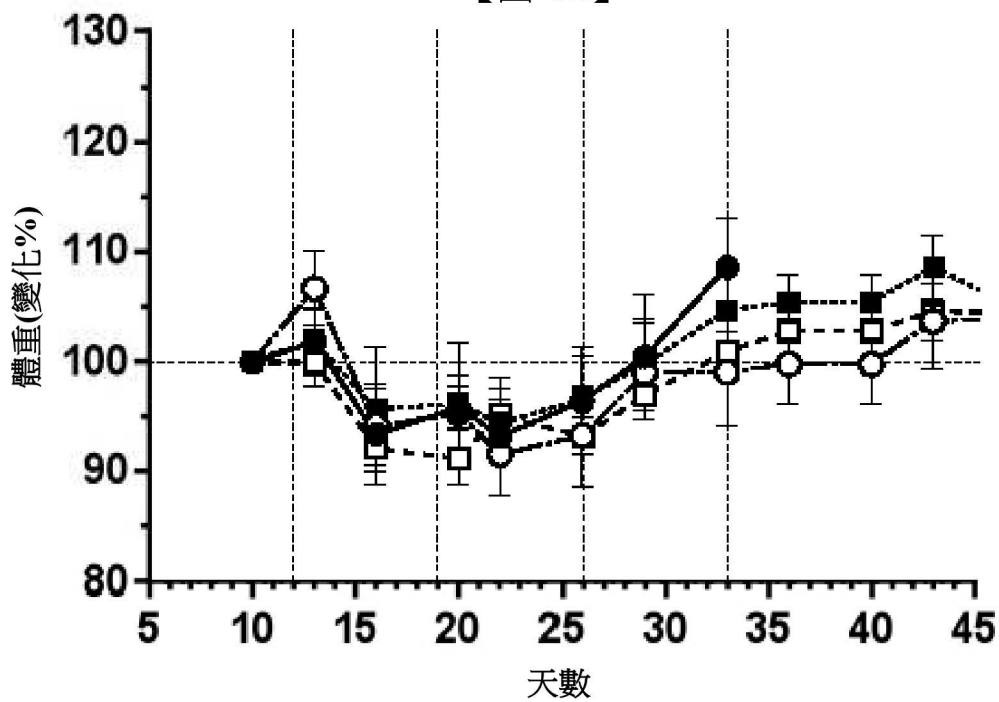
【圖 3A】



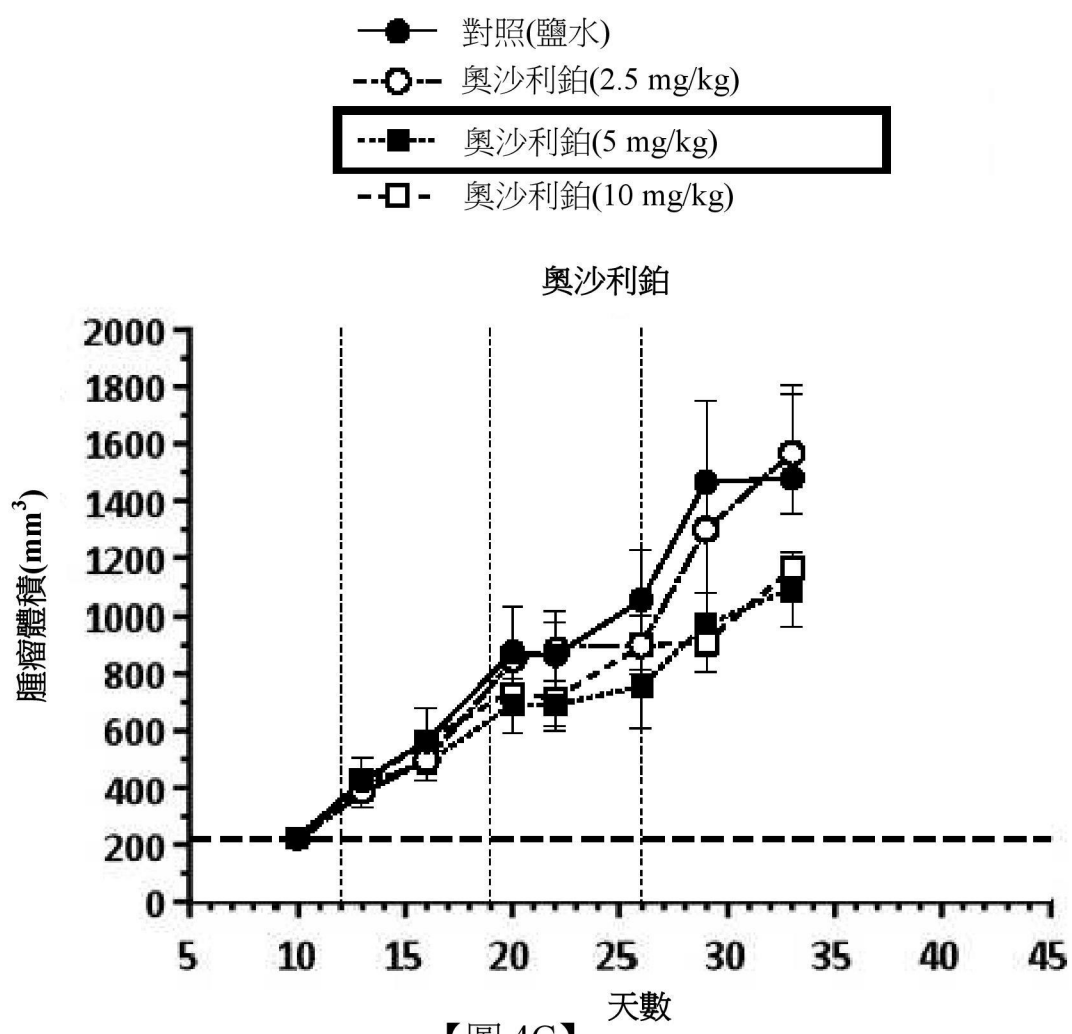
【圖 3B】



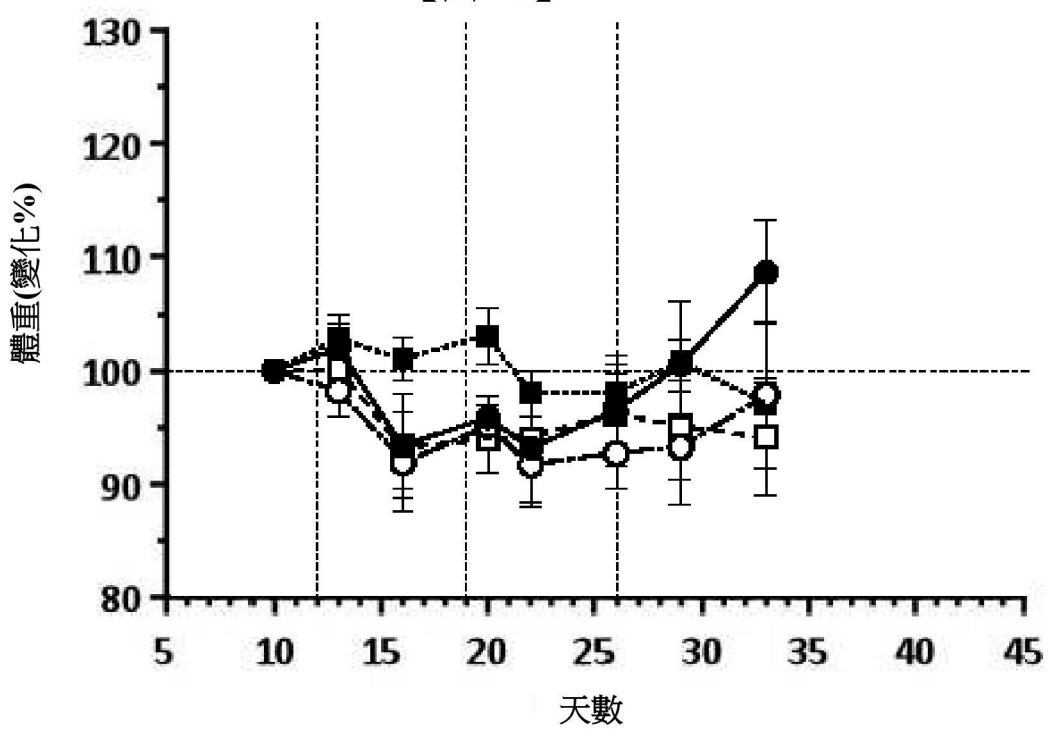
【圖 4A】



