



(21)申請案號：109134982

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 19 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/282 (2006.01)**A61K31/4745 (2006.01)**A61K31/513 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61K9/127 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/08/21 美國

62/208,209

2015/09/10 美國

62/216,736

2015/12/30 美國

62/273,244

2016/01/21 美國

62/281,473

2016/03/02 美國

62/302,341

2016/04/15 美國

62/323,245

2016/05/31 美國

62/343,313

(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：貝伊維 依里爾 BAYEVER, ELIEL (US)；布蘭奇提 莎拉 F BLANCHETTE, SARAH F. (US)；菲茲格拉德 強納森 波西爾 FITZGERALD, JONATHAN BASIL (AU)；加地 丹尼爾 F GADDY, DANIEL F. (US)；漢吉克思 巴特 S HENDRIKS, BART S. (US)；卡拉 艾希許 KALRA, ASHISH (IN)；李 鎧寧 LEE, HELEN (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：12 共 98 頁

(54)名稱

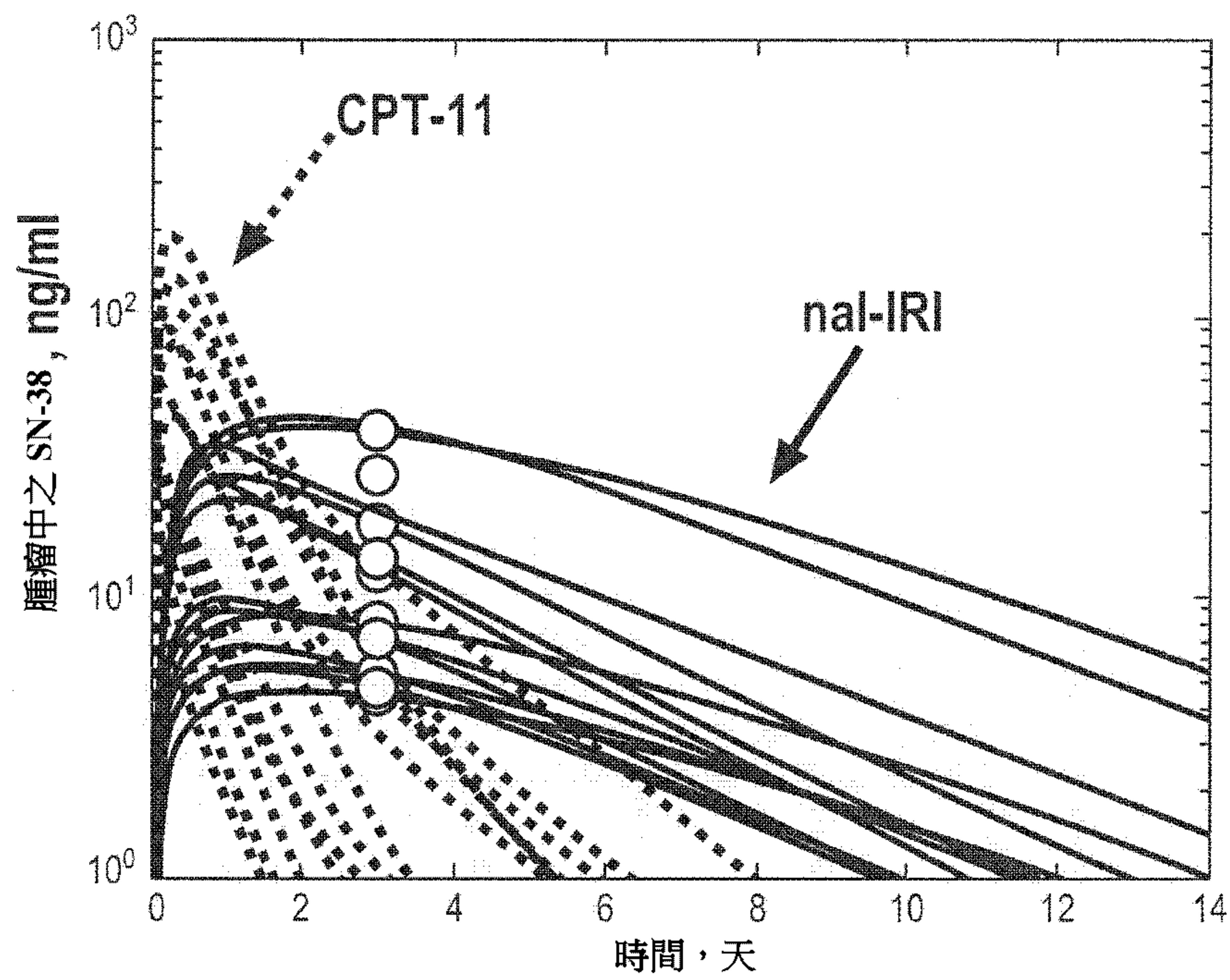
使用包含微脂伊立替康(IRINOTECAN)及奧沙利鉑(OXALIPLATIN)之組合療法治療轉移性胰臟癌的方法

(57)摘要

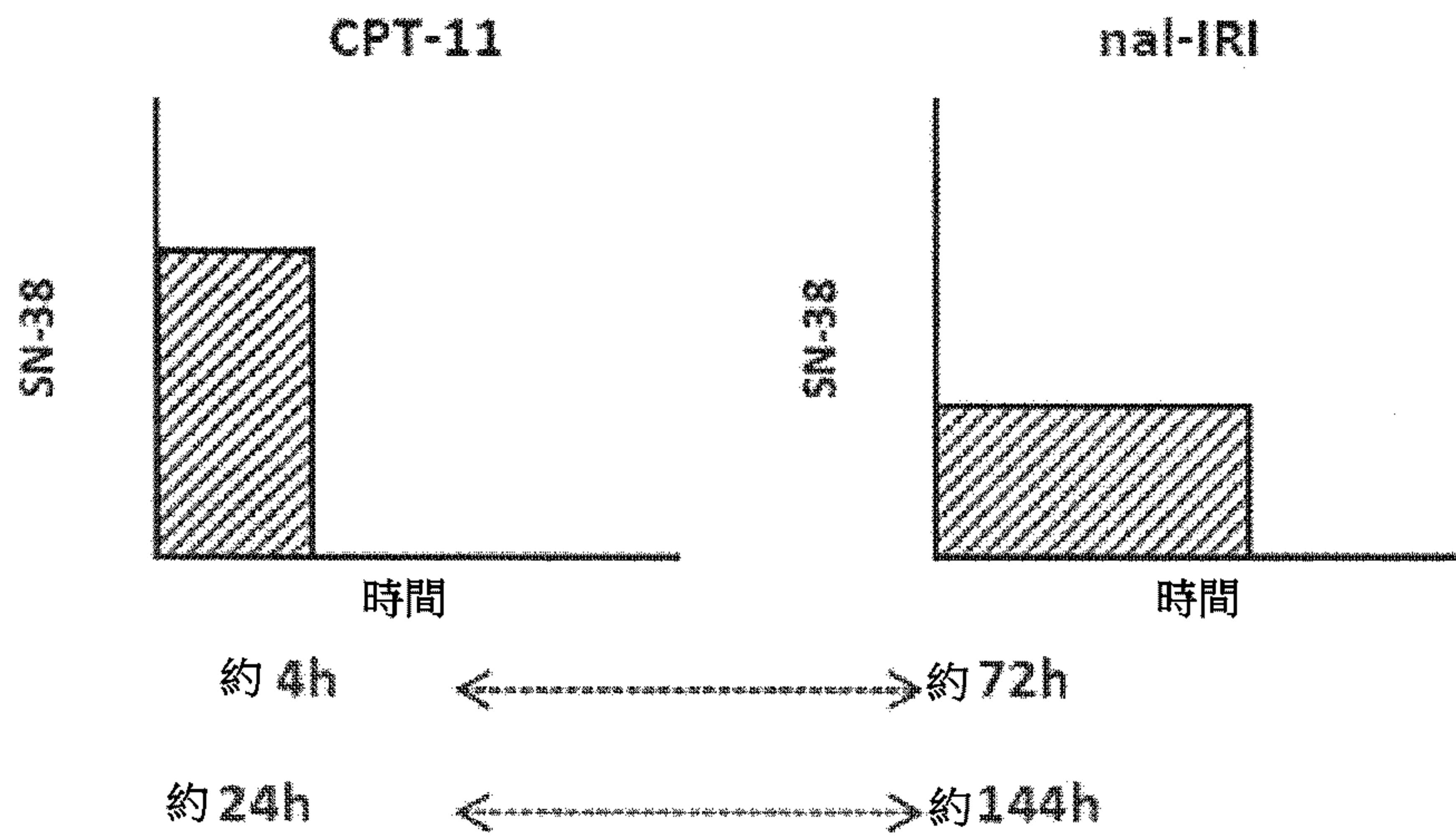
本發明係關於包括微脂伊立替康(irinotecan)、奧沙利鉑(oxaliplatin)及 5-氟尿嘧啶之組合療法方案，其可用於治療胰臟癌，包括治療經診斷患有先前未治療之胰臟之轉移性腺癌之患者。該組合療法可包括每兩週一次投與微脂伊立替康、奧沙利鉑、若克瘤(leucovorin)及 5-氟尿嘧啶。

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

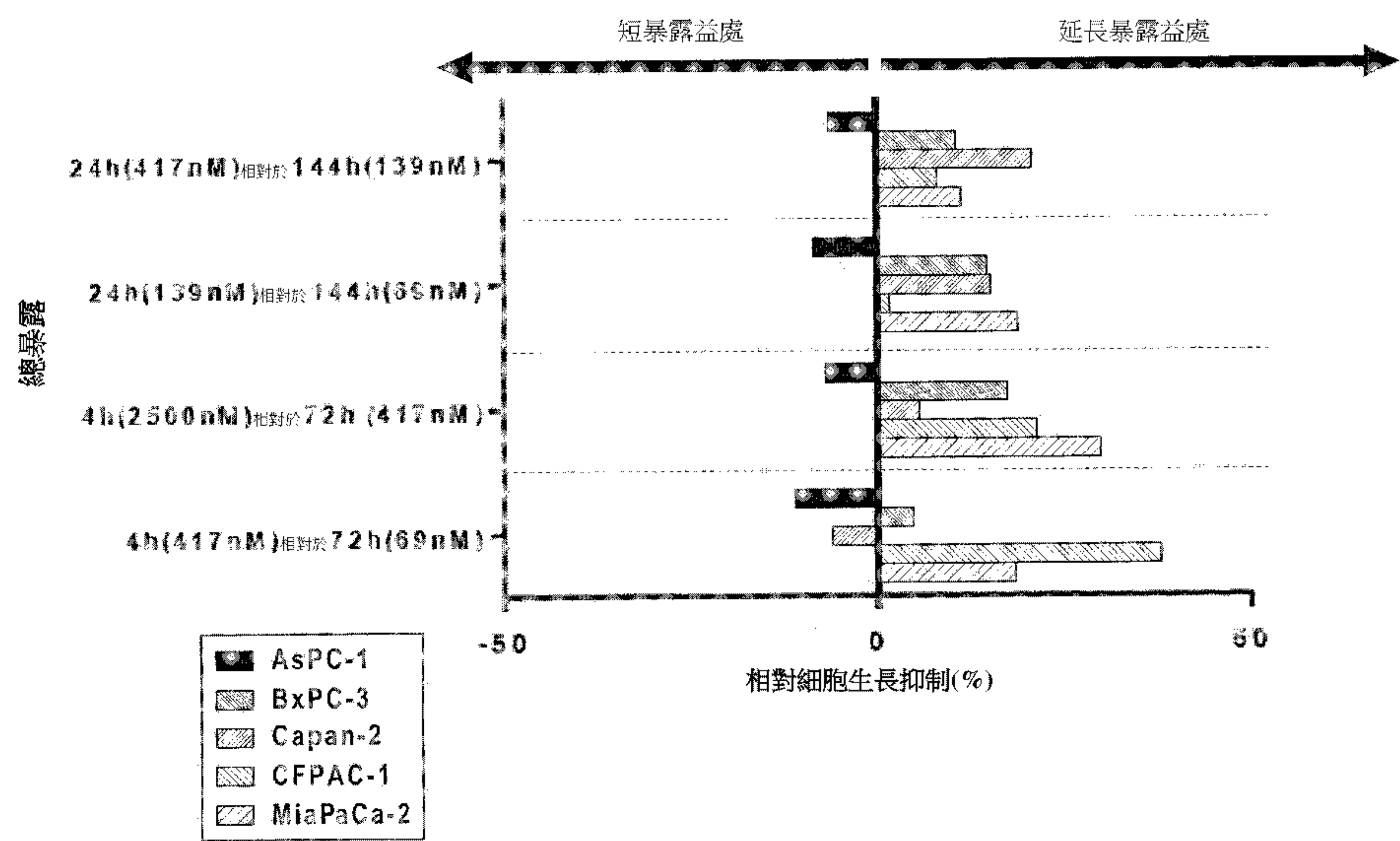
指定代表圖：



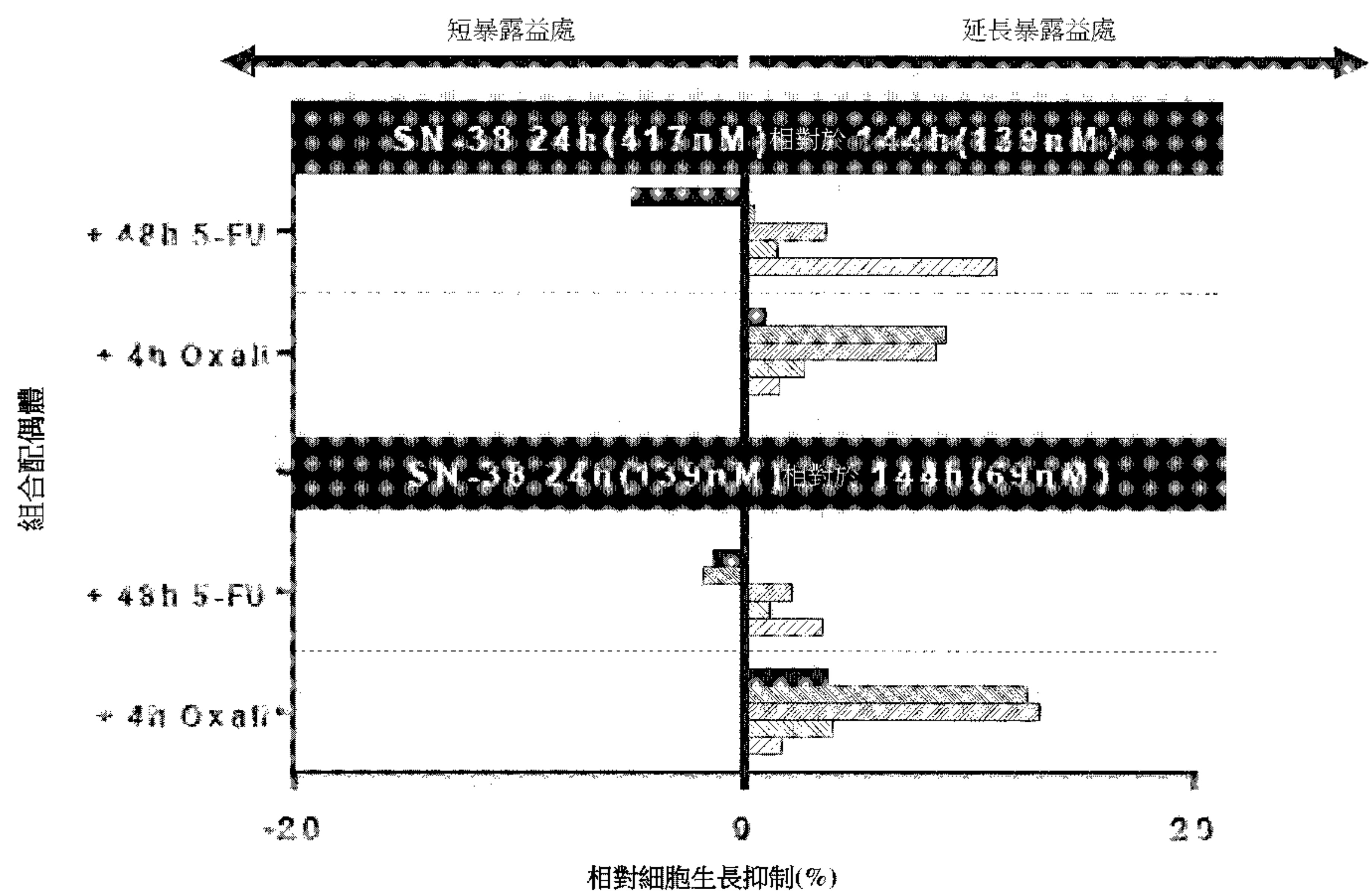
【圖 1A】



【圖 1B】



【圖 1C】



【圖 1D】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用包含微脂伊立替康(IRINOTECAN)及奧沙利鉑(OXALIPLATIN)之組合療法治療轉移性胰臟癌的方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR TREATING METASTATIC PANCREATIC CANCER USING COMBINATION THERAPIES COMPRISING LIPOSOMAL IRINOTECAN AND OXALIPLATIN