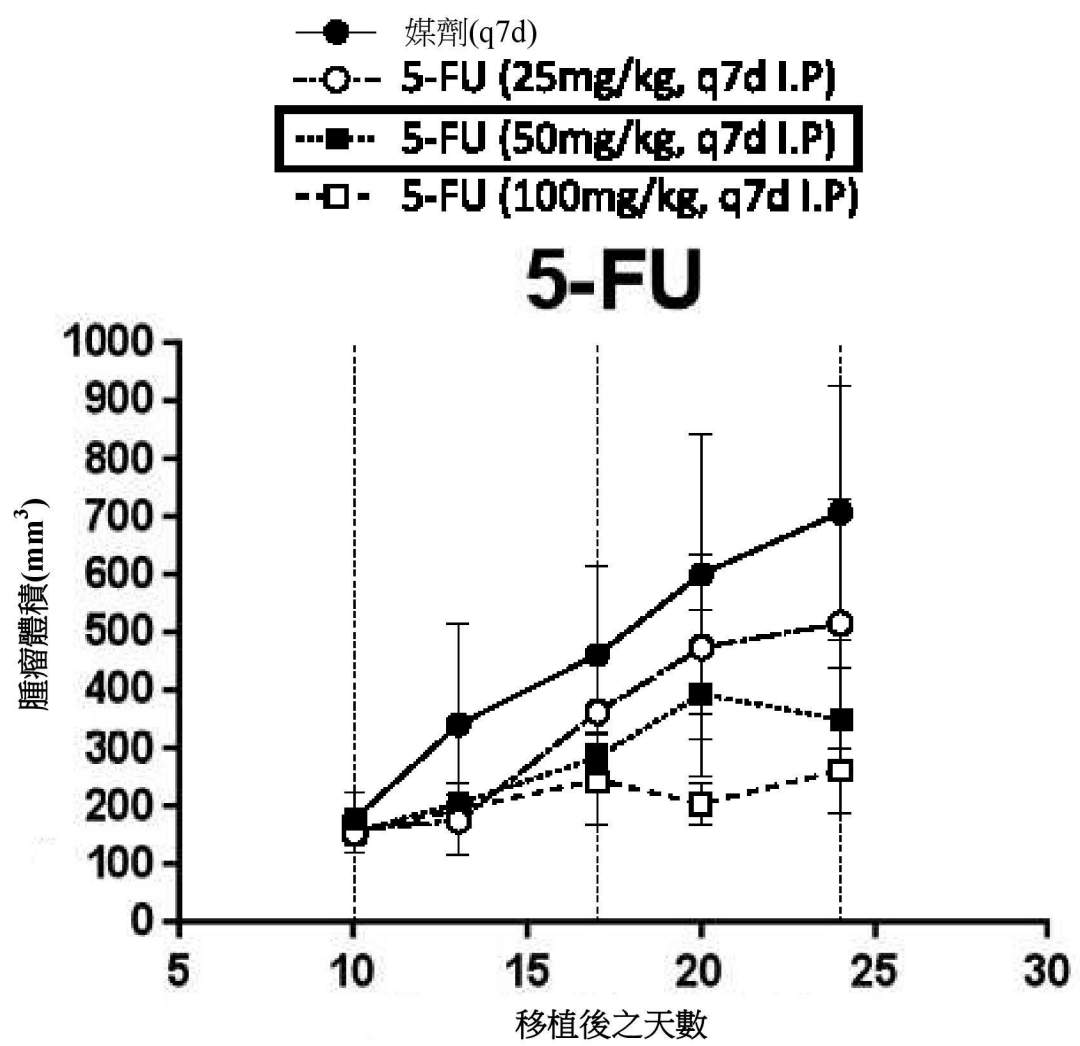
【圖 4B】



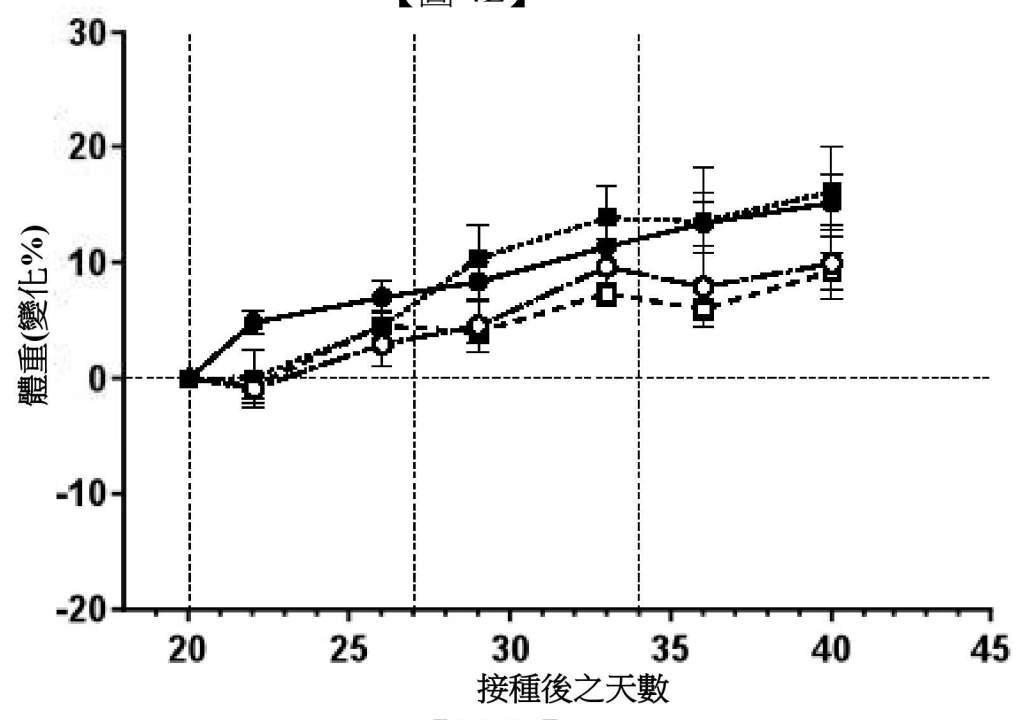
【圖 4C】



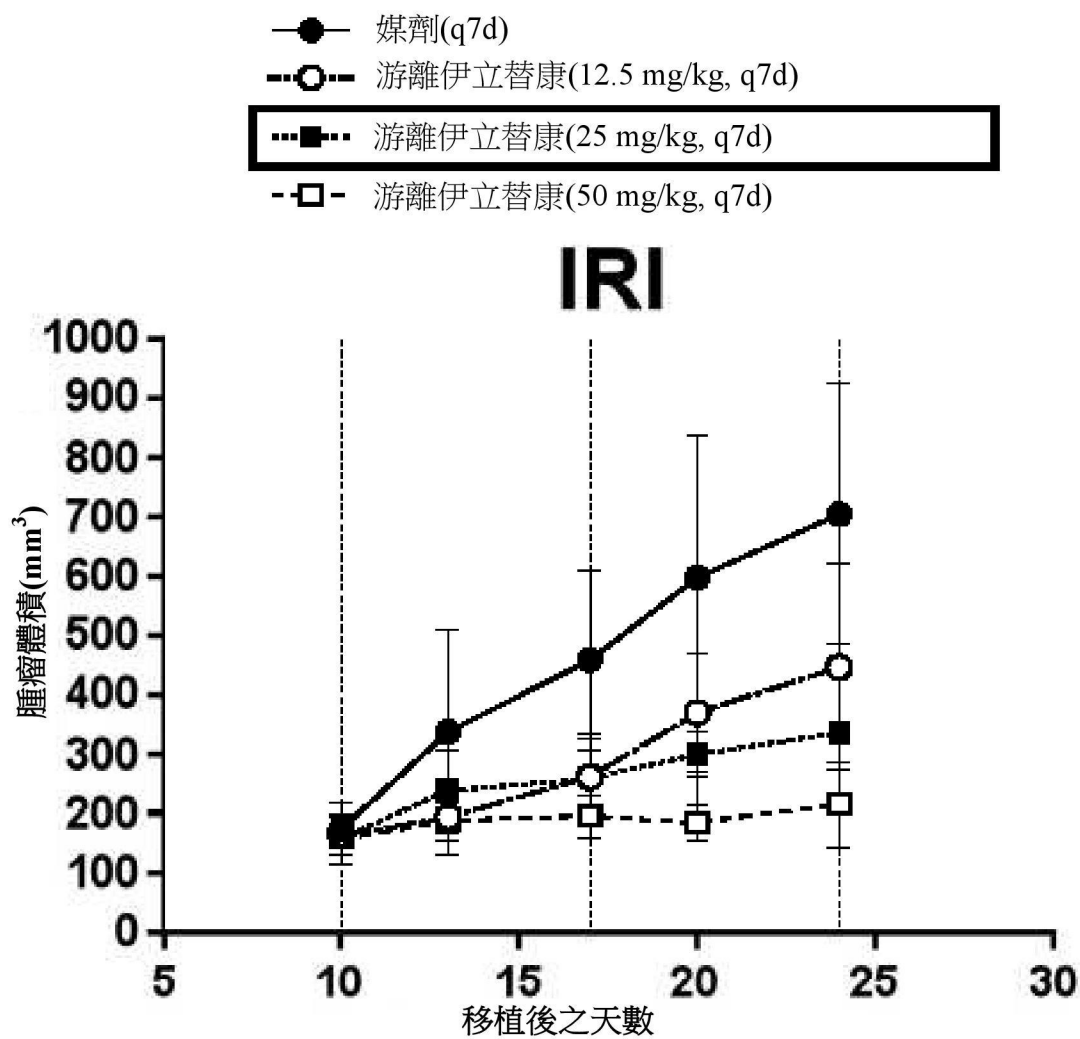
【圖 4D】



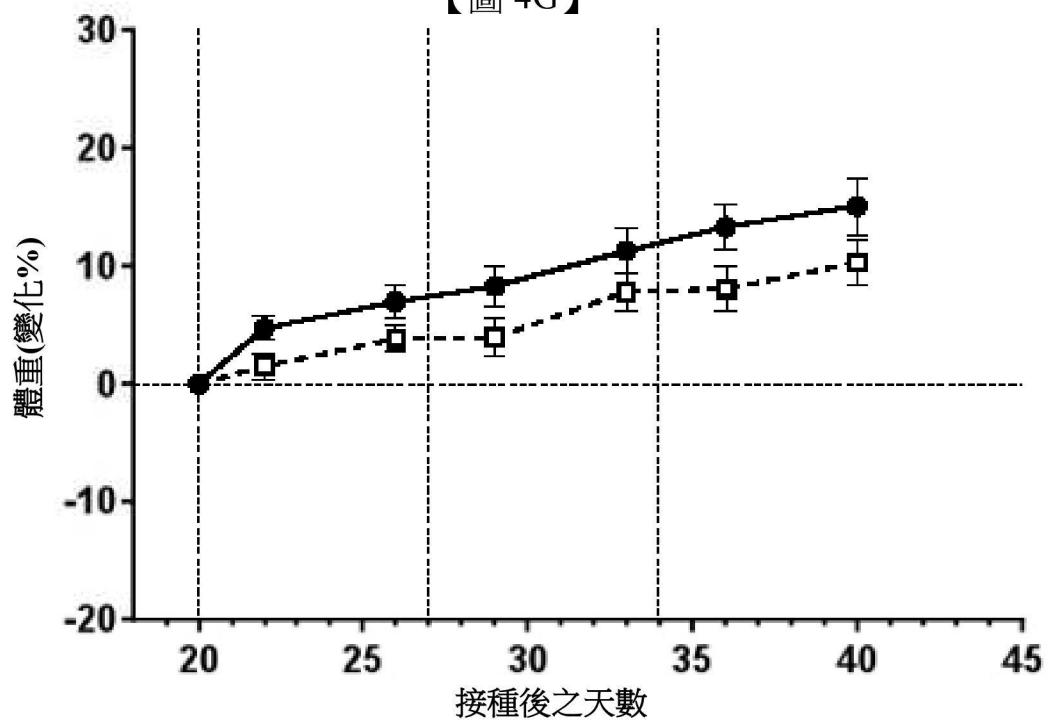