【中文】

本發明係關於包括微脂伊立替康(irinotecan)、奧沙利鉑(oxaliplatin)及5-氟尿嘧啶之組合療法方案，其可用於治療胰臟癌，包括治療經診斷患有先前未治療之胰臟之轉移性腺癌之患者。該組合療法可包括每兩週一次投與微脂伊立替康、奧沙利鉑、若克瘤(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 pancreatic cancer, including treatment of patients diagnosed with previously untreated metastatic adenocarcinoma of the pancreas. 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1A-圖1D

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用包含微脂伊立替康(IRINOTECAN)及奧沙利鉑(OXALIPLATIN)之組合療法治療轉移性胰臟癌的方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR TREATING METASTATIC PANCREATIC CANCER USING COMBINATION THERAPIES COMPRISING LIPOSOMAL IRINOTECAN AND OXALIPLATIN

【技術領域】

本揭示內容係關於可用於治療胰臟癌之新穎療法，包括微脂伊立替康(irinotecan)與5-氟尿嘧啶及奧沙利鉑(oxaliplatin)組合用於經診斷患有先前未經治療之胰臟癌之患者之(一線)治療。

【先前技術】

胰臟癌對化學療法有抗性，且具有極差預後。其係美國第四大癌症死亡原因；5年存活率為6%。胰臟癌之發病率在過去數十年間有所增加，且在2014年估計46,420名患者經診斷患有胰臟癌且39,590名患者死亡。預計截至2030年，胰臟癌會超過肝癌、乳癌、前列腺癌及結腸直腸癌成為癌症相關死亡之第二大原因。該等統計學反映該疾病之可怕性質且缺少有效療法。腫瘤位置導致極少早期症狀且因此經常在晚期才診斷出來。缺乏有效篩選工具及對風險因子之理解有限意味著患者在診斷時就患有了晚期或轉移疾病。慮及患有轉移疾病之患者之較差預後及短於一年之低中值存活率，仍需要新的治療選擇。

多藥物方案之耐受性在癌症治療中很重要。可管控治療之較長持續

時間應可由於較長藥物暴露而轉化成改良結果。在過去5年期間，一種組合化學療法方案已出現作為轉移性胰臟癌之一線治療之標準照護，其係5-氟尿嘧啶(5-FU)/若克瘤(LV) + 伊立替康 + 奧沙利鉑之組合療法(FOLFIRINOX)。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。在使用延長FOLFIRINOX治療時，奧沙利鉑經常因毒性而自方案中斷。因此，若可確定同樣有效之雙重方案，患者能夠耐受長期治療是更好的，且甚至體能狀態較差之患者亦可受益。儘管自2011年起國家綜合癌症網絡(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)已推薦FOLFIRINOX方案係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其中一種劑量方案係以IV推注85 mg/m²奧沙利鉑、180 mg/m²伊立替康及以400 mg/m²氟尿嘧啶，之後連續輸注2400 mg/m²之氟尿嘧啶。但由於毒性，通常會使用經修改FOLFIRINOX方案(例如取消5-FU推注)，且經修改時間表之效能及安全性之效應並不清楚。

CPT-11係在美國以Camptosar[®]之名銷售的伊立替康鹽酸鹽三水合物。MM-398係微脂伊立替康且在美國係以FDA核准產品ONIVYDE[®]之名銷售，其與5-氟尿嘧啶及若克瘤組合用於治療在基於吉西他濱之療法後之疾病進展後患有胰臟之轉移性腺癌之患者。

【發明內容】

本發明係用於治療胰臟癌之改良抗瘤療法，該療法提供微脂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胰臟癌(例如，未治療轉移性胰臟腺癌或mPAC)之患者。5-氟尿嘧啶可與若克瘤組合投與。改良抗瘤療法可提供與先前FOLFIRINOX方案相關之改良治療指數(例

如，改良毒性概況)。

治療胰臟癌之方法可包含每兩週一次將微脂伊立替康、奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶之抗瘤療法投與患者。視情況，若克瘤亦可在每次投與5-氟尿嘧啶之前投與。每次投與之微脂伊立替康可以 60 mg/m^2 微脂伊立替康之總劑量投與(基於伊立替康鹽酸鹽三水合物之量之劑量，如本文所定義)。總計 $2,400\text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶可在每個投與微脂伊立替康之日期開始經46小時投與。總計60、75或 85 mg/m^2 奧沙利鉑可在每個投與微脂伊立替康之日期投與。總計 200 mg/m^2 (1)若克瘤可在每次投與5-氟尿嘧啶之前投與(例如，視情況作為 400 mg/m^2 (1+d)若克瘤投與)。抗瘤療法可在28天治療週期之第1天及第15天開始投與，其中微脂伊立替康、奧沙利鉑及視情況若克瘤在第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。

本發明部分基於若干臨床前發現。第一，微脂伊立替康相對於暴露相當之劑量至非微脂伊立替康而言，可改良拓撲異構酶1抑制劑SN-38 (伊立替康之活性代謝物)之抗腫瘤活性。第二，在胰臟癌之小鼠異種移植物模型中，與5-氟尿嘧啶及奧沙利鉑組合之微脂伊立替康相對於非微脂伊立替康能一致性地改良腫瘤生長抑制及存活，且不會加重該等藥劑之基線毒性。

另外，本發明部分基於以下發現： 80 mg/m^2 劑量之微脂伊立替康與 60 mg/m^2 奧沙利鉑、 2400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶及 400 mg/m^2 (1+d)若克瘤組合投與時，在人類會造成耐受不良。因此，治療(先前未治療)胰臟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提供之抗瘤劑微脂伊立替康、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) 60 mg/m^2 總劑量之微脂伊立替康(基於伊立替康鹽酸鹽三水合物之量的劑量，如本文所定義)、(b) $60\text{-}85 \text{ mg/m}^2$ 總劑量之奧沙利鉑(包括例如 60 或 85 mg/m^2)及(c) 總計 $2,400 \text{ mg/m}^2$ 視情況與若克瘤組合投與之5-氟尿嘧啶。視情況，該組合可包括在起始投與5-氟尿嘧啶之前，投與總計 200 mg/m^2 (1)若克瘤(視情況作為 400 mg/m^2 (1+d)若克瘤投與)。較佳地，除了在投與微脂伊立替康後，在患者體內自微脂伊立替康產生之量之SN-38以外，在該抗瘤療法期間不投與其他抗瘤劑。舉例而言，可在無(非微脂體) CPT-11伊立替康之情況下投與抗瘤療法。較佳地，微脂伊立替康、奧沙利鉑及(視情況)若克瘤係在單一(第一)天作為分開輸注物連續投與，且5-氟尿嘧啶係在投與若克瘤(若投與)後第一天開始投與，且繼續至後一天(例如，經總計46小時)。

【圖式簡單說明】

圖1A係基於微脂伊立替康人類臨床生檢資料及人類臨床試驗資料顯示活性伊立替康代謝物SN-38隨時間之模擬含量之圖。

圖1B係顯示與來自非微脂伊立替康(CPT-11)之SN-38腫瘤暴露相比，使用微脂伊立替康(MM-398)觀察到之SN-38隨時間之腫瘤暴露如何延長之示意圖。

圖1C係基於5種不同細胞系之總SN-38細胞暴露之不同時間顯示SN-38之相對細胞生長抑制百分比之圖。

圖1D係顯示對於SN-38與5-氟尿嘧啶(5-FU)或奧沙利鉑(oxali)之不同組合在不同暴露時間(4小時或48小時)下，圖1C中所測試細胞系之相對細胞生長抑制百分比之圖。

圖2A係顯示對於BxPC-3胰臟癌細胞隨SN-38暴露而變之細胞存活率之圖。

圖2B係顯示對於CFPAC-1胰臟癌細胞隨SN-38暴露而變之細胞存活率之圖。

圖3A係隨時間顯示在用包括以下之個別抗瘤劑治療後在BxPC-3胰臟癌異種移植小鼠效能模型中量測之腫瘤體積之圖：5-氟尿嘧啶(5FU)、奧沙利鉑(Ox)、(非微脂體)伊立替康(IRI)及MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)。

圖3B係隨時間顯示在用以下抗瘤劑之不同組合治療後在BxPC-3胰臟癌異種移植小鼠效能模型中量測之腫瘤體積之圖：(非微脂體)伊立替康(IRI)及5FU；(非微脂體)伊立替康(IRI)、奧沙利鉑及5FU；MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)及5FU；及398微脂伊立替康(nal-IRI)、奧沙利鉑及5FU。

圖4A係隨時間顯示在用奧沙利鉑單一療法、MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)單一療法及MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)與奧沙利鉑(Ox)之組合治療後在BxPC-3胰臟癌異種移植小鼠效能模型中量測之腫瘤體積之圖。

圖4B係隨時間顯示在用奧沙利鉑單一療法、MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)單一療法及MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)與奧沙利鉑(Ox)之組合治療後在CFPAC-1胰臟癌異種移植小鼠效能模型中量測之腫瘤體積之圖。

圖5A係隨時間顯示在用MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)單一療法、(非微脂體)伊立替康單一療法(伊立替康)及以下各種組合療法治療後在源

自患者之異種移植(PDX編號19015)胰臟癌小鼠效能模型中量測之腫瘤體積之圖：MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)及5-氟尿嘧啶(5FU)；(非微脂體)伊立替康(伊立替康)及5FU；MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)、奧沙利鉑及5FU；及(非微脂體)伊立替康、奧沙利鉑及5FU。

圖5B係隨時間顯示在用圖5A中顯示之含有MM-398之組合療法治療後在源自患者之異種移植(PDX編號19015)胰臟癌小鼠效能模型中量測之腫瘤體積之圖：MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)及5-氟尿嘧啶(5FU)、MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)、奧沙利鉑及5FU；及(非微脂體)伊立替康、奧沙利鉑及5FU。

圖5C係隨時間顯示在用圖5A中顯示之含有奧沙利鉑之組合療法治療後在源自患者之異種移植(PDX編號19015)胰臟癌小鼠效能模型中量測之腫瘤體積之圖：MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)、奧沙利鉑及5FU；及(非微脂體)伊立替康、奧沙利鉑及5FU。

圖6A係顯示在用鹽水對照、MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)單一療法或(非微脂體)伊立替康單一療法(伊立替康)治療後在源自患者之異種移植(PDX編號19015)胰臟癌小鼠效能模型中量測之腫瘤體積隨時間變化之百分比之圖。

圖6B係顯示在用鹽水對照或以下兩種含有奧沙利鉑之組合療法治療後在源自患者之異種移植(PDX編號19015)胰臟癌小鼠效能模型中量測之腫瘤體積隨時間變化之百分比之圖：MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)、奧沙利鉑及5FU；及(非微脂體)伊立替康、奧沙利鉑及5FU。

圖6C係在用以下兩種含有奧沙利鉑之組合療法治療後在源自患者之異種移植(PDX編號19015)胰臟癌小鼠效能模型中量測之無進展存活之

圖：MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)、奧沙利鉑及5FU；及(非微脂體)伊立替康、奧沙利鉑及5FU。

圖6D係在用以下兩種含有奧沙利鉑之組合療法治療後在源自患者之異種移植物(PDX編號19015)胰臟癌小鼠效能模型中量測之總體存活之圖：MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)、奧沙利鉑及5FU；及(非微脂體)伊立替康、奧沙利鉑及5FU。

圖7係顯示在用MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)單一療法、(非微脂體)伊立替康單一療法(伊立替康)及以下各種組合療法治療後在源自患者之異種移植物(PDX編號19015)胰臟癌小鼠效能模型中量測之腫瘤體積之圖：MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)及5-氟尿嘧啶(5FU)；(非微脂體)伊立替康(伊立替康)及5FU；MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)、奧沙利鉑及5FU；及(非微脂體)伊立替康、奧沙利鉑及5FU。

圖8係顯示在用單獨之MM-398微脂伊立替康、單獨之非微脂伊立替康(單一療法)、MM-398微脂伊立替康與5FU之組合(NAPOLI，雙重療法)、MM-398微脂伊立替康與5FU + 奧沙利鉑之組合(NAPOX，三重療法)及非微脂伊立替康與奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶之組合(FOLFIRINOX)治療後自源自患者之異種移植物(PDX編號19015)胰臟癌小鼠效能模型獲得之結果之圖。

圖9係顯示各種療法在小鼠模型中之耐受性之圖，其係藉由在第0天、第7天、第14天及第21天在投與鹽水對照、微脂伊立替康(nal-IRI)、奈米微脂伊立替康、5-FU及奧沙利鉑之組合或非微脂伊立替康(CPT11)、5FU及奧沙利鉑之組合後記錄小鼠體重加以量測。

圖10A係顯示各種療法在小鼠模型中之耐受性之圖，其係藉由在投與

高劑量之MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)、奧沙利鉑及在同一天一起給予之MM-398微脂伊立替康與奧沙利鉑之組合後記錄小鼠體重加以量測。

圖10B係顯示各種療法在小鼠模型中之耐受性之圖，其係藉由在投與高劑量之MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)、奧沙利鉑及在連續單獨日期依序給予之MM-398微脂伊立替康與奧沙利鉑之組合(其中MM-398在第1天投與且奧沙利鉑在第2天投與)後記錄小鼠體重加以量測。

圖11A、11B及11C係繪示在投與高劑量之MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)及奧沙利鉑(在同一天投與，或奧沙利鉑在投與MM-398後至少一天投與)後在小鼠中觀察到之血液學毒性之條形圖：A. 白血球；B. 嗜中性球；及C. 淋巴球。

圖11D、11E及11F係繪示在投與高劑量之MM-398微脂伊立替康(nal-IRI)及奧沙利鉑(在同一天投與或奧沙利鉑在投與MM-398後至少一天投與)後在小鼠中觀察到之肝酶含量之條形圖：D. 天冬胺酸轉胺酶(AST)；E. 丙胺酸胺基轉移酶(ALT)；F. 鹼性磷酸酶(ALKP)。

圖12係治療胰臟癌之方法之示意圖，包括包含投與微脂伊立替康、奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶及若克瘤之方法。

【實施方式】

相關申請案

本專利申請案主張對以下待審之美國臨時專利申請案中每一者之優先權，該等申請案各自係全文以引用方式併入本文中：62/208,209 (2015年8月21日申請)、62/216,736 (2015年9月10日申請)、62/273,244 (2015年12月30日申請)、62/281,473 (2016年1月21日申請)、62/302,341 (2016年3月2日申請)、62/323,245 (2016年4月15日申請)及62/343,313 (2016年

5月31日申請)。

除非另外指示，否則如本文所列舉之微脂伊立替康或伊立替康微脂體之劑量係指提供微脂伊立替康或伊立替康微脂體之囊封於微脂體中之伊立替康之量之伊立替康鹽酸鹽三水合物之量。舉例而言， 60 mg/m^2 微脂伊立替康之劑量係指提供等量微脂體囊封伊立替康之微脂伊立替康之量，其係以 60 mg/m^2 伊立替康鹽酸鹽三水合物存在且基於囊封於微脂伊立替康中之伊立替康游離鹼相當於約 50 mg/m^2 微脂伊立替康之劑量。