【圖 4E】



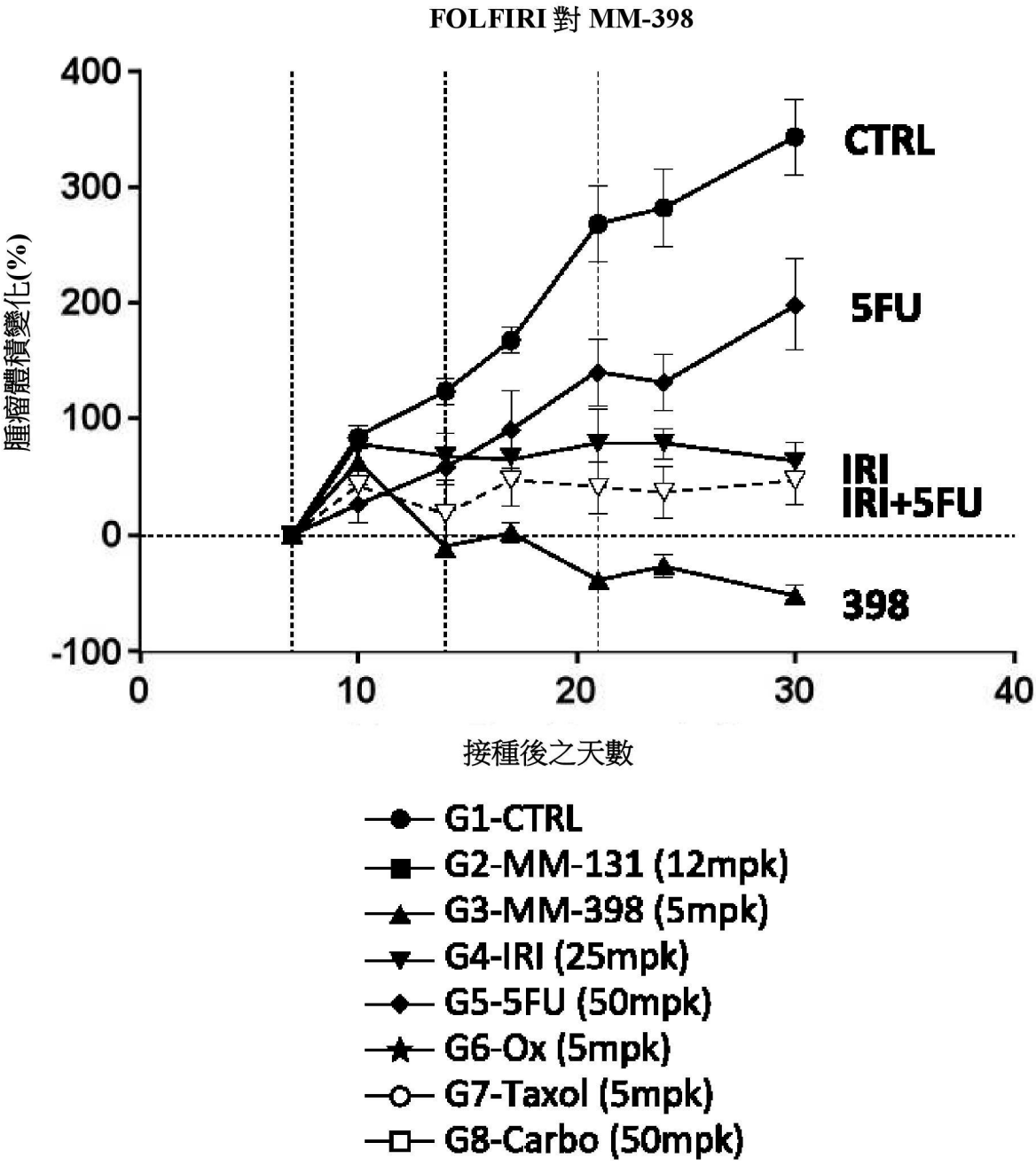
【圖 4F】



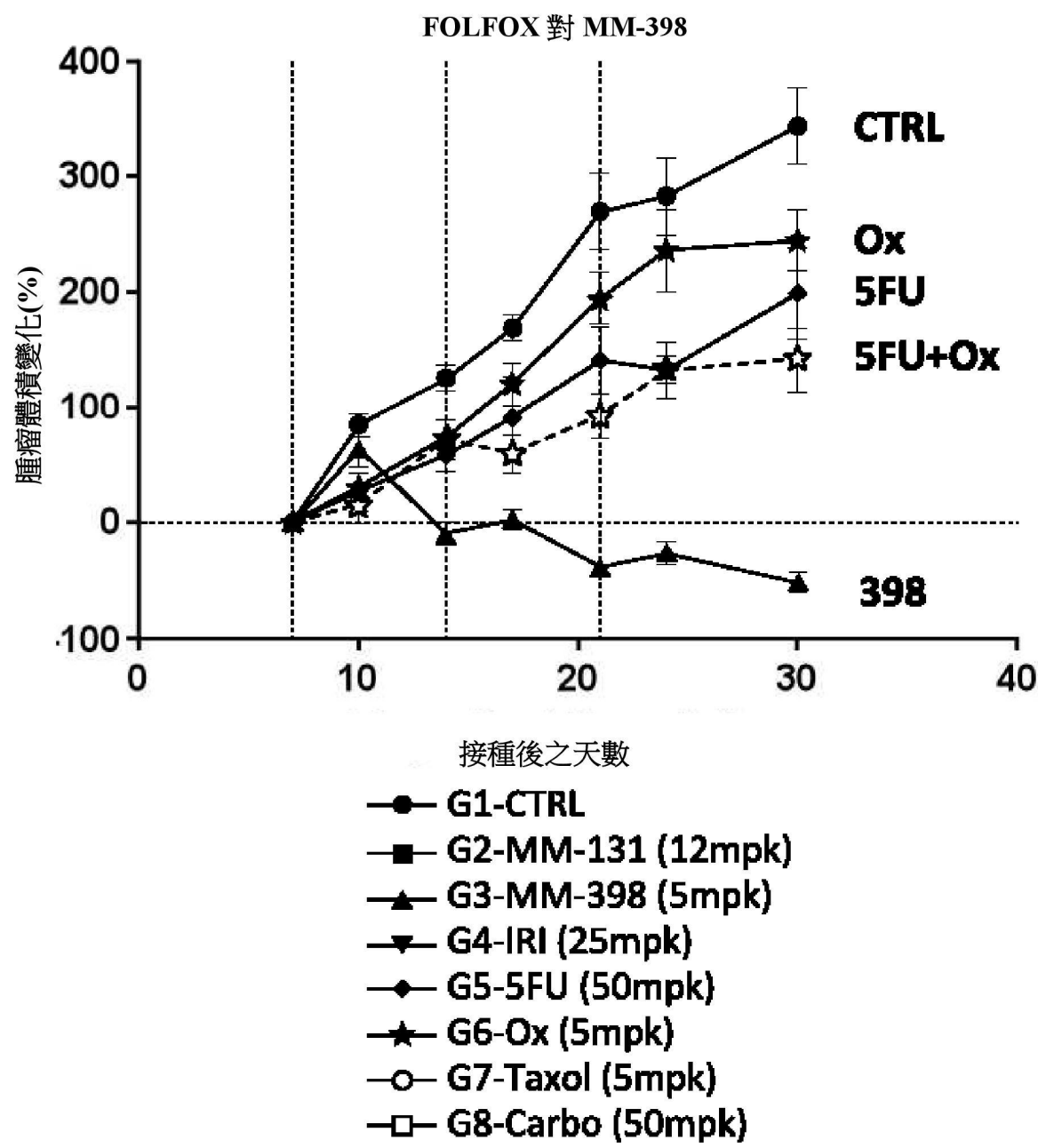
【圖 4G】



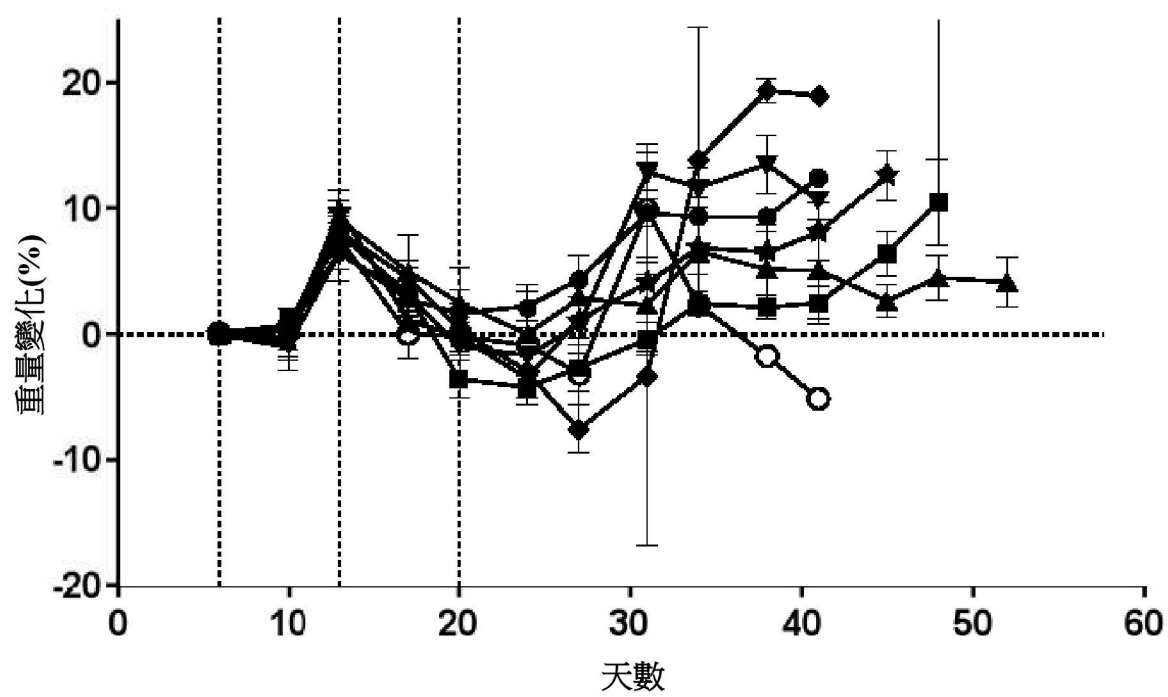
【圖 4H】