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

如本文所用之「**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。

使用胰臟癌細胞系(實例1)，在使用**SN-38**(伊立替康之活性代謝物)與**5-FU**及奧沙利鉑之組合之延長暴露模擬微脂伊立替康治療時，顯示增強之細胞死亡。圖1顯示，在活體外**SN-38**之延長暴露模擬**MM-398**治療。參照圖1A，與非微脂伊立替康(**CPT-11**)相比，**MM-398**治療導致延長之於活性代謝物**SN-38**中之腫瘤暴露。參照圖1B，在活體外**SN-38**之延長之低劑量暴露模擬**MM-398**腫瘤遞送。參照圖1C，在多個胰臟癌細胞系中延長之低劑量暴露導致更強細胞生長抑制。該圖包含4個部分，且對於每一部分呈現細胞系資料，其中**AsPC-1**資料位於頂部，其下為**BxPC-3**、**Capan-2**、**CFPAC-1**，且最後**MaPaCa-2**位於底部。參照圖1D，在與**5-FU**(20.7 mM ，經48小時)或奧沙利鉑(12.3 mM ，經4小時)組合時，亦觀察到延長暴露於低濃度**SN-38**之益處。兩種組合亦增加抗性細胞系對延長之低

劑量SN-38之敏感性。

圖2係兩個繪示在用作為單一藥劑之SN-38或SN-38與奧沙利鉑之組合治療後之細胞存活率之線圖。將BxPC-3 (圖2A)或CFPAC-1 (圖2B)細胞處理4小時或72小時，用新鮮培養基洗滌然後再培育24小時或144小時，之後評價細胞存活率。資料追蹤標記為「1」 單獨之SN-38經4小時，之後24小時培育；「2」 SN-38 + 奧沙利鉑經小時，之後24小時培育；「3」 單獨之SN-38經72小時，之後144小時培育；及「4」 SN-38 + 奧沙利鉑經72小時，之後144小時培育。與在所測試兩個細胞系中用單一藥劑處理相比，在將細胞僅處理4小時時，用SN-38與奧沙利鉑之組合處理細胞減小IC-50。

實例2中源自細胞系及源自患者之胰臟癌異種移植物模型之測試顯示微脂伊立替康相對於暴露相當之劑量之非微脂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微脂伊立替康之劑量提供與「5x」非微脂伊立替康(CPT-11)之劑量大致相同之於拓撲異構酶1抑制劑(伊立替康及/或SN-38)中之暴露。微脂伊立替康在臨床前模型中作為單一療法及與5-FU及奧沙利鉑之組合相對於非微脂伊立替康始終改良腫瘤生長抑制及存活。將MM-398添加至5-FU及/或奧沙利鉑不加重該等藥劑之基線毒性，包括體重減輕及嗜中性球減少症，且耐受性將因將奧沙利鉑之投與延遲至MM-398後1天而進一步改良。該等發現闡釋了微脂伊立替康與5-FU/LV及奧沙利鉑之組合之治療潛能且支持一線PDAC中此三重方案之進行之2期試驗(NCT02551991) (實例2)。

針對MM-398 + 5-FU/LV + 奧沙利鉑方案在胰臟腫瘤異種移植物小鼠模型中測試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BxPC-3胰臟異種移植瘤模型中(實例2)，單獨地(例如，圖3A)或與奧沙利鉑及/或5-FU組合地(例如，圖3B)，微脂伊立替康(MM-398)表現優於習用(非微脂體)伊立替康(CPT-11)。

在實例2中測試之小鼠模型中，評估MM-398在5-FU不敏感胰臟癌模型(BxPC-3)中之效能。將癌細胞皮下植入小鼠中；在腫瘤良好建立且已達到約300 mm³之平均體積時，起始使用游離伊立替康(IRI)、MM-398、5-FU、奧沙利鉑(Ox)或對照之IV治療。指示上文每一治療之劑量，且在圖中虛線指示之時間點每週給予×4週。圖3A繪示表示在用各種個別治療劑治療後之腫瘤生長之線圖。圖3B繪示表示在用治療劑之各種組合治療後之腫瘤生長之線圖。

MM-398在5-FU不敏感胰臟癌模型(BxPC-3)中之效能。將癌細胞皮下植入小鼠中；在腫瘤良好建立且已達到約300 mm³之平均體積時，起始含有IRI或MM-398與奧沙利鉑及/或5-FU之組合之雙重或三重方案之IV治療。指示上文每一治療之劑量，且在圖中虛線指示之時間點每週給予×4週。與圖4A(下文所論述)相比，含有IRI或MM-398與奧沙利鉑及/或5-FU之組合之雙重或三重方案顯示，含有MM-398之雙重及三重方案抑制腫瘤生長顯著強於含有IRI之方案。將奧沙利鉑添加至FOLFIRI或MM-398+5-FU/LV之雙重組合略微促進腫瘤生長抑制(圖3B：對於FOLFIRI相對於FOLFIRINOX比較IRI + 5FU與IRI + 5FU + Ox；對於MM-398+5-FU/LV相對於MM-398+5-FU/LV+Ox比較nal-IRI + 5FU與nal-IRI + 5FU + Ox)。然而，比較FOLFIRI相對於MM-398+5-FU/LV雙重(IRI + 5FU相對於nal-IRI + 5FU)，以及FOLFIRINOX相對於MM-398+5-FU/LV+Ox三重

(IRI + 5FU + Ox 相對於 nal-IRI + 5FU + Ox)顯示含有MM-398之方案之顯著更強之腫瘤生長抑制。此外，由於MM-398與習用伊立替康相比改良之效能，含有MM-398之雙重方案表現優於FOLFIRINOX三重(nal-IRI + 5FU相對於IRI + 5FU + Ox)。

個別治療之單一藥劑結果顯示於圖4A中，顯示與游離IRI相比，MM-398顯著抑制腫瘤生長。圖4A及4B係兩個繪示在使用鹽水(對照，圓形)、5 mg/kg 奧沙利鉑(三角形)、5 mg/kg MM-398 (淺色正方形)或之組合之靜脈內治療後小鼠異種移植物模型中之腫瘤生長之線圖。BxPC-3 (圖4A)或CFPAC-1 (圖4B)腫瘤細胞係皮下植入小鼠中。在腫瘤良好建立後起始治療，且在圖中虛線指示之時間點給予4次(BxPC-3模型)或3次(CFPAC-1模型)治療。

圖5A、5B、5C、6A、6B、6C、6D及7係藉由在各種治療後量測小鼠中之腫瘤生長抑制獲得之圖。腫瘤細胞(PDX模型19015)係皮下植入小鼠中。在腫瘤良好建立且已達到約250 mm³之平均體積時，起始使用單獨或與5-FU或5-FU + 奧沙利鉑組合之MM-398或非微脂伊立替康之IV治療。治療劑量指示於圖中每一治療旁，且給予4次。

圖5A-5C係3個繪示在各種治療後小鼠中之腫瘤生長抑制之線圖。腫瘤細胞PDX 19015模型係皮下植入小鼠中。在腫瘤已良好建立且已達到約250 mm³之平均體積時，起始使用作為單一療法或與5-FU及奧沙利鉑組合之MM-398或非微脂伊立替康之IV治療。治療劑量指示於圖例中每一治療旁，且係在圖中虛線指示之時間點給予四次。將5-FU添加至MM-398或非微脂伊立替康相對於各別單一療法顯著改良腫瘤生長抑制。與MM-398單一療法相比，將奧沙利鉑添加至MM-398 + 5-FU藉由顯著延遲腫瘤進展

進一步改良反應。腫瘤進展之延遲在經MM-398 + 5-FU之雙重療法治療之組中並不顯著。圖5A係包含來自所有組合(彼等具有MM-398之組合及彼等具有伊立替康之組合二者)之資料之線圖，且顯示，MM-398、奧沙利鉑及5-FU之組合導致腫瘤生長之最大抑制(最下方線條蹤跡)，但MM-398與5-FU之組合亦抑制腫瘤生長(次最下方線條)。出於比較目的，圖5B係包含僅來自MM-398組合(無伊立替康組合或對照線條)之資料之線圖。如圖中可見，三重組合治療導致最大腫瘤生長抑制(最下方線條)，且伊立替康與5-FU之雙重組合(中間線條)在抑制腫瘤生長中優於單獨之MM-398(最上方線條)。圖5C係相同資料之子集，其容許比較奧沙利鉑組合與鹽水對照。

圖6A係顯示在用鹽水對照、MM-398微脂伊立替康(MM-398)單一療法或(非微脂體)伊立替康單一療法(伊立替康)治療後在PDX 19015胰臟癌異種移植物小鼠效能模型中量測之腫瘤體積隨時間變化之百分比之圖。圖6A中之資料顯示與50 mg/kg 非微脂伊立替康(CPT-11)相比，投與10 mg/kg 微脂伊立替康(MM-398)之腫瘤體積變化百分比之顯著更大降低，其各自在第0天、第7天、第14天及第21天投與，之後觀察總計約60天。圖6B係顯示在用鹽水對照或以下兩種含有奧沙利鉑之組合療法治療後在PDX 19015胰臟癌異種移植物小鼠效能模型中量測之腫瘤體積隨時間變化之百分比之圖：MM-398微脂伊立替康(MM-398)、奧沙利鉑及5FU；及(非微脂體)伊立替康、奧沙利鉑及5FU。經由約60天之觀察階段，與在第0天、第7天、第14天及第21天接受非微脂伊立替康(CPT-11)與奧沙利鉑及5-FU之組合之小鼠相比，在第0天、第7天、第14天及第21天接受微脂伊立替康(MM-398，亦稱為MM-398)與5FU及奧沙利鉑之組合之小鼠顯

示顯著降低之腫瘤體積變化百分比。參照圖6C，與對照組及MM-398單一療法相比，將奧沙利鉑添加至MM-398 + 5-FU顯著改良具有PDX 19015腫瘤之小鼠之無進展存活。MM-398 + 5FU與MM-398單一療法之間之差異在統計學上並不顯著。參照圖6D，相對於對照組，將5-FU及奧沙利鉑添加至MM-398顯著改良總體存活。使用非微脂伊立替康時，未觀察到添加5-FU或奧沙利鉑之益處。參照圖7，相對於MM-398單一療法，將奧沙利鉑添加至MM-398 + 5-FU顯著延遲腫瘤進展，如在第35天顯著減小之腫瘤體積所指示。

圖8係顯示在各種治療後小鼠中之腫瘤生長及存活之結果之表。腫瘤細胞(PDX 19015模型)係皮下植入小鼠中。在腫瘤已良好建立且已達到約250 mm³之平均體積時，起始使用單獨(單一療法)或與5-FU (NAPOLI，雙重療法)或5-FU + 奧沙利鉑(NAPOX，三重療法)組合之MM-398或非微脂伊立替康之IV治療。與雙重NAPOLI (38%)或單一療法MM-398單一療法(0%)相比，經三重療法NAPOX (50%)治療之小鼠具有最佳總體反應率(ORR)。此外，三重療法治療之小鼠亦具有較佳疾病控制率(DCR)：NAPOX (75%)，NAPOLI (63%)，MM-398單一療法(38%)；及較佳無進展存活(PFS)：NAPOX為47天，相對於NAPOLI之36.5天及MM-398單一療法之12天。NAPOX PFS顯著優於單一療法，而NAPOLI並不顯著優於單一療法。值得注意的是，在經100天之小鼠耐受性研究中，微脂伊立替康與5FU及奧沙利鉑之組合之耐受性優於SN-38暴露相當之劑量之非微脂伊立替康與5FU及奧沙利鉑之組合。圖9係顯示在投與以下各種方案後之小鼠體重之圖：鹽水對照、微脂伊立替康(MM-398)、奈米微脂伊立替康、5-FU及奧沙利鉑之組合或非微脂伊立替康(CPT11)、5FU及奧沙利鉑

之組合。在與5-FU及奧沙利鉑組合時，相對於非微脂伊立替康，微脂伊立替康在小鼠模型中在小鼠中重複給藥後改良耐受性。藉由普通2元變異數分析(ANOVA)測定顯著性。方案係在研究之在第0天、第7天、第14天及第21天投與。投與10 mg/kg微脂伊立替康及50 mg/kg劑量之非微脂體游離伊立替康(CPT11)向小鼠模型中之腫瘤細胞提供相當劑量之SN-38。

當奧沙利鉑係在投與MM-398後一天投與時，MM-398微脂伊立替康與奧沙利鉑之組合之耐受性在小鼠模型中得以改良。圖10A及10B繪示顯示與作為單一療法或組合療法(同時給予(A)或錯開給予(奧沙利鉑在MM-398投與後1天給予) (B))給予之MM-398及奧沙利鉑相關之毒性之線圖。MM-398與奧沙利鉑之共投與會導致如藉由體重減輕所量測之顯著毒性，然而在MM-398後將奧沙利鉑投與延遲24小時不會導致體重顯著變化。

圖11A-11F係繪示在用具有或不具有與MM-398同時或依序給予之奧沙利鉑之MM-398治療後血液學及肝毒性之條形圖。血液學毒性(A-C)係藉由延遲投與奧沙利鉑加以改良。在延遲奧沙利鉑投與時，肝酶(D-F)保持與單一療法相當。

該等臨床前發現支持微脂伊立替康與5-FU/LV及奧沙利鉑之組合之治療性使用及一線PDAC中此三重方案之進行中之2期試驗(NCT02551991) (實例2)。圖12繪示如本文所述之採用MM-398 + 5-FU/LV + 奧沙利鉑(臂1)及MM-398 + 5-FU/LV (臂2)及nab-太平洋紫杉醇 + 吉西他濱(臂3)之組合之研究設計之圖形表示。

舉例而言，微脂伊立替康、奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶之組合在治療先前未接受治療胰臟之轉移性腺癌之化學療法之人類患者之胰臟之轉移性腺癌中的用途，該用途包含總計每兩週一次將抗瘤療法投與患者，抗瘤療法

由以下組成：(a) 60 mg/m^2 微脂伊立替康、 60 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (l)形式之若克瘤或 400 mg/m^2 (l+d)外消旋形式之若克瘤及 $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌；(b) 60 mg/m^2 微脂伊立替康、 85 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (l)形式之若克瘤或 400 mg/m^2 (l+d)外消旋形式之若克瘤及 $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌；(c) 60 mg/m^2 微脂伊立替康、 60 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (l)形式之若克瘤或 400 mg/m^2 (l+d)外消旋形式之若克瘤及 $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌，其中微脂伊立替康、奧沙利鉑及若克瘤係在28天治療週期之第1天及第15天投與；(d) 60 mg/m^2 微脂伊立替康、 85 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (l)形式之若克瘤或 400 mg/m^2 (l+d)外消旋形式之若克瘤及 $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌，其中微脂伊立替康、奧沙利鉑及若克瘤係在28天治療週期之第1天及第15天投與；(e) 60 mg/m^2 微脂伊立替康、 60 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (l)形式之若克瘤或 400 mg/m^2 (l+d)外消旋形式之若克瘤及 $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌，其中投與微脂伊立替康，之後投與奧沙利鉑，之後投與若克瘤，之後投與5-氟尿嘧啶；(f) 60 mg/m^2 微脂伊立替康、 85 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (l)形式之若克瘤或 400 mg/m^2 (l+d)外消旋形式之若克瘤及 $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌，其中投與微脂伊立替康，之後投與奧沙利鉑，之後投與若克瘤，之後投與5-氟尿嘧啶；或(g) 60 mg/m^2 微脂伊立替康、 60 mg/m^2 - 85 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (l)形式之若克瘤或 400 mg/m^2 (l+d)外消旋形式之若克瘤及 $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌，其

中微脂伊立替康、奧沙利鉑及若克瘤係在28天治療週期之第1天及第15天投與，其中投與微脂伊立替康，之後投與奧沙利鉑，之後投與若克瘤，之後投與5-氟尿嘧啶，其中奧沙利鉑之投與係在完成微脂伊立替康之每次投與後2小時開始。該等實例性用途可各自經修改以在以下關於該等具體組份之段落中替代本文所揭示之微脂伊立替康、奧沙利鉑、若克瘤及5-氟尿嘧啶之劑量。有時，微脂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，伊立替康可於伊立替康微脂體製劑中投與。較佳地，微脂伊立替康係伊立替康蔗糖硫酸酯微脂體注射液(或稱為「伊立替康蔗糖八硫酸酯鹽微脂體注射液」或「伊立替康蔗糖脂微脂體注射液」)，在本文中稱作「MM-398」(亦稱為PEP02，參見US 8,147,867)之調配物係「奈米微脂伊立替康」形式(亦稱為「伊立替康微脂體」或「微脂伊立替康」)。MM-398係作為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酯鹽之伊立替康。