【圖 5A】

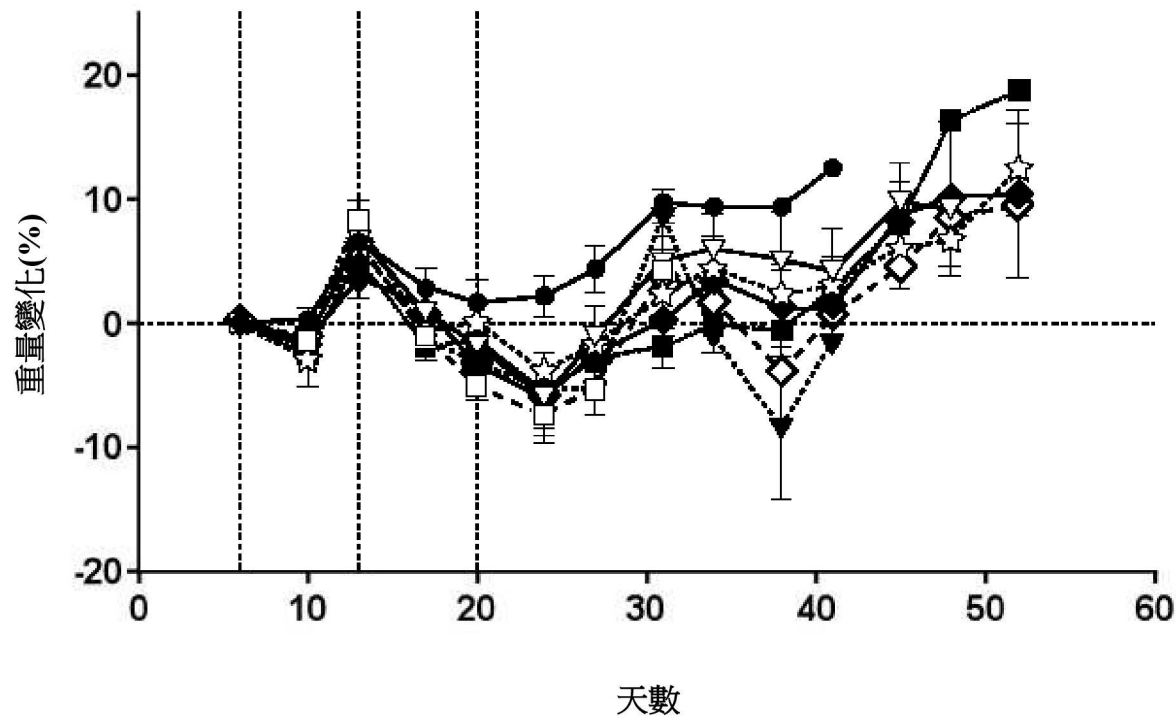


【圖 5B】



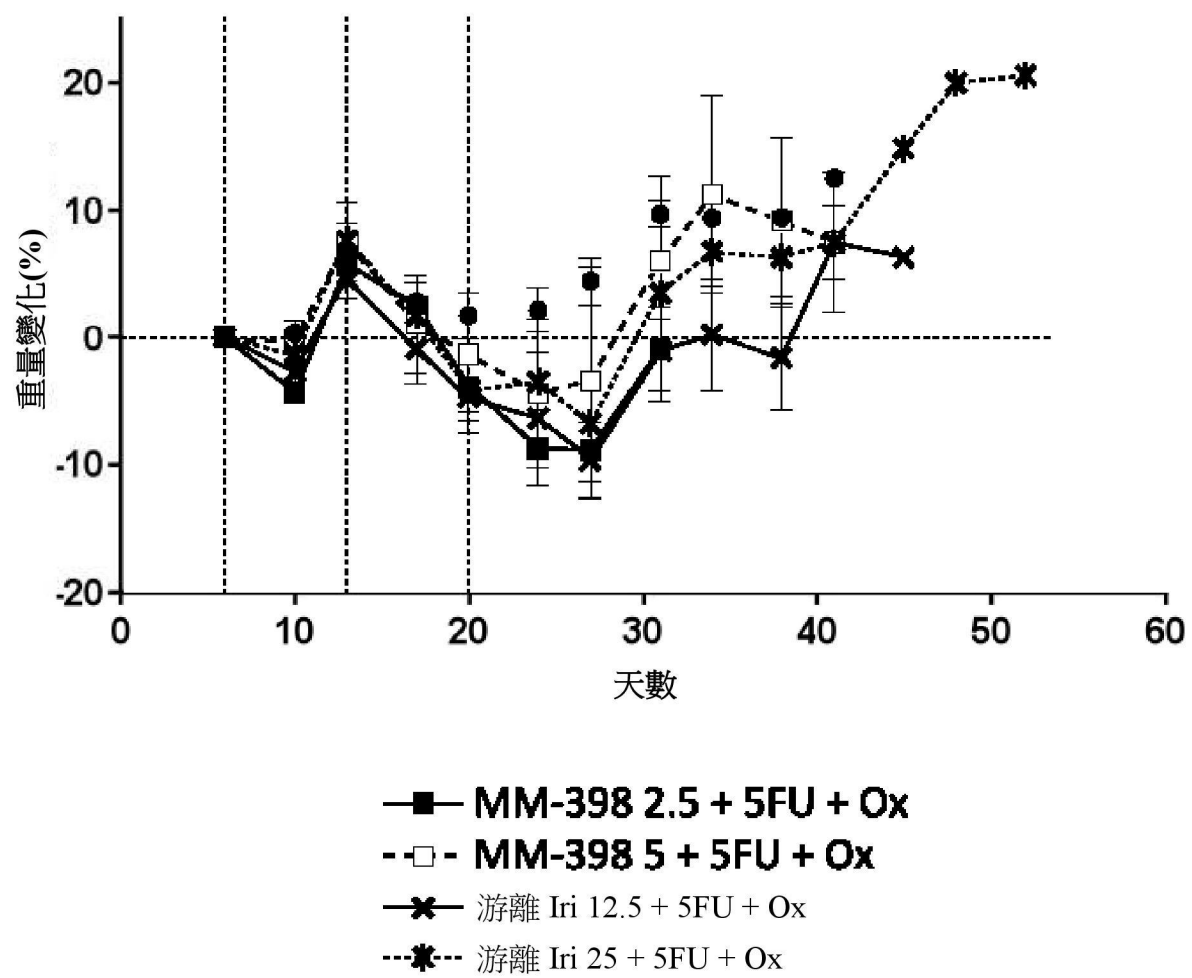
- MM-398 2.5
- ▲ MM-398 5
- ▼ 游离 Iri 12.5
- ◆ 游离 Iri 25
- ★ 5FU
- Ox