微脂伊立替康可為經製備用於人類靜脈內投與之醫藥組合物。舉例而言，微脂伊立替康可作為用於靜脈內注射之無菌可注射非經腸液體來提供。可將所需量之微脂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分鐘時間段輸注。

MM-398注射液之活性成份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以阻止不受控細胞的生長。伊立替康之藥理學複雜，且藥物之活化、不活化及消除中涉及廣泛代謝轉化。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之效能及毒性之顯著差異。

微脂伊立替康可為直徑為約80-140 nm之單層脂質雙層囊泡，其囊封水性空間，該水性空間含有以膠凝或沈澱狀態複合為與蔗糖八硫酸酯之鹽之伊立替康。微脂體之脂質膜係由磷脂醯膽鹼、膽固醇及聚乙二醇衍生之磷脂醯基-乙醇胺以大約每200個磷脂分子1個聚乙二醇(PEG)分子之量組成。

在與奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶組合投與用於治療胰臟癌時，投與人類患者之微脂伊立替康之量可介於約40 mg/m²至約180 mg/m²範圍內，較佳60 mg/m² (劑量係根據伊立替康鹽酸鹽三水合物鹽之量來表示)。在以介於50與155 mg/m²之間之劑量(伊立替康鹼之量，等效於60 -180 mg/m²根據伊立替康鹽酸鹽三水合物鹽之量表示之劑量)接受作為單一藥劑或作為組合化學療法之一部分之MM-398之患有癌症之患者中及353名患有癌症之患者中使用群體藥物動力學分析來評估總伊立替康及總SN-38之血漿藥物動力學。在50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}隨劑量成比例增加；然而，總SN-38之AUC隨劑量低於比例地增加。

本文所述之組合治療涵蓋按劑量及時間表將MM-398微脂伊立替康與多種額外活性劑(奧沙利鉑、若克瘤及5-氟尿嘧啶)之組合投與患有轉移性

胰臟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之人類患者。

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-氟尿嘧啶之實例性有效量可介於約2,000 mg/m²至約3,000 mg/m²範圍內。在一些實施例中，投與人類患者之5-氟尿嘧啶之量為2,400 mg/m²。

若克瘤視情況在5-氟尿嘧啶之前投與。若克瘤在嘌呤及嘧啶合成中用作1-碳轉移反應之生物化學輔因子。若克瘤轉化為四氫葉酸不需要酶二氫葉酸還原酶(DHFR)。若克瘤抑制胺甲喋呤及其他DHFR拮抗劑之效應。若克瘤可加強氟化嘧啶(即，氟尿嘧啶及氟尿苷)之細胞毒性效應。在5-FU於細胞內活化後，其伴隨葉酸輔酶，且抑制酶胸腺嘧啶核苷酸合成酶，由此抑制嘧啶合成。若克瘤會增加葉酸池，由此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。若克瘤具有右旋及左旋異構物，僅左旋異構物在藥理學上有用。因此，生物活性左旋異構物(「左旋若克瘤」)亦已由FDA核准用於治療癌症。若克瘤之劑量係含有右旋(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若克瘤之(l)形式。投與人類患者之若克瘤之實例性有效量可包括介於約100 mg/m²至約300 mg/m²範圍內之(l)形式若克瘤之量。在一些實施例中，投與人類患者之(l)形式若克瘤之量為200 mg/m²。在其他實施例中，所投與若克瘤係(l + d)形式之若克瘤，其量介於約200 mg/m²至約600 mg/m²範圍內。在一些實施例中，所投與(l + d)形式之若克瘤之量為400 mg/m²。

奧沙利鉑係基於鉑之藥物，其用作DNA交聯劑用於有效抑制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(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介於約30 mg/m²至約150 mg/m²範圍內，例如約40 mg/m²至約100 mg/m²，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)對投與本文所述之組合治療之方法進行劑量修改。

在一些實施例中，投與具一或多個特徵之患者本文所述之組合治療之方法可包括減小或以其他方式修改根據本文實施例投與之MM-398之劑量。在一些實施例中，根據表1修改MM-398之劑量。

表1A：MM-398 (鹽)之劑量修改實例

毒性 NCI CTCAE v4.0	發生	接受之患者中之 MM-398調節 60 mg/m ² * (鹽)	無先前之對於 UGT1A1*28同型接合 之患者增加至 60 mg/m ² (鹽)
3級或4級不良反應	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至1 mg阿托品(atropine) (除非臨床上禁忌)用於任何嚴重度之早髮型腹瀉。 在恢復至≤ 1級或基線等級後按以下恢復使用MM-398：		
	第一次	45 mg/m ²	35 mg/m ²
	第二次	35 mg/m ²	30 mg/m ²
	第三次	中斷MM-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良反應)，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小20-30% (包括劑量減小20%、25%及/或30%)。在一些實施例中，將MM-398之第二次劑量或後續劑量減小約20%、25%或30% (例如，劑量自60 mg/m²減小至)。在一些實施例中，MM-398劑量減小25%。在一些實施例中，MM-398劑量減小30%。在一些實施例中，MM-398經減小劑量在自30 mg/m²開始至(且包括) 55 mg/m²範圍內。在一些實施例中，MM-398劑量減小至60 mg/m²。在一些實施例中，MM-398劑量減小至45 mg/m²。在一些實施例中，MM-398劑量減小至35 mg/m²。

其他劑量減小時間表提供於下表1B-1E中。當MM-398之開始(初始)劑量為60 mg/m²，5FU為2400 mg/m²，LV(1+d)為400 mg/m²且奧沙利鉑為85mg/m²或60 mg/m²時，則對於MM-398、5-FU及奧沙利鉑劑量中之每一者對於抗瘤療法之每次投與，因應III級或IV級血液毒性之第一次劑量減小較佳為25%劑量減小。對於持久毒性，儘管有第一次劑量減小，較佳在MM-398、5-氟尿嘧啶及奧沙利鉑之每一抗瘤劑中進行額外25%劑量減小。然後在一些情況中，進一步毒性將導致中斷治療。對於非血液學毒性，可遵循與用於血液毒性相同之劑量減小方案，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，其可基於患者之醫學適當劑量加以選擇。

表1B MM-398及奧沙利鉑之減小劑量之實例

劑量	MM-398 (mg/m2) (鹽)	奧沙利鉑 (mg/m2)	5-氟尿嘧啶(5FU) (mg/m2)
初始	60	60	2400
第一次減小	45	45	1800
第二次減小	35	35	1350

表1C MM-398及奧沙利鉑之減小劑量之實例

劑量	MM-398 (mg/m2) (鹽)	奧沙利鉑 (mg/m2)	5-氟尿嘧啶(5FU) (mg/m2)
初始	60	80	2400
第一次減小	45	60	1800
第二次減小	35	45	1350

表1D MM-398及奧沙利鉑之減小劑量之實例

劑量	MM-398 (mg/m2) (鹽)	奧沙利鉑 (mg/m2)	5-氟尿嘧啶(5FU) (mg/m2)
初始	60	60	2400
第一次減小	45	45	2400
第二次減小	35	35	1800

表1E MM-398及奧沙利鉑之減小劑量之實例

劑量	MM-398 (mg/m2) (鹽)	奧沙利鉑 (mg/m2)	5-氟尿嘧啶(5FU) (mg/m2)
初始	60	80	2400
第一次減小	45	60	2400
第二次減小	35	45	1800

在一些實施例中，投與具一或多個特徵之患者本文所述組合治療的方法可包括減小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，奧沙利鉑劑量減小20-30%。在一些實施例中，奧沙利鉑劑量減小20%。在一些實施例中，奧沙利鉑劑量減小25%。在一些實施例中，奧沙利鉑劑量減小30%。在一些實施例中，奧沙利鉑經減小劑

量在30 mg/m²至75 mg/m²範圍內。在一些實施例中，奧沙利鉑之劑量減小至75 mg/m²。在一些實施例中，奧沙利鉑之劑量減小至65 mg/m²。在一些實施例中，奧沙利鉑之劑量減小至60 mg/m²。在一些實施例中，奧沙利鉑之劑量減小至45 mg/m²。在一些實施例中，奧沙利鉑之劑量減小至45 mg/m²。在一些實施例中，奧沙利鉑之劑量減小至34 mg/m²。

在一些實施例中，投與具一或多個特徵之患者本文所述組合治療之方法可包括減小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，5-氟尿嘧啶劑量減小20-30%。在一些實施例中，5-氟尿嘧啶劑量減小20%。在一些實施例中，5-氟尿嘧啶劑量減小25%。在一些實施例中，5-氟尿嘧啶劑量減小30%。在一些實施例中，5-氟尿嘧啶之減小劑量在1000 mg/m²至1800 mg/m²範圍內。在一些實施例中，5-氟尿嘧啶之劑量減小至1800 mg/m²。在一些實施例中，5-氟尿嘧啶劑量減小至1350 mg/m²。在一些實施例中，5-氟尿嘧啶劑量減小至1200 mg/m²。

在一些實施例中，投與具一或多個特徵之患者本文所述組合治療之方法可包括減小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-氟尿嘧啶之劑量。

在一些實施例中，投與具一或多個特徵之患者本文所述之組合治療之方法可包括減小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-氟尿嘧啶中之一者以上之劑量。

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34、45或60 mg/m²微脂

伊立替康、34、42、45、60或85 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (l)形式之若克瘤或400 mg/m² (l+d)外消旋形式之若克瘤及1,200、1,350、1,800或2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，以治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌。

因此，在一些實施例中，投與組合治療以治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌之方法包含：

(A) (i) 35 mg/m²微脂伊立替康、35 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (l)-form或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,200 mg/m² 5-FU；(ii) 35 mg/m²微脂伊立替康、35 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (l)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,350 mg/m² 5-FU；(iii) 35 mg/m²微脂伊立替康、35 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (l)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,800 mg/m² 5-FU；(iv) 35 mg/m²微脂伊立替康、35 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (l)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及2,400 mg/m² 5-FU；(v) 35 mg/m²微脂伊立替康、45 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (l)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,200 mg/m² 5-FU；(vi) 35 mg/m²微脂伊立替康、45 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (l)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,350 mg/m² 5-FU；(vii) 35 mg/m²微脂伊立替康、45 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (l)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,800 mg/m² 5-FU；(viii) 35 mg/m²微脂伊立替康、45 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (l)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及2,400 mg/m² 5-FU；(ix) 35 mg/m²微脂伊立替康、45 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (l)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,200 mg/m² 5-FU；(x) 35 mg/m²微脂伊立替康、45 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (l)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,350 mg/m² 5-FU；(xi) 35 mg/m²微脂伊立替康、45 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (l)形式或400 mg/m²外消旋若克

瘤及1,800 mg/m² 5-FU；(xii) 35 mg/m²微脂伊立替康、45 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及2,400 mg/m² 5-FU；(xiii) 35 mg/m²微脂伊立替康、60 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,200 mg/m² 5-FU；(xiv) 35 mg/m²微脂伊立替康、60 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,350 mg/m² 5-FU；(xv) 35 mg/m²微脂伊立替康、60 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,800 mg/m² 5-FU；(xvi) 35 mg/m²微脂伊立替康、60 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及2,400 mg/m² 5-FU；(xvii) 35 mg/m²微脂伊立替康、85 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,200 mg/m² 5-FU；(xviii) 35 mg/m²微脂伊立替康、85 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,350 mg/m² 5-FU；(xix) 35 mg/m²微脂伊立替康、85 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,800 mg/m² 5-FU；或(xx) 35 mg/m²微脂伊立替康、85 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及2,400 mg/m² 5-FU；(B) (i) 45 mg/m²微脂伊立替康、35 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,200 mg/m² 5-FU；(ii) 45 mg/m²微脂伊立替康、35 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,350 mg/m² 5-FU；(iii) 45 mg/m²微脂伊立替康、35 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,800 mg/m² 5-FU；(iv) 45 mg/m²微脂伊立替康、35 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及2,400 mg/m² 5-FU；(v) 45 mg/m²微脂伊立替康、45 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400

mg/m^2 外消旋若克瘤及 $1,200 \text{ mg/m}^2$ 5-FU；(vi) 45 mg/m^2 微脂伊立替康、 45 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (1)形式或 400 mg/m^2 外消旋若克瘤及 $1,350 \text{ mg/m}^2$ 5-FU；(vii) 45 mg/m^2 微脂伊立替康、 45 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (1)形式或 400 mg/m^2 外消旋若克瘤及 $1,800 \text{ mg/m}^2$ 5-FU；(viii) 45 mg/m^2 微脂伊立替康、 45 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (1)形式或 400 mg/m^2 外消旋若克瘤及 $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-FU；(ix) 45 mg/m^2 微脂伊立替康、 45 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (1)形式或 400 mg/m^2 外消旋若克瘤及 $1,200 \text{ mg/m}^2$ 5-FU；(x) 45 mg/m^2 微脂伊立替康、 45 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (1)形式或 400 mg/m^2 外消旋若克瘤及 $1,350 \text{ mg/m}^2$ 5-FU；(xi) 45 mg/m^2 微脂伊立替康、 45 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (1)形式或 400 mg/m^2 外消旋若克瘤及 $1,800 \text{ mg/m}^2$ 5-FU；(xii) 45 mg/m^2 微脂伊立替康、 45 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (1)形式或 400 mg/m^2 外消旋若克瘤及 $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-FU；(xiii) 45 mg/m^2 微脂伊立替康、 60 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (1)形式或 400 mg/m^2 外消旋若克瘤及 $1,200 \text{ mg/m}^2$ 5-FU；(xiv) 45 mg/m^2 微脂伊立替康、 60 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (1)形式或 400 mg/m^2 外消旋若克瘤及 $1,350 \text{ mg/m}^2$ 5-FU；(xv) 45 mg/m^2 微脂伊立替康、 60 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (1)形式或 400 mg/m^2 外消旋若克瘤及 $1,800 \text{ mg/m}^2$ 5-FU；(xvi) 45 mg/m^2 微脂伊立替康、 60 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (1)形式或 400 mg/m^2 外消旋若克瘤及 $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-FU；(xvii) 45 mg/m^2 微脂伊立替康、 85 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (1)形式或 400 mg/m^2 外消旋若克瘤及 $1,200 \text{ mg/m}^2$ 5-FU；(xviii) 45 mg/m^2 微脂伊立替康、 85 mg/m^2 奧沙利鉑、 200 mg/m^2 (1)形式或 400 mg/m^2 外消旋若克瘤及 $1,350 \text{ mg/m}^2$ 5-FU；(xix) 45 mg/m^2 微脂伊立替康、 85 mg/m^2 奧沙利

鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,800 mg/m² 5-FU；
或(xx) 45 mg/m²微脂伊立替康、85 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式
或400 mg/m²外消旋若克瘤及2,400 mg/m² 5-FU；或(C) (i) 60 mg/m²微脂
伊立替康、35 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若
克瘤及1,200 mg/m² 5-FU；(ii) 60 mg/m²微脂伊立替康、35 mg/m²奧沙
利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,350 mg/m² 5-
FU；(iii) 60 mg/m²微脂伊立替康、35 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形
式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,800 mg/m² 5-FU；(iv) 60 mg/m²微脂伊
立替康、35 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克
瘤及2,400 mg/m² 5-FU；(v) 60 mg/m²微脂伊立替康、45 mg/m²奧沙利
鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,200 mg/m² 5-FU；
(vi) 60 mg/m²微脂伊立替康、45 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或
400 mg/m²外消旋若克瘤及1,350 mg/m² 5-FU；(vii) 60 mg/m²微脂伊立
替康、45 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤
及1,800 mg/m² 5-FU；(viii) 60 mg/m²微脂伊立替康、45 mg/m²奧沙利
鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及2,400 mg/m² 5-FU；
(ix) 60 mg/m²微脂伊立替康、45 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或
400 mg/m²外消旋若克瘤及1,200 mg/m² 5-FU；(x) 60 mg/m²微脂伊立替
康、45 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及
1,350 mg/m² 5-FU；(xi) 60 mg/m²微脂伊立替康、45 mg/m²奧沙利鉑、
200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,800 mg/m² 5-FU；(xii)
60 mg/m²微脂伊立替康、45 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400
mg/m²外消旋若克瘤及2,400 mg/m² 5-FU；(xiii) 60 mg/m²微脂伊立替

康、60 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,200 mg/m² 5-FU；(xiv) 60 mg/m²微脂伊立替康、60 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,350 mg/m² 5-FU；(xv) 60 mg/m²微脂伊立替康、60 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,800 mg/m² 5-FU；(xvi) 60 mg/m²微脂伊立替康、60 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及2,400 mg/m² 5-FU；(xvii) 60 mg/m²微脂伊立替康、85 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,200 mg/m² 5-FU；(xviii) 60 mg/m²微脂伊立替康、85 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,350 mg/m² 5-FU；(xix) 60 mg/m²微脂伊立替康、85 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及1,800 mg/m² 5-FU；或(xx) 60 mg/m²微脂伊立替康、85 mg/m²奧沙利鉑、200 mg/m² (1)形式或400 mg/m²外消旋若克瘤及2,400 mg/m² 5-FU。

微脂伊立替康較佳與奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶(5-FU)及若克瘤組合靜脈內投與。在一個實施例中，微脂伊立替康係在奧沙利鉑、5-FU及若克瘤之前投與。在另一實施例中，若克瘤係在5-FU之前投與。在另一實施例中，投與MM-398微脂伊立替康，之後投與奧沙利鉑，之後投與若克瘤且之後投與5-氟尿嘧啶。在某些實施例中，微脂伊立替康係經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，若克瘤係經30分鐘靜脈內投與。在各個實施例中，微脂伊立替康係MM-398。在各個實施例中，在投與MM-398微脂伊立替康及其他活性劑之前，預先以地塞米松及5-HT3拮抗劑或其他止吐劑對患有轉移性胰臟癌之人類患者用藥。

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方法組合加以考慮。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)之胰臟癌之方法，該方法包含向該患者投與微脂伊立替康(亦稱為MM-398 (例如，伊立替康蔗糖八硫酸酯鹽微脂體注射液))與奧沙利鉑、若克瘤及5-FU之組合。

1. 一種治療先前未接受治療胰臟癌之化學療法之人類受試者之胰臟癌之方法，該方法包含：向該受試者投與治療有效量之MM-398微脂伊立替康與奧沙利鉑、若克瘤及5-FU之組合以治療該人類受試者胰臟癌。

2. 如實施例1之方法，其中所投與MM-398微脂伊立替康之量為60 mg/m²或80 mg/m²。

3. 一種治療先前未接受治療胰臟癌之化學療法之人類受試者之胰臟癌之方法，該方法包含：向該受試者投與60 mg/m² MM-398微脂伊立替康與奧沙利鉑、若克瘤及5-FU之組合以治療該人類受試者胰臟癌。

4. 如實施例1至3中任一項之方法，其中所投與奧沙利鉑之量為約50 mg/m²至約100 mg/m²，例如約60 mg/m²至約85 mg/m²，例如60 mg/m²、75 mg/m²或85 mg/m²。

5. 如實施例1至4中任一項之方法，其中該若克瘤係以400 mg/m² (1 + d)外消旋形式或200 mg/m² (l)形式之劑量投與。

6. 如實施例1至5中任一項之方法，其中所投與5-FU之量為2,400 mg/m²。

7. 如實施例1至6中任一項之方法，其中該等MM-398微脂伊立替康、奧沙利鉑、若克瘤及5-FU投與至少一次，例如其中該MM-398、奧沙利鉑、若克瘤及5-FU係在28天週期之第1天及第15天投與。

8. 如實施例1至7中任一項之方法，其中投與多個週期。

9. 如實施例1至8中任一項之方法，其中該胰臟癌係胰臟腺癌，例如胰臟之不可切除、局部晚期或轉移性腺癌，例如其中該胰臟癌係胰臟之轉移性腺癌；或其中該轉移性胰臟癌係選自由以下組成之群之外分泌轉移性胰臟癌：導管細胞癌、腺泡細胞癌、腺鱗狀癌、囊腺癌(漿液型及黏液型)、巨細胞癌、與黏液性囊性腫瘤或胰管內乳頭狀黏液性腫瘤相關之侵襲性腺癌、混合型(導管-內分泌或腺泡-內分泌)、黏液癌、胰母細胞瘤、乳頭狀囊性腫瘤(Frantz腫瘤)、乳頭狀黏液癌、戒環狀癌、小細胞癌、未分類、未分化癌、漿液性囊腺癌及實性假乳頭狀瘤。

11. 如實施例1至10中任一項之方法，其中該奧沙利鉑係在該若克瘤之前投與該患者，例如其中該若克瘤係在該5-FU之前投與該患者，視情況其中該MM-398微脂伊立替康係在該等奧沙利鉑、若克瘤及5-FU之前投與該患者。

12. 如實施例11之方法，其中經90分鐘投與該MM-398，之後經120分鐘投與該奧沙利鉑，之後經30分鐘投與該若克瘤，之後經46小時投與該5-FU。

在具體實施例中，用本揭示內容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胰臟之轉移性腺癌之人類患者，該方法包

含在2週週期之第1天開始向該患者經90分鐘靜脈內投與80 mg/m² MM-398微脂伊立替康，之後投與60-85 mg/m²奧沙利鉑，之後投與200 mg/m² (l)形式之若克瘤或400 mg/m² (l+d)外消旋形式之若克瘤，之後投與2,400 mg/m² 5-FU，其中該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微脂伊立替康之有效量可介於約40 mg/m²至約100 mg/m²範圍內，例如約60 mg/m²至約80 mg/m²。在各個實施例中，投與人類患者之MM-398微脂伊立替康之量為60 mg/m²或80 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介於約40 mg/m²至約100 mg/m²範圍內，例如約60 mg/m²至約85 mg/m²。在各個實施例中，投與人類患者之奧沙利鉑之量為60 mg/m²或85 mg/m²。在本實施例之一個變體中，經120分鐘投與奧沙利鉑，經30分鐘投與若克瘤，且經46小時投與5-FU。

實例

實例1：於拓撲異構酶1抑制劑中之活體外胰臟癌細胞暴露

經游離伊立替康或MM-398投與之患者中SN-38之模擬腫瘤暴露顯示於圖1A中。顯示與游離伊立替康(CPT-11)相比，MM-398可在腫瘤中導致延長SN-38持續時間。在一組胰臟細胞系(AsPC-1、BxPC-3、Capan-2、CFPAC-1及MiaPaCa-2)中研究不同SN-38持續時間對細胞生長抑制之效應。圖1B圖解說明模擬2種藥物之此臨床相當SN-38暴露之活體外條件，其中於高濃度SN-38中暴露短時間段之細胞接近游離伊立替康，且在低濃度下暴露長時間段之細胞接近MM-398。結果及實驗條件歸納於圖1C中。舉例而言，用139 nM SN-38培育144小時之細胞相對於用417 nM培育24小時在患者腫瘤中具有MM-398相對於游離伊立替康之類似SN-38腫

瘤暴露比。在該等臨床相關條件下，與高濃度下之短暴露(即游離伊立替康)相比，延長暴露(即MM-398)主要導致更強胰臟癌細胞生長抑制。在SN-38與5-FU或奧沙利鉑組合時亦獲得類似結果，顯示在與用於FOLFIRINOX方案中之該等其他化學治療劑組合時，延長暴露亦導致增強之細胞生長抑制。

實例2：在動物模型中評估組合療法之活體內耐受性及效能

BxPC-3及CFPAC-1小鼠異種移植研究(效能)：

組織培養：在補充有10% FBS及1%青黴素/鏈黴素之RPMI生長培養基中培養BxPC-3細胞。亦在補充有10% FBS及1%青黴素/鏈黴素之RPMI生長培養基中培養CFPAC-1細胞。

動物：根據已核准導則實施實驗。自Charles River實驗室(Wilmington, MA)獲得雌性NOD.scid小鼠。將BxPC-3或CFPAC-1細胞以5e6個細胞以每隻小鼠50 uL總體積接種至右後肋部。除非另有指示，否則每組治療8隻動物。除非另有指示，否則將動物隨機化且在腫瘤達到200-250 mm³ (100-400 mm³範圍)平均體積時起始給藥。

治療效能：靜脈內投與MM-398、伊立替康及奧沙利鉑。腹膜內投與5-FU。在腫瘤達到200-250 mm³之平均體積時起始投與指示劑量之每一藥劑且繼續投與總計4次每週劑量。每週量測腫瘤體積直至腫瘤達到1000-2000 mm³、如所指示、動物之整體健康較差或在最終劑量後2週為止。

PDX19015小鼠異種移植研究(效能及耐受性)：

動物：根據已核准導則實施實驗。自Roswell Park癌症研究院(Buffalo, NY)獲得雌性CB.17 SCID小鼠，初始年齡為6-8週。除非另有指示，否則每個治療組治療8隻動物。腫瘤碎片源自供體小鼠且皮下植入。

除非另有指示，否則將動物隨機化且在腫瘤達到 $200\text{-}250\text{ mm}^3$ ($100\text{-}400\text{ mm}^3$ 範圍)平均體積時起始給藥。

治療效能：靜脈內投與MM-398、伊立替康及奧沙利鉑。腹膜內投與5-FU。在腫瘤達到 $200\text{-}250\text{ mm}^3$ 之平均體積時起始投與指示劑量之每一藥劑且繼續投與總計4次每週劑量。在給藥週期期間每週兩次量測腫瘤體積，然後每週一次量測直至腫瘤達到 $1000\text{-}2000\text{ mm}^3$ 、如所指示、動物整體健康較差或第一次劑量後100天為止。耐受性：每週一次量測小鼠體重以監測治療耐受性。在體重下降至低於基線 $\geq 20\%$ 或其展現較差整體健康之明顯體徵時，將小鼠安樂死。

奧沙利鉑之延遲給藥：

動物：根據已核准導則實施實驗。自Charles River實驗室(Wilmington, MA)獲得雌性CD-1小鼠。在未經實驗(不具有腫瘤)之小鼠中實施耐受性研究。每組治療3隻動物。

治療耐受性：將藥劑以其預先確定之最大耐受劑量(MM-398, 50 mg/kg ；奧沙利鉑, 17 mg/kg)靜脈內投與。每一藥物係個別地或組合投與。按以下3個獨立投藥時間表其中之一者給予組合：共注射(同時投與藥物)，在第1天給予MM-398且在第2天(延遲24小時)給予奧沙利鉑，或在第1天給予MM-398且在第4天(延遲72小時)給予奧沙利鉑。給予每一藥物之單一投與。在治療後長達2週期間每天量測小鼠體重。在體重下降至低於基線 $\geq 20\%$ 、其展現較差整體健康之明顯體徵或在治療後2週(研究結束時)時，將小鼠安樂死。

血液學及肝毒性之量測：在研究結束時，經由心臟穿刺對每隻小鼠實施末端放血。根據製造商方案藉由Hemavet (Drew Scientific, Miami

Lakes, FL)量測血液學功能(血球計數)。根據製造商方案藉由CatalystDx (Idexx Laboratories, Westbrook, ME)量測肝功能(酶含量)。

實例3：胰臟癌之治療

如圖12中示意性顯示，本發明研究係開放標籤、2期比較研究，以在未接受先前化學療法之患有轉移性胰臟腺癌之患者中評價與nab-太平洋紫杉醇 + 吉西他濱相比，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(臂1)、(2) MM-398 + 5-FU/LV (臂2)及(3) nab-太平洋紫杉醇 + 吉西他濱(臂3)。

此2期研究在患有先前未治療mPAC之患者中評估相對於nab-太平洋紫杉醇 + 吉西他濱，具有或不具有奧沙利鉑之MM-398 + 5-FU/LV初步安全性及效能。該研究亦可提供關於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、耐受性且最終改良效能。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，使用MM-398代替習用伊立替康經設計以進一步改良FOLFIRINOX之效能。

在本文中提供微脂伊立替康、奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶(5-FU)/若克瘤之經修改三重組合方案，其中不以推注方式投與5-FU。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週劑量之臂1組合方案中評估奧沙利鉑之目標劑量(60-85 mg/m²)。注意，在MM-398給藥之情況下，預期SN-38之C_{max}低於針對游離伊立替

康之標準給藥可預期者。

研究分兩部分進行，如圖12之示意圖中所圖解說明：1) MM-398 + 5-FU/LV + 奧沙利鉑方案之安全性準備期(run-in)，及2) MM-398 + 5-FU/LV + 奧沙利鉑方案、先前在3期NAPOLI-1試驗(即NAPOLI方案)中顯示效能之MM-398 + 5-FU/LV組合及nab-太平洋紫杉醇 + 吉西他濱對照臂之隨機化效能研究。

部分1：

部分1由臂1中組合方案之開放標籤安全性準備期組成：MM-398 + 5-FU/LV + 奧沙利鉑。臂2及臂3方案具有已確立劑量，且MM-398 + 5-FU/LV已在患有復發轉移性胰臟癌之患者之3期研究中顯示可耐受，產生抗腫瘤反應，且因此不包括於研究之此部分中。安全性準備期招收小隊列患者，遵循傳統3 + 3劑量遞增設計以確認奧沙利鉑之目標劑量。在第一治療週期(即每週期28天；或若在患者隊列中存在治療延遲，在第2次劑量之研究治療後14天以測定目標組合劑量是否可耐受(注意：目標組合劑量係基於FOLFIRINOX方案之已確立劑量))評估劑量限制性毒性(DLT)。若在安全性評估階段期間不存在DLT，則遵循研究者、醫學監測醫師與贊助商之間之協議起始後續隊列。若發生一例DLT，則將隊列擴展至6名患者。若2名或更多患者具有在給定劑量水平內之DLT，則認為該劑量超出組合之安全性及耐受性準則，且不進一步增加該劑量；然而，可探索較低劑量。然後將部分2劑量定義為下一較低劑量水平，其中治療6名患者且≤1名患者經歷定性為DLT之毒性。

另外，在評估DLT時慮及UGT1A1*28等位基因狀態。基於使用伊立替康之先前經歷，對於UGT1A1*28等位基因同型接合(UGT1A1 7/7基因

型)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風險。根據關於伊立替康之處方資訊，在66名接受單一藥劑伊立替康(350 mg/m^2 ，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異型接合(UGT1A1 6/7基因型)之患者中發病率為12.5%。重要的是，在對於野生型(WT)等位基因同型接合(UGT1A1 6/6基因型)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暴露之間之聯繫(參見研究者手冊(Investigator Brochure))。在I期研究中，在異型接合或WT患者之隊列中未見到毒性差異，且在兩個隊列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較低，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為 80 mg/m^2 。然而，若已知患者對於UGT1A1*28為同型接合，則可如本文所述減小MM-398劑量。

部分2：

部分2由開放標籤、隨機化、2期研究組成，其中患者將隨機化至MM-398 + 5-FU/LV + 奧沙利鉑、MM-398 + 5-FU/LV或nab-太平洋紫杉醇 + 吉西他濱之治療(1:1:1)。基於地區(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。

使用先前與5-FU/LV組合之奧沙利鉑治療時以下不良事件係常見的($\geq 40\%$)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。可預期其他不良事件，如奧沙利鉑之包裝插頁中所述，包括過敏反應及變應性反應。在FOLFIRINOX組合之3期研究中，最常見(> 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)濃度上升、血栓栓塞及發熱性嗜中性球減少症。慮及該等預期毒性，在研究之部分1中評估臂1之安全性及耐受性，如下文所述。

85 mg/m²之奧沙利鉑劑量係此研究之部分2之目標劑量。部分1之目的係確認在使用MM-398代替習用伊立替康時，此劑量是否相容。為免存在任何意外毒性，首先以較低劑量之奧沙利鉑(60 mg/m²，見表1)治療3至6名患者，之後以85 mg/m²之最高建議劑量投與奧沙利鉑。在研究之部分2中欲投與之三重組合之劑量定義為在其下3至6名患者之隊列中少於2名患者經歷DLT之最高劑量水平。對於每隊列總計不多於6名患者，若1名患者經歷定性為DLT之治療相關毒性，則在該劑量水平下另外招收多達3名患者。若未觀察到額外DLT，則恢復劑量遞增。若第二名患者在該劑量下經歷定性為DLT之治療相關毒性，則認為該劑量超出組合之最適安全性及耐受性準則。然後將欲用於部分2中之劑量定義為下一較低劑量水平，其中治療6名患者且≤ 1名患者經歷定性為DLT之毒性。