【圖 6A】

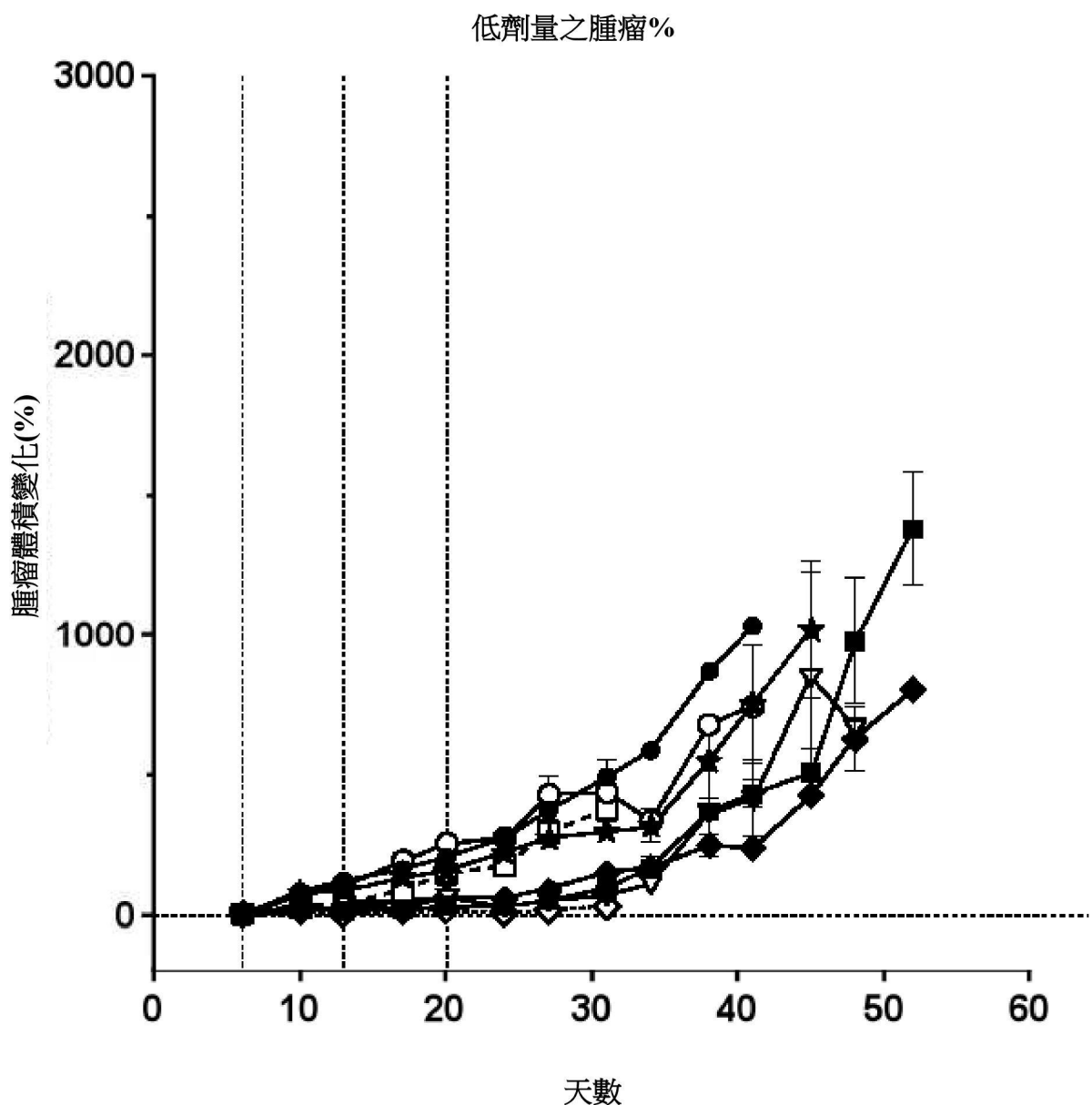


- □ - Ox + 5FU
- ▽ - MM-398 2.5 + 5FU
- ☆ - MM-398 5 + 5FU
- ▼ - 游离 Iri 12.5 + 5FU
- ■ - 游离 Iri 25 + 5FU
- ◆ - MM-398 2.5 + Ox
- ◇ - 游离 Iri 12.5 + Ox