患者隊列之給藥以劑量水平-1開始，且計劃遞增至劑量水平-2B（目標劑量），其中三種藥物中之一者之劑量增加，同時另外兩種藥物維持恆定劑量。若-1劑量水平經評估且被認為安全，則可起始遞增至-2B劑量水平。任何遞減之決定以及在遞減後在替代性劑量下招收必須根據已確立之用於劑量遞增之決定程序來作出，如本文所述。臂1組合方案之計劃之劑量遞增概述於下表2中；關於劑量投與之其他詳情如本文在「研究治療」

部分中所述。

表 2 部分 1 劑量遞增表 (MM-398 + 5-FU/LV + 奧沙利鉑)

水平	奧沙利鉑		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
	劑量 (mg/m ²) ^a	給藥日期 ^c	劑量 (mg/m ²) ^b	給藥日期 ^c	劑量 (mg/m ²)	給藥日期 ^c
-1	60	1、15	2400/400	1、15	60	1、15
-2B	85	1、15	2400/400	1、15	60	1、15

a 結合MM-398之第一劑量之第一劑量投與；在部分1中奧沙利鉑欲在完成nal-IRI輸注後2小時投與。

b 46小時輸注，不給予推注；若克瘤及5-FU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

臂1：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，之後奧沙利鉑，然後LV，之後5-FU。

在部分1中，患者在完成MM-398輸注後2小時接受奧沙利鉑輸注。若未見輸注反應，則部分2患者可在完成MM-398輸注後直接接受奧沙利鉑。若在部分2患者中見到任何3級或更高級輸注反應，則DSMB可選擇恢復回至在完成MM-398輸注後2小時投與奧沙利鉑。

臂1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)，所有患者皆必須在MM-398輸注、5-FU/LV輸注及奧沙利鉑輸注前，用標準劑量之地塞米松及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。

臂2：MM-398 + 5-FU/LV

在診療所中欲投與之輸注之順序將如下：首先投與MM-398，之後LV，之後5-FU。

臂2預先用藥

根據伊立替康及5-FU投與之標準制度實踐，或用於位於EU中之地點之SmPC，所有患者皆必須在MM-398輸注及5-FU/LV輸注之前，用標準劑量之地塞米松及5-HT3拮抗劑或等效之其他止吐劑預先用藥。阿托品可根據標準制度實踐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(臂1及2)

每兩週經90分鐘(± 10 分鐘)藉由靜脈內(IV)輸注投與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。應謹慎地不使用管線過濾器或任何除D5W或生理鹽水外之稀釋劑。MM-398可以最高1 mL/sec (30 mg/sec)之速率投與。

欲投與之MM-398之實際劑量將在每一週期開始時藉由計算患者之體表面積加以確定。容許計算總劑量中之 $\pm 5\%$ 變異數以便於劑量投與。由於MM-398小瓶係一次性使用之小瓶，現場人員不得為了日後使用而儲存小瓶之任何未使用部分且其必須棄去產品之未使用部分。

5-FU及若克瘤之劑量及投與(臂1及2)

在每一28天週期之第1天及第15天以 400 mg/m^2 (1 + d)外消旋形式或 200 mg/m^2 (1)形式之劑量作為IV輸注經30分鐘(± 5 分鐘)投與若克瘤。

在每一28天週期之第1天及第15天以 2400 mg/m^2 之劑量作為IV輸注經46小時(± 60 分鐘)投與5-FU。

若克瘤應根據包裝插頁上之說明、SmPC或用於若克瘤重構之標準制度導則加以重構。

若克瘤應在5-FU輸注之前投與(在臂1中，若克瘤將與奧沙利鉑同時給予)。欲投與之5-FU及若克瘤之實際劑量係藉由在每一週期之前計算患者之體表面積加以確定。容許計算總劑量中之 $\pm 5\%$ 變異數以便於劑量投與。

奧沙利鉑之劑量及投與(僅臂1)

在部分1中，在每一28天週期之第1天及第15天以如表2中所指示增加之劑量水平(60 mg/m^2 - 85 mg/m^2)經120分鐘(± 10 分鐘) IV投與奧沙利鉑。

在部分2中，在每一28天週期之第1天及第15天以 85 mg/m^2 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)。

奧沙利鉑應根據包裝插頁上之說明、SmPC或根據用於製備及投與奧沙利鉑之標準制度導則加以製備。

奧沙利鉑應在MM-398輸注之後投與；在部分1中，劑量水平1中之最初3名患者在完成MM-398輸注後2小時開始奧沙利鉑輸注。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加以確定。容許計算總劑量中之 $\pm 5\%$ 變異數以便於劑量投與。

臂3：nab-太平洋紫杉醇 + 吉西他濱

在診療所中欲投與之輸注之順序如下：首先投與nab-太平洋紫杉醇，之後吉西他濱。

臂3預先用藥

所有接受nab-太平洋紫杉醇及吉西他濱之患者皆應根據各別包裝插頁預先用藥。若存在用於每週nab-太平洋紫杉醇及/或吉西他濱之預先用藥之不同制度導則，則研究者應使用其標準方法或用於位於EU中之地點之SmPC。

nab-太平洋紫杉醇及吉西他濱之劑量及投與(臂3)

在每一28天週期之第1天、第8天及第15天以125 mg/m²經35分鐘(±5分鐘) IV投與nab-太平洋紫杉醇。

在每一28天週期之第1天、第8天及第15天以1000 mg/m²經30分鐘(±5分鐘) IV投與吉西他濱。

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，若以下不良事件在第一治療週期期間發生且被認為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(停用研究藥物且投與合併用藥，例如G-CSF投與用於嗜中性球減少症)，其在7天內不消退；
- 4級嗜中性球減少症併發 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 發熱(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，但明確不包括：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(僅在用最適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(僅在用最適抗腹瀉方案治療後腹瀉持續> 72小時時視為劑量限制性)。

任何與疾病進展相關之毒性將不視為DLT。

用於DLT評估及劑量遞增決定目的之安全性評價階段係1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)。僅在已在當前劑量水平下評估安全性資料後(在最後入選隊列之患者完成第一治療週期後)劑量可遞增至下一水平，且尚未超出最適劑量之安全性及耐受性準則(參見部分2劑量定義部分)。另外，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或組合療法劑量之聯繫並在劑量遞增決定中慮及。可能可獲得PK資料，但關於劑量遞增之決定並不需要。

納入準則	排除準則
為了納入研究中，患者必須： • 先前在轉移情況中未經治療之病理確認之胰臟腺癌 ◦ 部分1：容許在入選前6週內診斷之不可切除、局部晚期或轉移疾病 ◦ 部分2：必須患有在隨機化前6週內診斷之轉移疾病；不容許局部晚期疾病 • 如藉由RECIST v1.1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證實	患者必須符合所有納入準則且不符合以下任何排除準則： • 在轉移情況中胰臟癌之使用手術、輻射療法、化學療法或研究性療法(注意：容許置放膽道支架)之先前治療 • 胰臟癌之使用細胞毒性劑量之化學療法之先前治療(若自療法完成已過去≥ 6個月，則接受使用作為輻射敏化劑之化學療法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、> 1級之腹瀉、吸收不良症候群、潰瘍性結腸炎、發炎性腸病或部分腸阻塞

納入準則	排除準則
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，及 ○ 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≤ ULN (容許膽汁引流用於膽道梗阻)，及 ○ AST及ALT ≤ 2.5 × ULN (若存在肝轉移則≤ 5 × 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 ≤ 1.5 × 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或無任何臨床顯著發現之ECG • 自任何先前手術或輻射療法之影響中恢復 • 年齡≥ 18歲 • 若可用，可同意提交未染	• 過去3年中之任何繼發性惡性病史；具有原位癌或基底或鱗狀細胞皮膚癌之既往史之患者係合格的。若具有其他惡性病史之患者已連續無疾病至少3年，則其係合格的。 • 已知對MM-398之組份、其他微脂體產物或5-FU、若克瘤或奧沙利鉑之任何組份中之任一者之過敏性 • 已知對nab-太平洋紫杉醇或吉西他濱之任何組份之過敏性(僅部分2) • 對於參與試驗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 ○ HIV、肝炎B或肝炎C之已知歷史性或活動性感染 • 在篩選就診期間或在排定的給藥第1天之活動性感染或> 38.5°C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)，其在研究者看來可影響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、若克瘤或奧沙利鉑之任何禁忌 • 使用強CYP2C8抑制劑或誘導物，或存在nab-太平洋紫杉醇或吉西他濱之任何其他禁忌(僅部分2) • 研究者認為可能會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基於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

納入準則	排除準則
色歸檔腫瘤組織以供分析 • 能理解並簽署知情同意書 (或有能理解並簽署知情同意書之法定代表人)	同意在研究期間及在最終劑量之研究藥物後3個月中使用高度有效之節育方法。

劑量修改

在投與後續投藥週期之前，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)加以評級。所有臂之所有劑量減小皆應以之前週期最嚴重的毒性為基礎。

給藥可自其到期時暫停長達2週，以便使得從與研究治療相關之毒性恢復。若從毒性恢復所需時間超過2週，則除非患者正受益於研究治療，否則患者應中斷研究，在此情形下患者研究之持續性應在研究者與贊助商之間根據繼續之風險及益處討論。若奧沙利鉑在入選臂1之患者中會產生耐受不良，則可中斷奧沙利鉑，而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小，則其應在研究之持續時間中保持減小；不允許劑量再遞增至較早劑量。任何具有2次劑量減小且經歷需要第三次劑量減小之不良事件之患者必須中斷研究治療。

劑量修改

每次給藥前，患者必須具有：ANC ≥ 1500/mm³、WBC ≥ 3500/mm³、血小板計數≥ 100,000/mm³及腹瀉≤ 1級。

治療應延遲，以使得足夠時間能恢復至上述水平，且在恢復後，應根據下表中之導則加以投與治療。若患者患有發熱性嗜中性球減少症，則

ANC必須已回復至 $\geq 1500/\text{mm}^3$ 且患者必須已自感染恢復。對於3級或4級非血液學毒性，治療應延遲，直至其消退至1級或基線為止。臂1 (表3)及臂2 (表6至14)之方案內每一個別治療之劑量調節之導則參見下表。為免患者經歷輸注反應，應遵循制度導則或經提供用於管控輸注反應之導則。

對於下文所有表格，若需要2次以上劑量減小或若MM-398減小需要低於 $35 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，則患者應停止研究治療。對於若克瘤，不需要針對毒性調節劑量。若克瘤必須在即將給予每一5-FU劑量之前給予；因此，若暫停5-FU劑量，則若克瘤劑量亦應暫停。

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，對於臂1，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進行所有後續給藥之研究治療之選擇。

臂1劑量修改

ONIVYDE之開始劑量為 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，5FU為 $2400 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，LV為 $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ 且奧沙利鉑為 $85 \text{ mg}/\text{m}^2$ 或 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。所有藥劑發生III-IV級血液毒性任一者，劑量減小將為25%減小。以持久毒性而言，儘管有第一次劑量減小，連帶所有藥劑的額外25%劑量減小仍會採行。進一步毒性則將會導致試驗中斷。

對於非血液學毒性，劑量減小如同血液毒性相同之劑量減小方案，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，其將如表3中所示。

表3：臂1劑量修改

依據CTCAE等級之最嚴重毒性	MM-398	5-FU	奧沙利鉑
血液學毒性			
2級嗜中性球減少症 (ANC <1500 - 1000個細胞/ mm ³)	100%之先前劑量	100%之先前劑量	第1次發生：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 ^a	第1次發生：將劑量減小至45 mg/m ² 第2次發生：將劑量減小至35 mg/m ²	第1次發生：將劑量減小25% 第2次發生：將劑量再減小25%	第1次發生：將劑量自85 mg/ m ² 減小至65 mg/m ² 或自60 mg/m ² 減小至45 mg/m ² 第2次發生：將劑量自65 mg/ m ² 減小至50 mg/m ² 或自45 mg/m ² 減小至35 mg/m ²
≥ 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)	若為2級：100%之先前劑量 若≥ 3級： 第1次發生：將劑量減小至45 mg/m ² 第2次發生：將劑量減小至35 mg/m ²	若為2級：100%之先前劑量 若≥ 3級： 第1次發生：將劑量減小25% 第2次發生：將劑量再減小25% (原始劑量之50%)	第1次發生：將劑量自85 mg/ m ² 減小至65 mg/m ² 或自60 mg/m ² 減小至45 mg/m ² 第2次發生：將劑量自65 mg/ m ² 減小至50 mg/m ² 或自45 mg/m ² 減小至35 mg/m ²

上文未明確列示之其他血液學毒性	若≤ 2級：100%之先前劑量 若≥ 3級： 第1次發生：將劑量減小至45 mg/m ² 第2次發生：將劑量減小至35 mg/m ²	若≤ 2級：100%之先前劑量 若≥ 3級： 第1次發生：將劑量減小25% 第2次發生：將劑量再減小25%	若≤ 2級：100%之先前劑量 若≥ 3級： 第1次發生：將劑量自85 mg/ m ² 減小至65 mg/m ² 或自60 mg/m ² 減小至45 mg/m ² 第2次發生：將劑量自65 mg/ m ² 減小至50 mg/m ² 或自45 mg/m ² 減小至35 mg/m ²
除了無力及3級厭食症以外之非血液學毒性 ^b			
1級或2級，包括腹瀉 ^c	100%之先前劑量	100%之先前劑量，除了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以外	100%之先前劑量

3級或4級， 包括腹瀉 ^d (噁心及嘔吐除外)	第1次發生：將劑量減小至45 mg/m ² 第2次發生：將劑量減小至35 mg/m ²	第1次發生：將劑量減小25% 第2次發生：將劑量再減小25% *除了3級或4級手足症候群以外	第1次發生：將劑量自85 mg/ m ² 減小至65 mg/m ² 或自60 mg/m ² 減小至45 mg/m ² 第2次發生：將劑量自65 mg/ m ² 減小至50 mg/m ² 或自45 mg/m ² 減小至35 mg/m ²
3級或4級噁心及/或嘔吐，儘管進行止吐療法	優化止吐療法及 第1次發生：將劑量減小至45 mg/m ² 第2次發生：將劑量減小至35 mg/m ²	優化止吐療法並將劑量減小25%；若患者已接受減小劑量，則將劑量再減小25%	第1次發生：將劑量自85 mg/ m ² 減小至65 mg/m ² 或自60 mg/m ² 減小至45 mg/m ² 第2次發生：將劑量自65 mg/ m ² 減小至50 mg/m ² 或自45 mg/m ² 減小至35 mg/m ²
2級手足症候群	100%之先前劑量 ^d	第1次發生：將劑量減小25% 第2次發生：將劑量再減小25%	100%之先前劑量

3級或4級手足症候群	第1次發生：將劑量減小至45 mg/m ² 第2次發生：將劑量減小至35 mg/m ²	中斷療法	無需修改劑量
任何等級之小腦神經或 2級心臟毒性	無需修改劑量 ^e	中斷療法	無需修改劑量
感覺神經病變	無需修改劑量 ^e	無需修改劑量 ^e	2級，持久： 將劑量自85 mg/m ² 減小至60 mg/m ² 或自60 mg/m ² 減小至45 mg/m ² 3級，在下一週期之前恢復： 將劑量自85 mg/m ² 減小至60 mg/m ² 或自60 mg/m ² 減小至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

^d 3級腹瀉：7-9次糞便/天 > 治療前；4級腹瀉：> 10次糞便/天 > 治

療前

臂2劑量修改

給藥可自其到期時暫停長達3週，以容許自與研究治療相關之毒性恢復。若自毒性恢復所需時間超過3週，則除非患者正受益於研究治療，否則患者應中斷研究，在此情形中，患者繼續性研究應在研究者與贊助商或其指定者之間根據繼續之風險及益處討論。

若患者之劑量在研究期間由於毒性而減小，則其應在研究之持續時間中保持減小；不允許劑量再遞增至較早劑量。任何具有2次劑量減小且經歷將需要第三次劑量減小之不良事件之患者必須中斷研究治療。

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4

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；迅速對對症治療(例如，抗組織胺、NSAIDS、麻醉藥)反應；指示<24小時之預防性醫藥
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加以管控輸注反應。

表5

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(diphenhydramine)鹽酸鹽、650 mg 經口乙醯胺酚 (acetaminophen)及氧 - 在輸注反應已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50 mg IV 苯海拉明鹽酸鹽、10 mg IV 地塞米松、用於支氣管痙攣之支氣管擴張劑及如醫學上所需要之其他醫藥或氧 - 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 - 如針對支氣管痙攣所指示投與腎上腺素、支氣管擴張劑或氧 - 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，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

在起始新的治療週期之前，患者必須具有：

- $ANC \geq 1500/mm^3$
- 血小板計數 $\geq 100,000/mm^3$

治療應延遲，以容許足夠時間用於恢復，且在恢復後，應根據下表中之導則加以投與治療。若患者患有發熱性嗜中性球減少症，則ANC必須已回復至 $\geq 1500/mm^3$ 且患者必須已自感染恢復。

表6：針對嗜中性球計數之MM-398劑量修改

ANC：細胞/mm ³ (最嚴重CTCAE grade)	用於下一週期之MM-398劑量		
	臂A：對於UGT1A1*28並非同型接合之患者	臂A：對於UGT1A1*28同型接合之患者 臂C：對於UGT1A1*28並非同型接合之患者	臂C：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級/4級)或發熱性嗜中性球減少症	將劑量減小20 mg/m ² 至40 mg/m ² 之最小劑量	在第一次出現時將劑量減小至45 mg/m ² 且在第二次出現時減小至35 mg/m ²	在第一次出現時將劑量減小至45 mg/m ² 且在第二次出現時減小至35 mg/m ²

表7：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		
	臂A：對於UGT1A1*28並非同型接合之患者	臂A：對於UGT1A1*28同型接合之患者 臂C：對於UGT1A1*28並非同型接合之患者	臂C：對於UGT1A1*28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級/4級	將劑量減小20 mg/m ² 至40 mg/m ² 之最小劑量	在第一次出現時將劑量減小至45 mg/m ² 且在第二次出現時減小至35 mg/m ²	在第一次出現時將劑量減小至45 mg/m ² 且在第二次出現時減小至35 mg/m ²

針對非血液學毒性MM-398劑量修改

治療應延遲，直至腹瀉消退至≤ 1級為止，且對於其他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。輸注反應應如上文所述加以處置。

表8：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		
	臂A：對於 UGT1A1*28並 非同型接合之 患者	臂A：對於 UGT1A1*28同型接 合之患者 臂C：對於 UGT1A1*28並非同 型接合之患者	臂C：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)	將劑量減小20 mg/m ² 至40 mg/m ² 之最小 劑量	在第一次出現時將 劑量減小至45 mg/m ² 且在第二次 出現時減小至35 mg/m ²	在第一次出現時將 劑量減小至45 mg/m ² 且在第二次出 現時減小至35 mg/m ²

表9：針對腹瀉、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		
	臂A：對於UGT1A1*28並非同型接合之患者	臂A：對於UGT1A1*28同型接合之患者 臂C：對於UGT1A1*28並非同型接合之患者	臂C：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)	將劑量減小20 mg/m ² 至40 mg/m ² 之最小劑量	在第一次出現時將劑量減小至45 mg/m ² 且在第二次出現時減小至35 mg/m ²	在第一次出現時將劑量減小至45 mg/m ² 且在第二次出現時減小至35 mg/m ²
3級或4級噁心及/或嘔吐，儘管已進行治療療法	優化止吐療法並將劑量減小20 mg/m ² 至40 mg/m ² 之最小劑量	優化止吐療法並將劑量減小至40 mg/m ²	優化止吐療法並將劑量減小至40 mg/m ²

5-FU及若克瘤劑量修改

用於5-FU劑量修改之導則提供於下文中。若克瘤不需要針對毒性之劑量修改。若克瘤必須在即將給予每一5-FU劑量之前給予；因此，若暫停5-FU劑量，則若克瘤劑量亦應暫停。為免患者經歷輸注反應，應使用制度導則或經提供用於管控MM-398輸注反應之導則。

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治療週期之前，患者必須具有：

- ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$
- WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$
- 血小板計數 $\geq 75,000/\text{mm}^3$ （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 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ）

治療應延遲，以容許足夠時間用於恢復，且在恢復後，應根據下表中提供之導則加以投與治療。週期持續時間固定為6週，且若患者因毒性而不能接受D8、D15或D22劑量，則將視為略過該劑量。

表 10：針對血液學毒性之 5-FU 劑量修改（臂 B 及 C）

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	且	$\geq 50,000$	100%之先前劑量	100%之先前劑量
500 - 999	或	$<50,000 - 25,000$	暫停；在消退時，將劑量減小25% ^b	將劑量減小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；在消退時，將劑量減小25% ^b	將劑量減小25% ^b

^a 所有劑量修改皆應基於最嚴重前述毒性

^b 需要2次以上劑量減小之患者必須停用研究

針對非血液學毒性之5-FU劑量修改

治療應延遲，直至所有3級或4級非血液學毒性皆消退至1級或基線為止。針對5-FU相關毒性之劑量調節之導則提供於下文中。週期持續時間固定為6週，且若患者因毒性而不能接受D8、D15或D22劑量，則將視為略過該劑量。

表11：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等級	D8、D15、D22之5-FU劑量 ^a	下一週期之5-FU劑量 ^a
1級或2	100%之先前劑量，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，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	將劑量減小25% ^b	將劑量減小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；在消退時，將劑量減小25% ^b ，3級或4級手足症候群除外	將劑量減小25% ^b ，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 所有劑量修改皆應基於最嚴重前述毒性

^b 需要2次以上劑量減小之患者必須停用研究

^c 無力及3級厭食症無需劑量修改

用於UGT1A1*28陽性患者之MM-398劑量修改(臂1 及2)

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結果。所有患者皆將以80 mg/m² (鹽)開始給藥，但對於對於UGT1A1*28 7/7基因型呈陽性(即同型接合)之患者後續劑量可減小。對於接受80 mg/m² (鹽) MM-398之部分1患者：端視在第一劑量後觀察到之總體安全性概況，在PI、贊助商與醫學監測醫師之間討論後可將劑量減小至60 mg/m² (鹽)。任何在第1週期期間由於UGT1A1*28同型接合性而接受減小劑量之部分1患者將不可評估隊列且被替代。

臂3 劑量修改

由於與nab-太平洋紫杉醇及吉西他濱相關之毒性所需的劑量水平減小應遵循表12中概述之導則加以進行。

表 12：用於 nab- 太平洋紫杉醇及吉西他濱之劑量水平減小

劑量水平	Nab-太平洋紫杉醇(mg/m ²)	吉西他濱(mg/m ²)
完整劑量	125	1000
第1次劑量減小	100	800
第2次劑量減小	75	600
若需要額外劑量減小	中斷	中斷

針對嗜中性球減少症及血小板減少症之推薦劑量修改提供於表13中且與其他毒性相關之調節提供於表14中。

表13：在每一週期開始時或在週期內針對嗜中性球減少症及/或血小板減少症之 nab- 太平洋紫杉醇及吉西他濱劑量修改。

週期日期	ANC (細胞/mm ³)		血小板計數(細胞/mm ³)	Nab-太平洋紫杉醇 / 吉西他濱
第1天	<1500	或	< 100,000	延遲劑量直至恢復為止
第8天	500至< 1000	或	50,000至< 75,000	減小1次劑量水平
	< 500	或	< 50,000	停用劑量
第15天：若第8天劑量減小或無修改給予：				
	500至< 1000	或	50,000至< 75,000	自第8天減小1次劑量水平
	< 500	或	< 50,000	停用劑量
第15天：若停用第8天劑量：				
	≥ 1000	或	≥ 75,000	自第1天減小1次劑量水平
	500至< 1000	或	50,000至< 75,000	自第1天減小2次劑量水平
	< 500	或	< 50,000	停用劑量

ANC = 絕對嗜中性球計數

表14：針對其他不良藥物反應之 nab- 太平洋紫杉醇及吉西他濱劑量修改

不良藥物反應	Nab-太平洋紫杉醇	吉西他濱
發熱性嗜中性球減少症: 3級或4級	停用直至發熱消退且ANC ≥ 1500為止；以下一較低劑量水平恢復使用	
周圍神經病變：3級或4級	停用直至改良至≤ 1級為止；以下一劑量水平恢復使用	無劑量減小
皮膚毒性: 2級或3級	減小至下一較低劑量水平；若毒性持續存在則中斷治療	
胃腸毒性: 3級黏膜炎或腹瀉	停用直至改良至≤ 1級為止； 以下一劑量水平恢復使用	

疾病評估

根據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。另外，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。在整個研究期間必須使用相同評價方法。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根據該等導則進行。

腫瘤評價應直至已確定患者患有進展性疾病(根據RECIST v1.1)才完成。對於在治療結束時根據RECIST v. 1.1不具有已記錄疾病進展之患者，應在隨訪期中每8週繼續實施成像研究直至紀錄疾病進展為止。推薦按時間表繼續進行成像隨訪以減小在實驗性治療對疾病之影響之評估中之潛在偏向。

EORTC-QLQ-C30及EQ-5D-5L (僅部分2)

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下，EORTC-QLQ-C30係可靠且有效之癌症患者之生活品質之量度。其納入9種多項量表：5種功能量表(身體、角色、認知、情緒及社會)；3個症狀量表(疲勞、疼痛以及噁心及嘔

吐)；及1個整體健康及生活品質量表。亦包括若干個單項症狀量度。EQ-5D係HRQL之一般性基於偏好之量測。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/不適及焦慮症/抑鬱症。每一維度具有5個等級：無困難、輕微困難、中等困難、嚴重困難及無法做到。

需要患者在評價時間表中概述之時間點完成兩個問卷。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。將僅需要彼等對於其可獲得問卷之經驗證翻譯之患者完成問卷。

效能分析

在效能評價中，將每一含MM-398臂與對照臂相比較。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MM-398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%水平。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。

腫瘤評估係根據RECIST v1.1量測。對於每一患者，將無進展存活時間測定為自隨機化(對於部分1中之患者，參照開始時間將為第一次研究藥物之日期)至第一次經記錄放射照相疾病進展(PD)之時間(根據使用RECIST 1.1之研究者)，或由於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超過最後一次無PD腫瘤評價後12週之時間點，則在最後一次無PD腫瘤評價時檢查無進展存活時間。

在可確定所有隨機化患者之第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)，實施初步分析。在至少120名(即80%之隨機化患者)患者中已發生PFS事件時，實施針對PFS及其他終點之後續分析。

初步效能分析

在治療意向(ITT)分析中，若患者之資料指示患者在24週時無進展，則認為患者已達成24週之無進展存活。亦即，若在第24週或之後，在進展或新抗癌療法之前有至少一個無PD評價，則認為患者係反應者。

不符合24週無進展達成準則之患者(例如直至第24週進展/死亡之患者，在第24週之前檢查之患者)，若進展或死亡發生在超過最後一次無PD腫瘤評價12週之時間點。

對於每一臂，藉由用符合24週達成準則之患者數除以該臂中之ITT患者數來估計在24週之無進展存活達成率。該比率估計值係以相應95%信賴區間來呈現。使用納入隨機化分層因子之單側Cochran-Mantel-Haenszel測試以0.10顯著水平評價每一含MM-398臂相對於對照臂之比率增加。

第二效能分析

使用Kaplan-Meier方法描述性地歸納每一臂之無進展存活(PFS)。呈現中值PFS時間及相應95%信賴界限。對於每一含MM-398臂，將PFS與對照臂作比較。針對PFS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)定義為如自研究藥物開始直至疾病進展記錄之最佳反應。認為無基線後腫瘤評價之患者無法評估BOR。為將BOR歸類為穩定疾病(SD)，應有自隨機化至少6週之定性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總數之比例。僅在基線時具有可量測疾病之患者將包括於客觀反應之分析中。針對每一治療臂計算對客觀反應率及其相應95% CI之估計。對於每一含MM-398臂，將ORR與對照臂作比較。每一含MM-

398臂與對照臂之間之客觀反應率差異提供有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。

計算CA19-9之最大降低(自基線之變化%)，包括藉由時間段加以分析(直至第8週、第16週及第24週就診)。使用最大降低之3個臨限值來實施CA 19-9反應分析： $\geq 20\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 90\%$ 。認為無基線後CA19-9量測之患者係非反應者。僅在基線處CA 19-9升高(>37 U/mL)之患者包括於CA19-9反應之分析中。對於每一臨限值及時間段，按治療臂估計CA19-9反應之比例以及相應95%信賴區間。

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存活日期檢查。使用Kaplan-Meier方法描述性地歸納每一臂之OS。對於每一含MM-398臂，將OS與對照臂作比較。針對OS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實施生活品質分析。EORTC-QLQ-30及EQ-5D-5L結果將在每次就診時按治療組歸納。

對於每一投與之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、食欲不振、便秘、腹瀉、財政困難。

如EORTC QLQ-C30評分手冊(Fayers、Aaronson、Bjordal、Curran及Groenvald, 2001)中所述實施評分。對原始評分應用線性轉換以使所有

量表之所報告評分將皆具有0-100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/不適及焦慮症/抑鬱症)，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)。依據MedDRA 17.1版或更高版本報告不良事件。根據NCI CTCAE 4.03版將毒性評級。

部分1中患者之安全性分析欲包括劑量限制性毒性事件之歸納。

治療急診不良事件及安全性發現之階段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急診性。

欲呈現所有不良事件、治療前不良事件、治療急診不良事件(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級/4級TEAE之表格式歸納。欲依據系統器官分類及優先項來歸納不良事件。欲由患者將所有不良事件資料列表。

實驗室資料係按週期呈現。使用所有可得資料評價異常實驗室值且毒性評級將根據NCI CTCAE毒性量表來分配，其中可使用準則來實施。報告連續實驗室資料之最大及最小降低/增加。評價異常實驗室值之頻率及百分比(L/ULN、2*L/ULN)。歸納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(來自血漿機歸檔組織)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)之間之關聯。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，可基於經驗貝氏估計(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。使用模型模擬暴露(例如C_{max}、AUC (曲線下面積))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參數並模擬血漿暴露。

實例4：人類臨床試驗中抗瘤療法之耐受性

在實例3中所述之人類臨床試驗中使用以下兩種不同劑量評估組合微脂伊立替康、5-FU/若克瘤及奧沙利鉑之抗瘤療法之耐受性：80 mg/m² (鹽)之微脂伊立替康(MM-398)及60 mg/m² (鹽)之微脂伊立替康(MM-398)。表15歸納三種給藥方案用於經28天治療週期治療人類之先前未治療之(前線)胰臟癌。

表 15 部分 1 劑量遞增表 (MM-398 + 5-FU/LV + 奧沙利鉑)

水平	奧沙利鉑		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
	劑量 (mg/m ²) ^a	給藥日期 ^c	劑量 (mg/m ²) ^b	給藥日期 ^c	劑量 (mg/m ²)	給藥日期 ^c
1	60	1、15	2400/400	1、15	80	1、15
2	85	1、15	2400/400	1、15	80	1、15
-2A ^d	75	1、15	2400/400	1、15	80	1、15

a 第一劑量投與結合nal-IRI之第一劑量；在部分1中奧沙利鉑欲在完成nal-IRI輸注後2小時投與。

b 46小時輸注，不給予推注；若克瘤及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：在上文劑量水平1及2中之nal-IRI及5-FU/LV之劑量係先前在NAPOLI-1 3期研究中使用之相同劑量及時間表。

首先，奧沙利鉑、MM-398微脂伊立替康、若克瘤及5-氟尿嘧啶以上文表15中之劑量水平1組合。對於上文表15中之劑量水平1（對於80 mg/m²（鹽）M-398劑量），結果歸納於表16中，顯示微脂伊立替康(MM-398)之80 mg/m²（鹽）劑量與奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶/若克瘤以劑量水平1之組合在人類中不耐受。