【圖 6B】



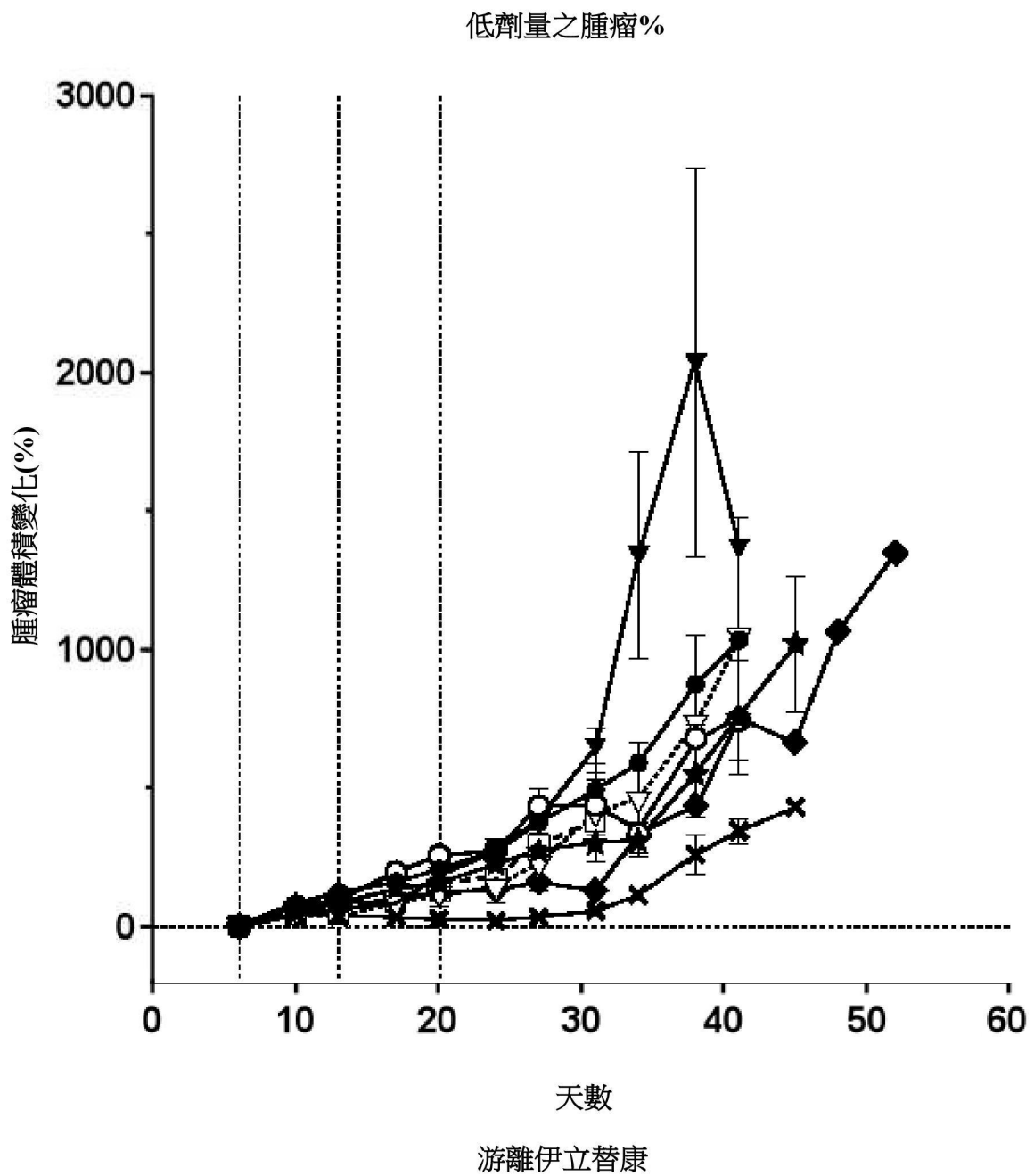
【圖 6C】



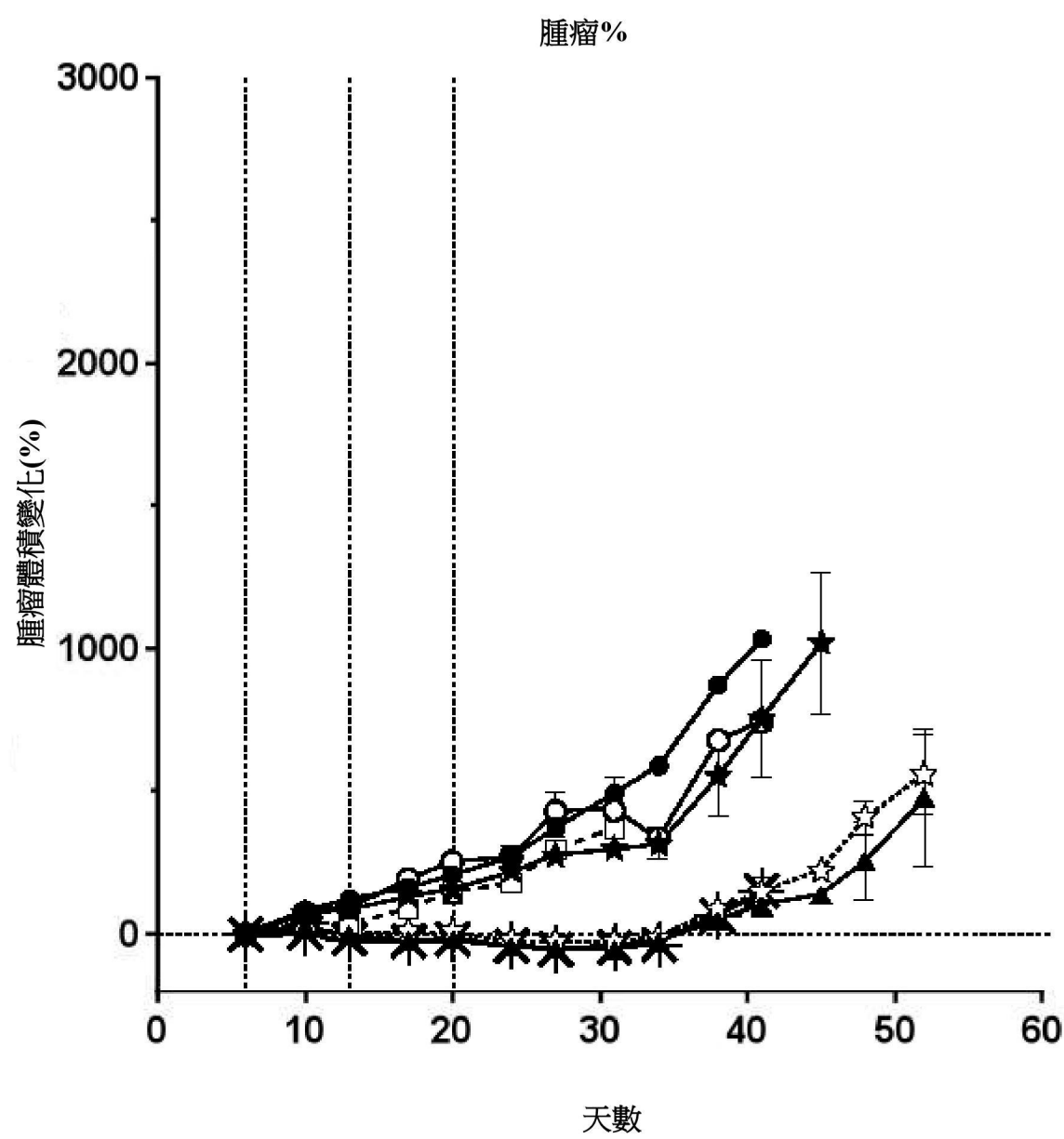
MM-398

- MM-398 2.5
- ★ 5FU
- Ox
- Ox + 5FU
- ▽ MM-398 2.5 + 5FU
- ◆ MM-398 2.5 + Ox
- ◇ MM-398 2.5 + 5FU + Ox

【圖 7A】



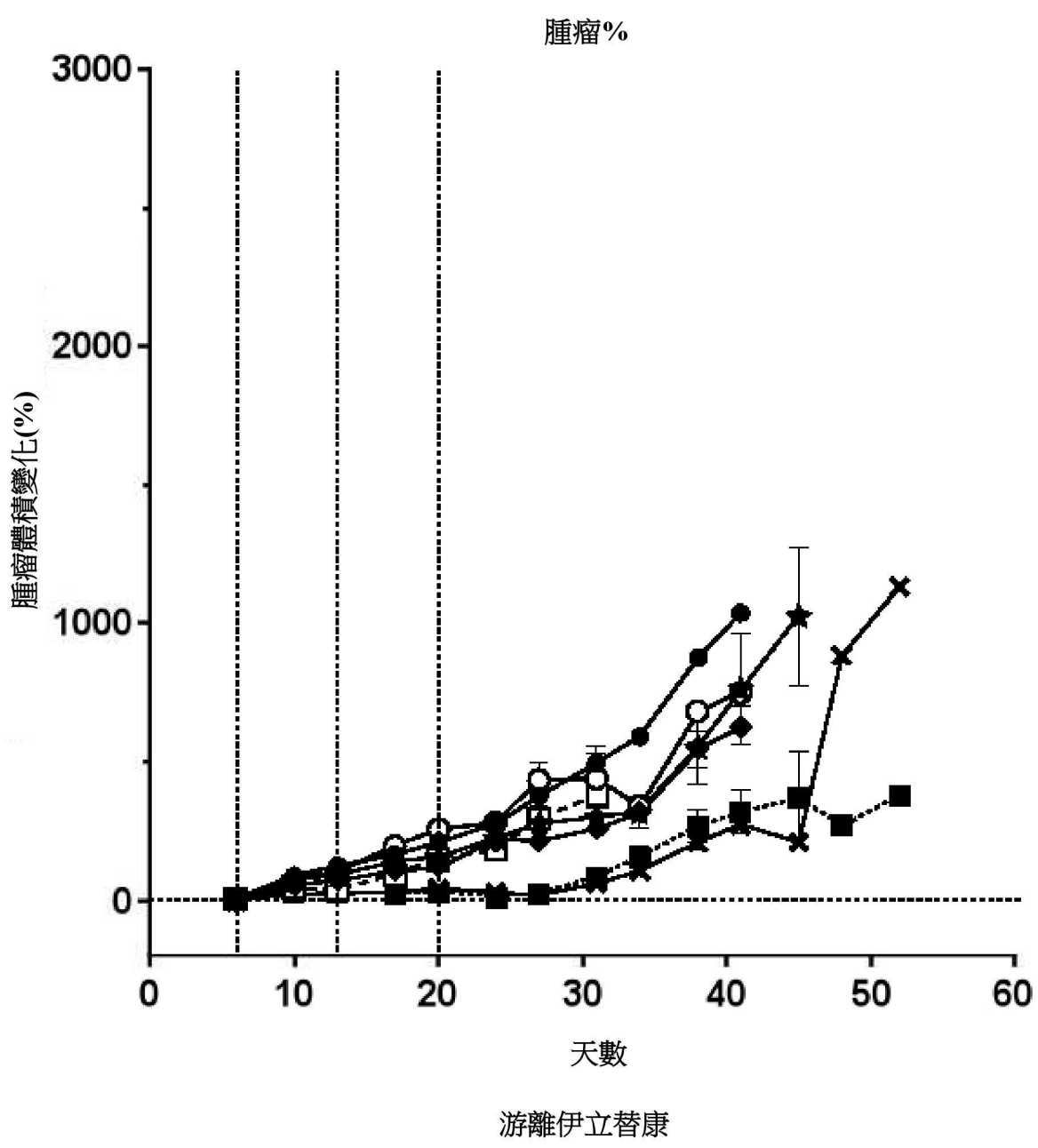
【圖 7B】



MM-398

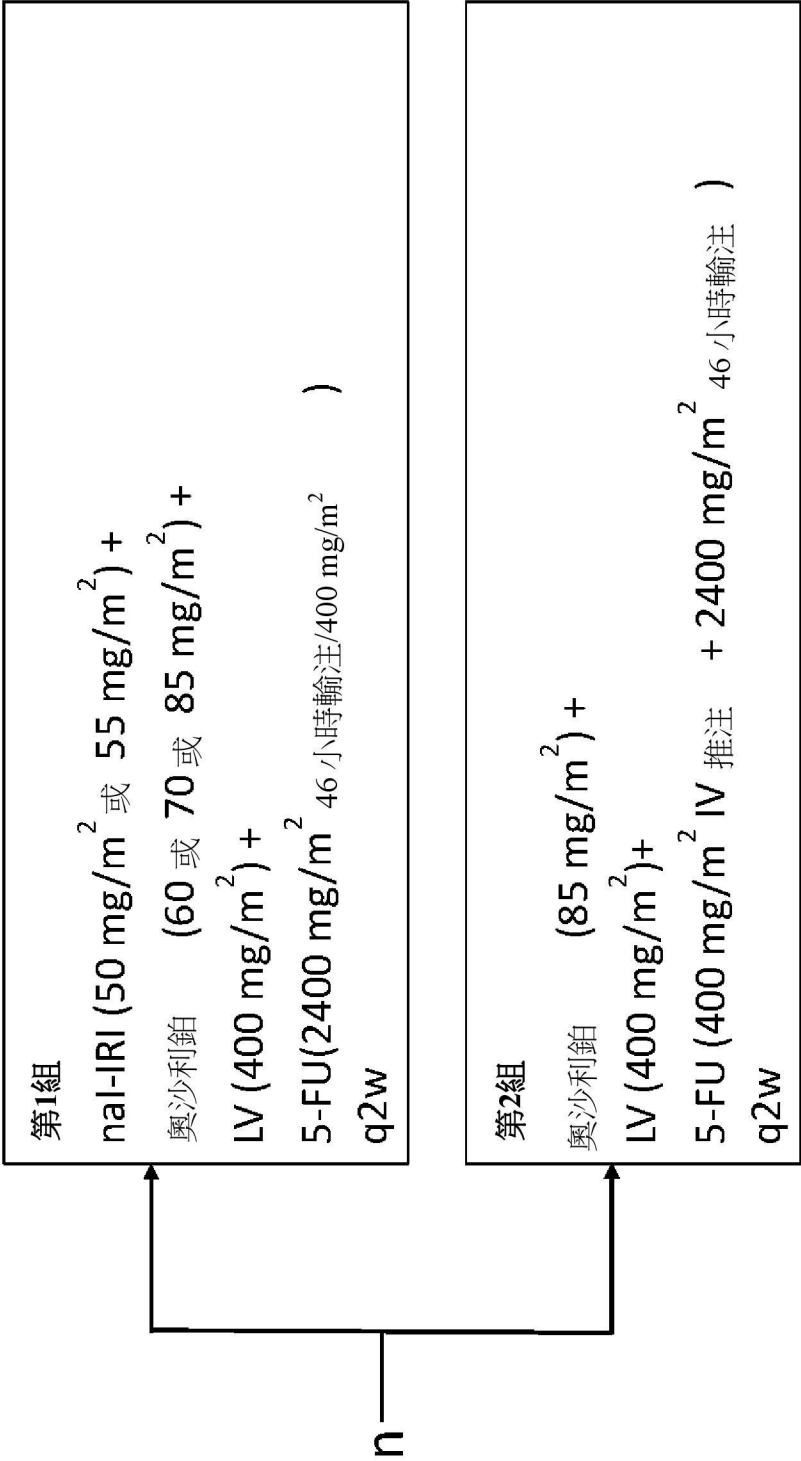
- ▲ MM-398 5
- ★ 5FU
- Ox
- Ox + 5FU
- ☆ MM-398 5 + 5FU
- ✱ MM-398 5 + 5FU + Ox

【圖 8A】

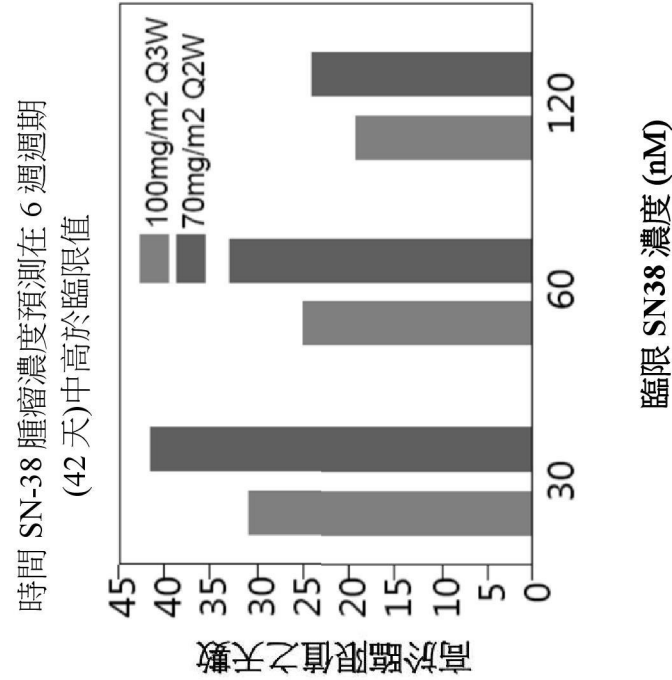


- ◆— 游離 Iri 25
- ★— 5FU
- Ox
- Ox + 5FU
- 游離 Iri 25 + 5FU
- ✕— 游離 Iri 25 + 5FU + Ox

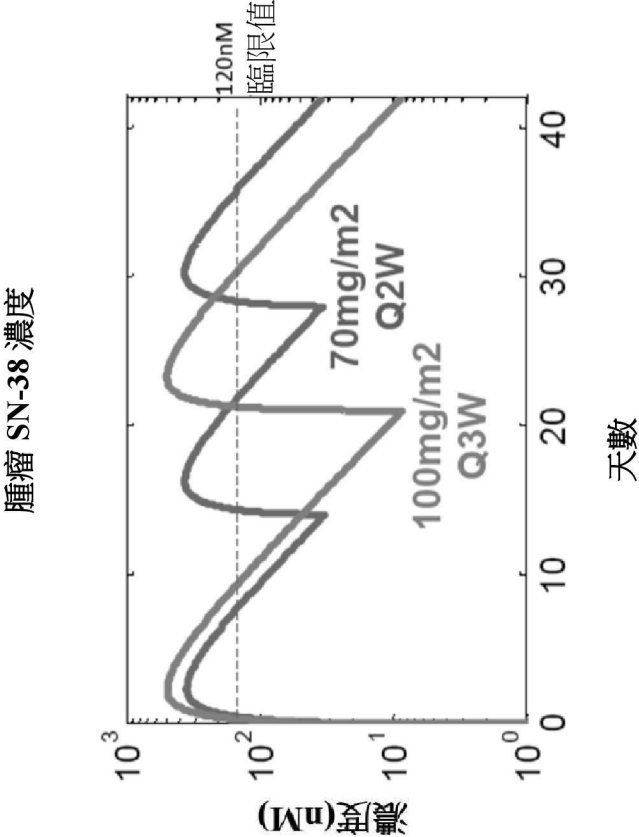
【圖 8B】



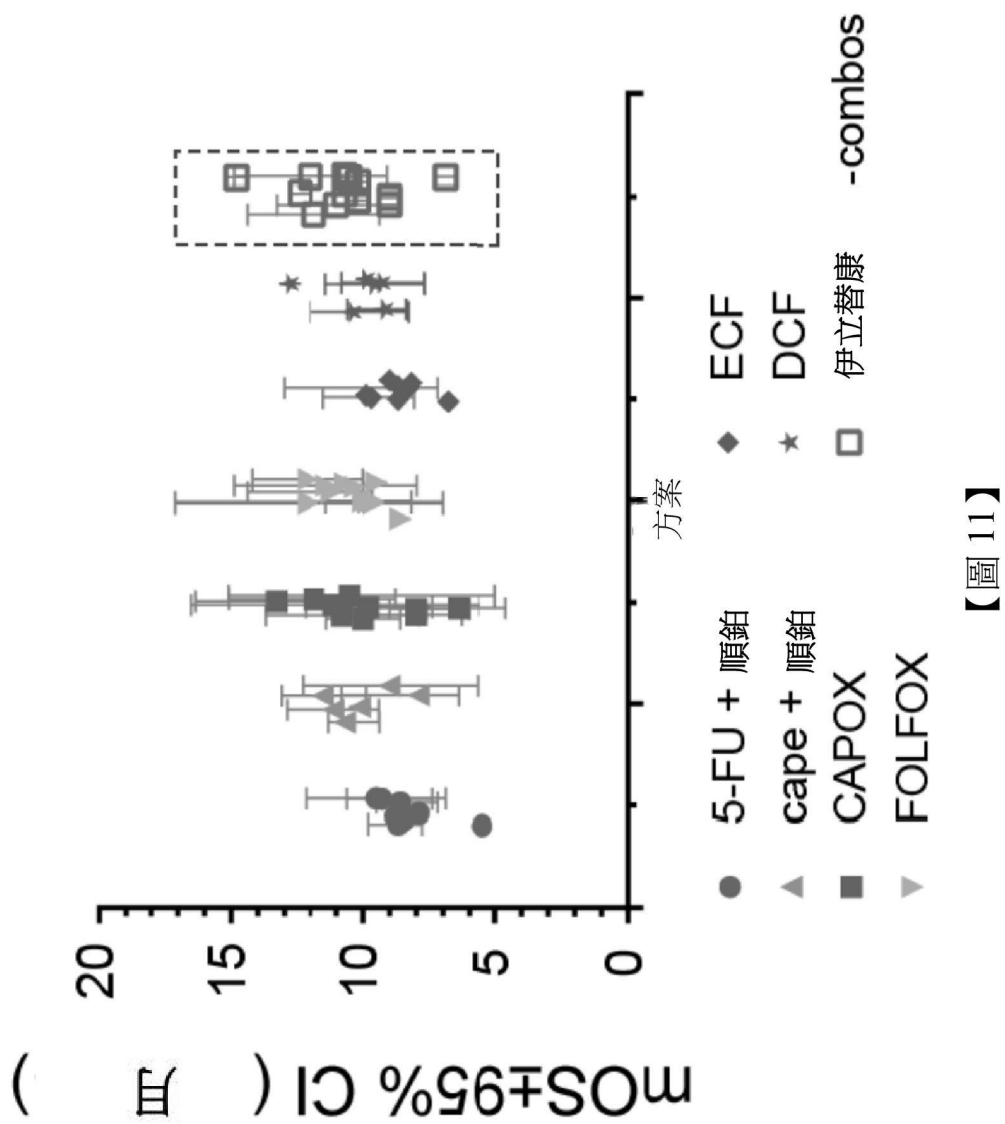
【圖 9】



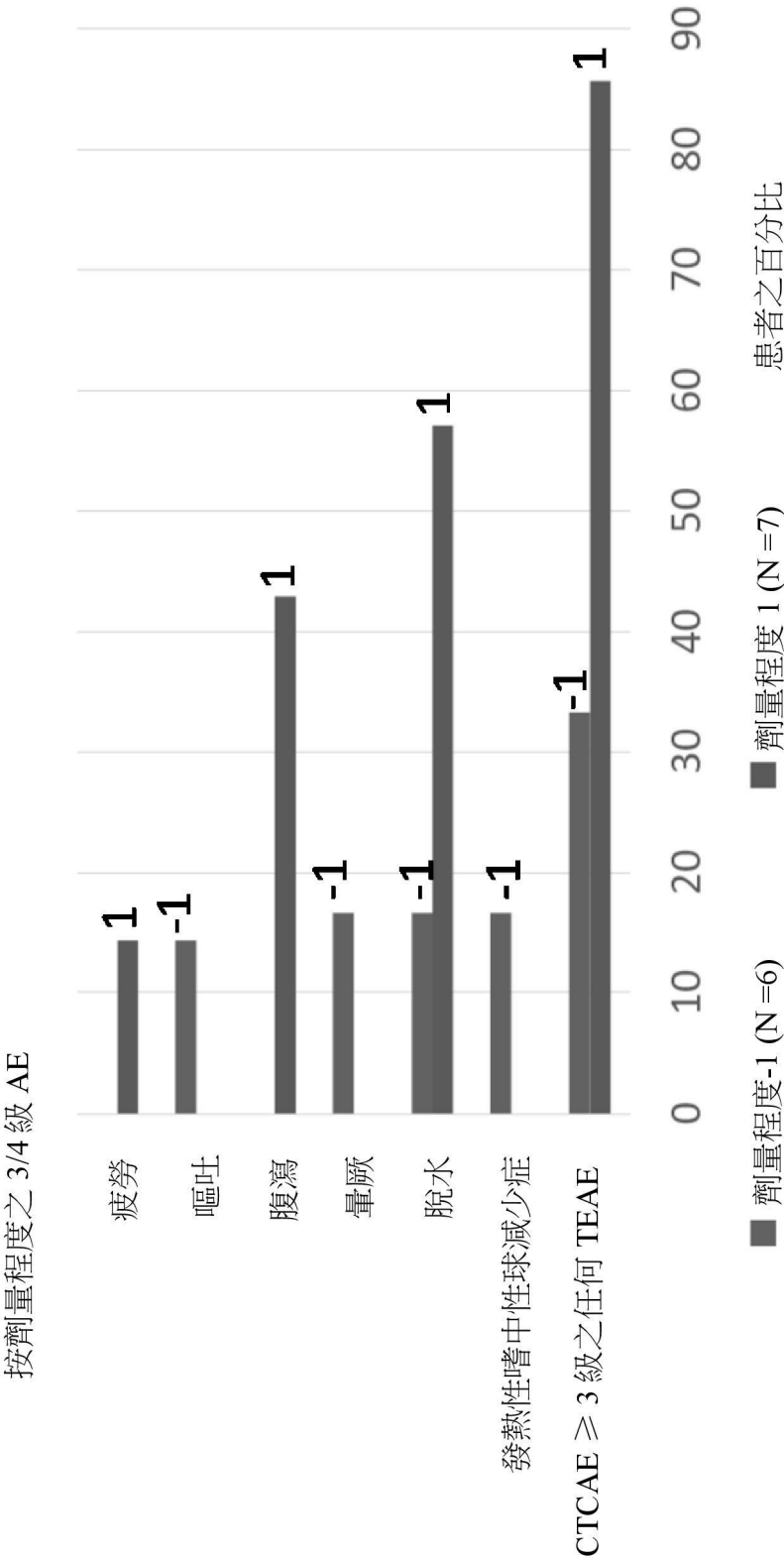
【圖 10B】



【圖 10A】



【圖 11】

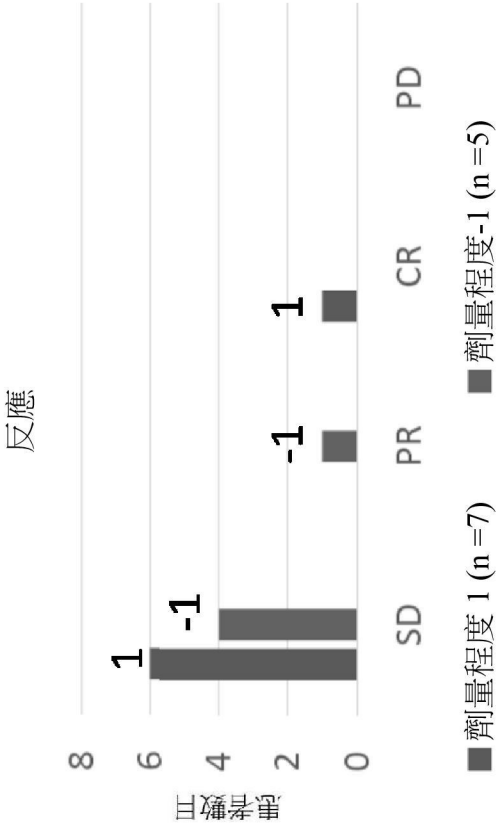


【圖 12】

患者處置

- 劑量程度-1 中之所有患者仍在治療

治療終止之原因	劑量程度 1 (N =7)	劑量程度-1 (N =6)
總中斷	7	0
研究者決定	2	0
AE	1	0
症狀惡化	1	0
pCR	1	0



【圖 13】

主要系統器官分類	劑量程度-1	劑量程度 1	總計
優先項	(N=6)	(N=7)	(N=13)
具有 CTCAE ≥3 級之任何 TEAE 之個體	2 (33.3)	6 (85.7)	8 (61.5)
血液及淋巴系統病症	1 (16.7)	0	1 (7.7)
發熱性嗜中性球減少症	1 (16.7)	0	1 (7.7)
代謝及營養病症	1 (16.7)	5 (71.4)	6 (46.2)
脫水	1 (16.7)	4 (57.1)	5 (38.5)
食慾下降	0	2 (28.6)	2 (15.4)
低鉀血症	0	2 (28.6)	2 (15.4)
低白蛋白血症	0	1 (14.3)	1 (7.7)
神經系統病症	1 (16.7)	0	1 (7.7)
暈厥	1 (16.7)	0	1 (7.7)
胃腸道病症	0	4 (57.1)	4 (30.8)
腹瀉	0	3 (42.9)	3 (23.1)
腸炎	0	1 (14.3)	1 (7.7)
大便失禁	0	1 (14.3)	1 (7.7)
大腸阻塞	0	1 (14.3)	1 (7.7)
嘔吐	0	1 (14.3)	1 (7.7)
一般性病症及投與位點病狀	0	1 (14.3)	1 (7.7)
疲勞	0	1 (14.3)	1 (7.7)
傳染及感染	0	2 (28.6)	2 (15.4)
假膜性結腸炎	0	1 (14.3)	1 (7.7)
中性球減少性敗血症	0	1 (14.3)	1 (7.7)
肺炎	0	1 (14.3)	1 (7.7)
血管病症	0	1 (14.3)	1 (7.7)
起立性低血壓	0	1 (14.3)	1 (7.7)
未編碼 SOC	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (23.1)
未編碼：上 GI 出血	1 (16.7)	0	1 (7.7)
未編碼：高血壓	0	1 (14.3)	1 (7.7)
小腸水腫	0	1 (14.3)	1 (7.7)

【圖 14】