表16：在人類臨床試驗中使用80 mg/m²微脂伊立替康與奧沙利鉑/5FU/若克瘤之組合之抗瘤療法

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
1	✓	✓	×	×	×	×
2	✓	R	R	R	×	×
3	✓	×	×	×	×	×
4	✓	✓	×	×	×	×
5	✓	×	×	×	×	×
6	✓	✓	R	R	R	R
7	✓	×	×	×	×	×

表16歸納治療作為圖12中所示臂1之部分1之部分之總計七(7)名患者之結果。所有7名患者皆符合下文指定之適用納入準則，包括胰臟癌之診斷。

表16中之「對號」(✓)指示接受上文表15中之劑量水平1之抗瘤療法之患者，該抗瘤療法在3個連續28天治療週期中之指定日期開始：80 mg/m²微脂伊立替康(MM-398，基於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 (1+d)若克瘤及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，如實例3之方案中所述。

表16中之「R」指示在相應週期及日期接受表2中之劑量水平-1之減小劑量之抗瘤療法之患者(上文實例3)：60 mg/m²微脂伊立替康(MM-398，基於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 (1+d)若克瘤及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，如實例3之方案中所述。

表16中之「X」指示患者未接受組合微脂伊立替康、奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶及若克瘤或組合微脂伊立替康、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天前，測定患者2為對於UGT1A1*28等位基因同型接合，且基於實例3之方案在表16中指示之日期向其投與減小劑量之抗瘤療法。患者1及3-7對於UGT1A1*28等位基因並非同型接合。

表15中劑量水平1之抗瘤療法(實例4)僅在(28天)第1週期之第15天投與該6名患者中之2名，無患者超過2次連續劑量接受劑量水平1，且無患者在第1週期後接受此療法。

因此，如表16中所述，組合80 mg/m²微脂伊立替康及60 mg/m²奧沙利鉑之劑量與2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶及400 mg/m² (1+d)若克瘤之劑量之抗瘤療法在人類臨床試驗中耐受不良(導致劑量限制性毒性)。組合80 mg/m²微脂伊立替康及60 mg/m²奧沙利鉑之劑量與2,400 mg/m² 5-氟尿嘧

啟及400 mg/m² (1+d)若克瘤之劑量之抗瘤療法之實例包括表15中之療法。

與之相比，如下表18所述，組合60 mg/m²微脂伊立替康及60 mg/m²奧沙利鉑之劑量與2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶及400 mg/m² (1+d)若克瘤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3中所述之臨床試驗中將表17中之劑量水平-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。該等包含減小之60 mg/m² (鹽)之微脂伊立替康(MM-398)與奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶/若克瘤之組合之抗瘤療法較表15中之劑量水平1在人類中耐受更佳。在其他實施例中，向患者投與表17中之劑量水平-2B之療法。

表17 部分1劑量遞增表(MM-398 + 5-FU/LV + 奧沙利鉑)

水平	奧沙利鉑		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
	劑量 (mg/m ²) ^a	給藥日期 ^c	劑量 (mg/m ²) ^b	給藥日期 ^c	劑量 (mg/m ²)	給藥日期 ^c
-1	60	1、15	2400/400	1、15	60	1、15
-2B	85	1、15	2400/400	1、15	60	1、15

a 第一劑量投與結合第一劑量之MM-398；在部分1中奧沙利鉑欲在完成nal-IRI輸注後2小時投與。

b 46小時輸注，不給予推注；若克瘤及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18：在人類臨床試驗中使用 60 mg/m²微脂伊立替康與奧沙利鉑 /5FU/若克瘤之組合之抗瘤療法

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
1	✓	✓	R2	R2	R2
2	✓	✓	✓		
3	✓	✓	✓		
4	✓	✓			
5	✓	✓	✓		

表18歸納治療作為圖12中所示臂1之部分1之部分之總計五(5)名患者之結果。所有5名患者皆符合實例3中指定之適用納入準則，包括胰臟癌之診斷。表18中之「對號」(✓)指示接受上文表17中劑量水平-1之抗瘤療法之患者，該抗瘤療法之3個連續28天治療週期之指定日期開始：60 mg/m²微脂伊立替康(MM-398，基於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 (1+d)若克瘤及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，如實例3之方案中所述。

與表14中劑量水平1之抗瘤療法相比，將表2中劑量水平-1之抗瘤療法(實例3)重複投與患者2及6至少3次連續投與(包括患者6之4次連續投與)。

將表2中劑量水平-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5名患者中之5名，且在(28天)之第1天及第15天投與研究中4名患者中之3名，且無劑量限制性毒性。將劑量水平-1之抗瘤療法重複投與所有5名患者至少2次連續投與。

表18中之「對號」(✓)指示接受上文表17中劑量水平-1之抗瘤療法之患者，該抗瘤療法係在3個連續28天治療週期之指定日期開始：80

mg/m²微脂伊立替康(MM-398，基於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 (1+d)若克瘤及2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，如實例3之方案中所述。

表18中之「R2」指示在相應週期及日期接受減小劑量之所給予抗癌療法之患者：50 mg/m²微脂伊立替康(MM-398，基於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 (1+d)若克瘤及1,800 mg/m² 5-氟尿嘧啶(與劑量水平-1劑量相比25%減小)，如實例3之方案中所述。表18中之1名患者因應II級症狀(非血液學)接受此減小劑量，但無劑量限制性毒性。

因此，如表18中所示，組合60 mg/m²微脂伊立替康及60 mg/m²奧沙利鉑之劑量與2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶及400 mg/m² (1+d)若克瘤之劑量之抗癌療法在人類臨床試驗中耐受良好。組合80 mg/m²微脂伊立替康及60 mg/m²奧沙利鉑之劑量與2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶及400 mg/m² (1+d)若克瘤之劑量之抗癌療法之實例包括表17中之療法。

實例5：ONIVYDE® (伊立替康微脂體注射液)微脂伊立替康

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，在微脂體分散液中調配有伊立替康，用於靜脈內使用。

完成的ONIVYDE®產品係白色至淡黃色不透明無菌輸注用濃縮液。其係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110 nm，封閉水性隔室，該水性隔室含有呈膠凝或沈澱狀態作為疏糖脂鹽之伊立替康。該囊泡係由6.81 mg/mL 1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)、2.22 mg/mL膽固醇及0.12

mg/mL 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) 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 氯化鈉作為等滲試劑。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為 (S)-[1,4' 聯哌啶]-1'-甲酸 4,11-二乙基-3,4,12,14-四氫-4-羥基-3,14-二側氧基 1H-吡喃并 [3',4':6,7]-吡嗪并 [1,2-b] 喹啉-9-基酯。ONIVYDE® 之劑量可基於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基於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，基於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上含有約 $0.866 \times (80 \text{ mg})$ 伊立替康 (即，基於伊立替康鹽酸鹽起始材料之重量 80 mg/m^2 劑量之 ONIVYDE® 在臨床上等效於最終產品中之約 70 mg/m^2 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】

一種微脂伊立替康(irinotecan)、奧沙利鉑(oxaliplatin)及5-氟尿嘧啶之組合在治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌中之用途，該人類患者先前未接受治療該胰臟之轉移性腺癌之化學療法，該用途包含總計每兩週一次將抗瘤療法投與該患者，該抗瘤療法由以下組成：

- a. 60 mg/m^2 微脂伊立替康，
 - b. 60 mg/m^2 奧沙利鉑，
 - c. 200 mg/m^2 (l)形式之若克瘤(leucovorin)或 400 mg/m^2 (l+d)外消旋形式之若克瘤，及
 - d. $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶，
- 以治療該人類患者胰臟之轉移性腺癌。

【請求項2】

一種微脂伊立替康、奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶之組合在治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌中之用途，該人類患者先前未接受治療該胰臟之轉移性腺癌之化學療法，該用途包含總計每兩週一次將抗瘤療法投與該患者，該抗瘤療法由以下組成：

- a. 60 mg/m^2 微脂伊立替康，
 - b. 85 mg/m^2 奧沙利鉑，
 - c. 200 mg/m^2 (l)形式之若克瘤或 400 mg/m^2 (l+d)外消旋形式之若克瘤，及
 - d. $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶，
- 以治療該人類患者胰臟之轉移性腺癌。

【請求項3】

如請求項1至2中任一項之用途，其中該5-氟尿嘧啶係以輸注液經46小時投與。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該若克瘤係在即將投與該5-氟尿嘧啶之前投與。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該微脂伊立替康、奧沙利鉑及若克瘤係在28天治療週期之第1天及第15天投與。

【請求項6】

一種微脂伊立替康、奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶之組合在治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌中之用途，該人類患者先前未接受治療該胰臟之轉移性腺癌之化學療法，該用途包含總計每兩週一次將抗瘤療法投與該患者，該抗瘤療法由以下組成：

- a. 60 mg/m^2 微脂伊立替康，
- b. 60 mg/m^2 奧沙利鉑，
- c. 200 mg/m^2 (l)形式之若克瘤或 400 mg/m^2 (l+d)外消旋形式之若克瘤，及
- d. $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶，

以治療該人類患者胰臟之轉移性腺癌，

其中該微脂伊立替康、奧沙利鉑及若克瘤係在28天治療週期之第1天及第15天投與。

【請求項7】

一種微脂伊立替康、奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶之組合在治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌中之用途，該人類患者先前未接受治療該胰臟之轉移性腺癌之化學療法，該用途包含總計每兩週一次將抗瘤療法投與該患者，該抗瘤療法由以下組成：

- a. 60 mg/m^2 微脂伊立替康，
- b. 85 mg/m^2 奧沙利鉑，
- c. 200 mg/m^2 (l)形式之若克瘤或 400 mg/m^2 (l+d)外消旋形式之若克瘤，及

$2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶，以治療該人類患者胰臟之轉移性腺癌。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之用途，其中該微脂伊立替康係以輸注液經總計約90分鐘投與。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之用途，其中投與該微脂伊立替康，之後投與該奧沙利鉑，之後投與該若克瘤，之後投與該5-氟尿嘧啶。

【請求項10】

一種微脂伊立替康、奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶之組合在治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌中之用途，該人類患者先前未接受治療該胰臟之轉移性腺癌之化學療法，該用途包含總計每兩週一次將抗瘤療法投與該患者，該抗瘤療法由以下組成：

- a. 60 mg/m^2 微脂伊立替康，
- b. 60 mg/m^2 奧沙利鉑，

c. 200 mg/m^2 (l)形式之若克瘤或 400 mg/m^2 (l+d)外消旋形式之若克瘤，及

d. $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶，

以治療該人類患者胰臟之轉移性腺癌

其中投與該微脂伊立替康，之後投與該奧沙利鉑，之後投與該若克瘤，之後投與該5-氟尿嘧啶。

【請求項11】

一種微脂伊立替康、奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶之組合在治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌中之用途，該人類患者先前未接受治療該胰臟之轉移性腺癌之化學療法，該用途包含總計每兩週一次將抗瘤療法投與該患者，該抗瘤療法由以下組成：

a. 60 mg/m^2 微脂伊立替康，

b. 85 mg/m^2 奧沙利鉑，

c. 200 mg/m^2 (l)形式之若克瘤或 400 mg/m^2 (l+d)外消旋形式之若克瘤，及

d. $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶，

以治療該人類患者胰臟之轉移性腺癌，

其中投與該微脂伊立替康，之後投與該奧沙利鉑，之後投與該若克瘤，之後投與該5-氟尿嘧啶。

【請求項12】

如請求項1至9中任一項之用途，其中該奧沙利鉑之投與係在完成該微脂伊立替康之每次投與後2小時開始。

【請求項13】

一種微脂伊立替康、奧沙利鉑及5-氟尿嘧啶之組合在治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌中之用途，該人類患者先前未接受治療該胰臟之轉移性腺癌之化學療法，該用途包含總計每兩週一次將抗瘤療法投與該患者，該抗瘤療法由以下組成：

- a. 60 mg/m^2 微脂伊立替康，
- b. 60 mg/m^2 - 85 mg/m^2 奧沙利鉑，
- c. 200 mg/m^2 (l)形式之若克瘤或 400 mg/m^2 (l+d)外消旋形式之若克瘤，及
- d. $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶，

以治療該人類患者胰臟之轉移性腺癌，

其中該微脂伊立替康、奧沙利鉑及若克瘤係在28天治療週期之第1天及第15天投與，其中投與該微脂伊立替康，之後投與該奧沙利鉑，之後投與該若克瘤，之後投與該5-氟尿嘧啶，其中該奧沙利鉑之投與係在完成該微脂伊立替康之每次投與後2小時開始。

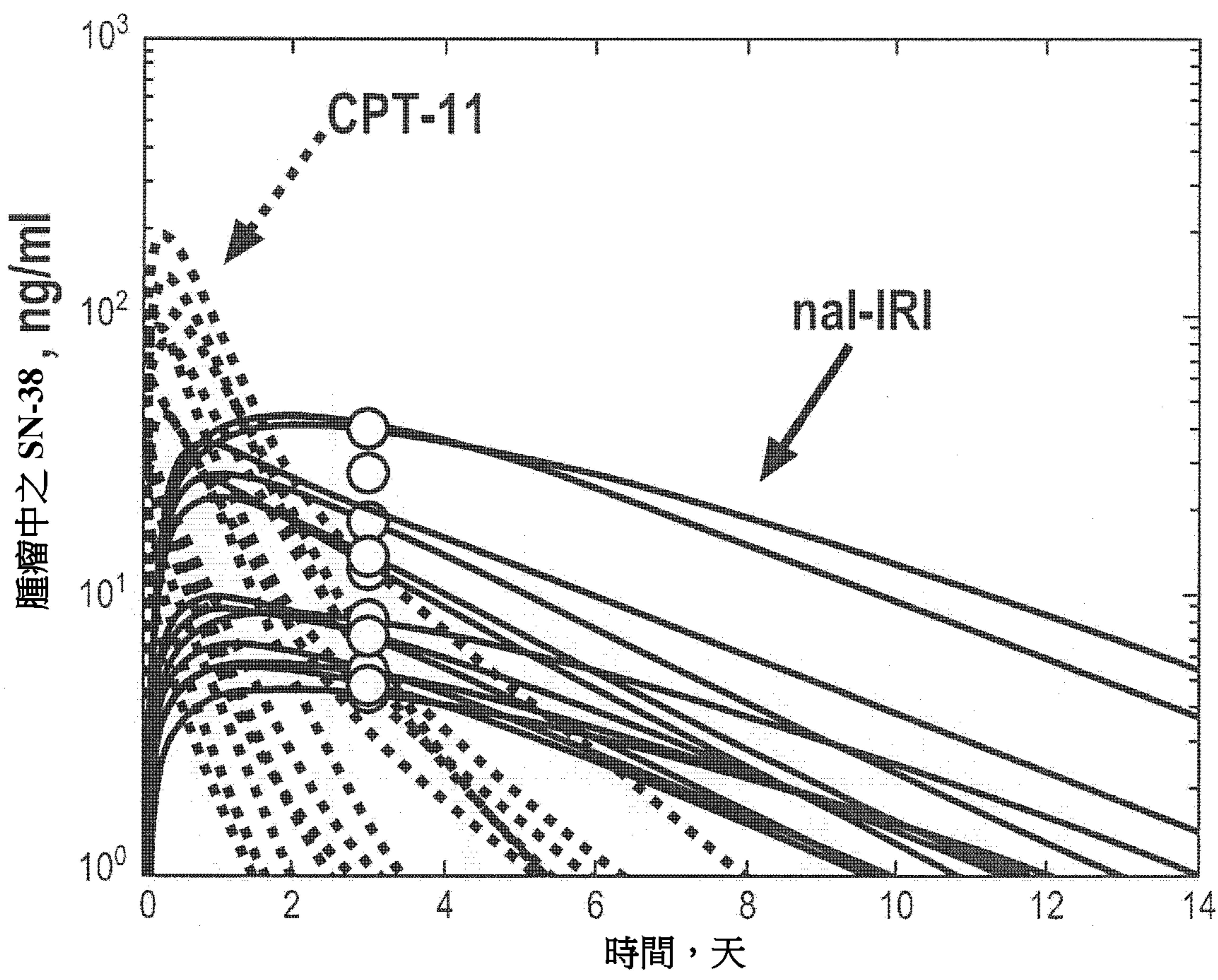
【請求項14】

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

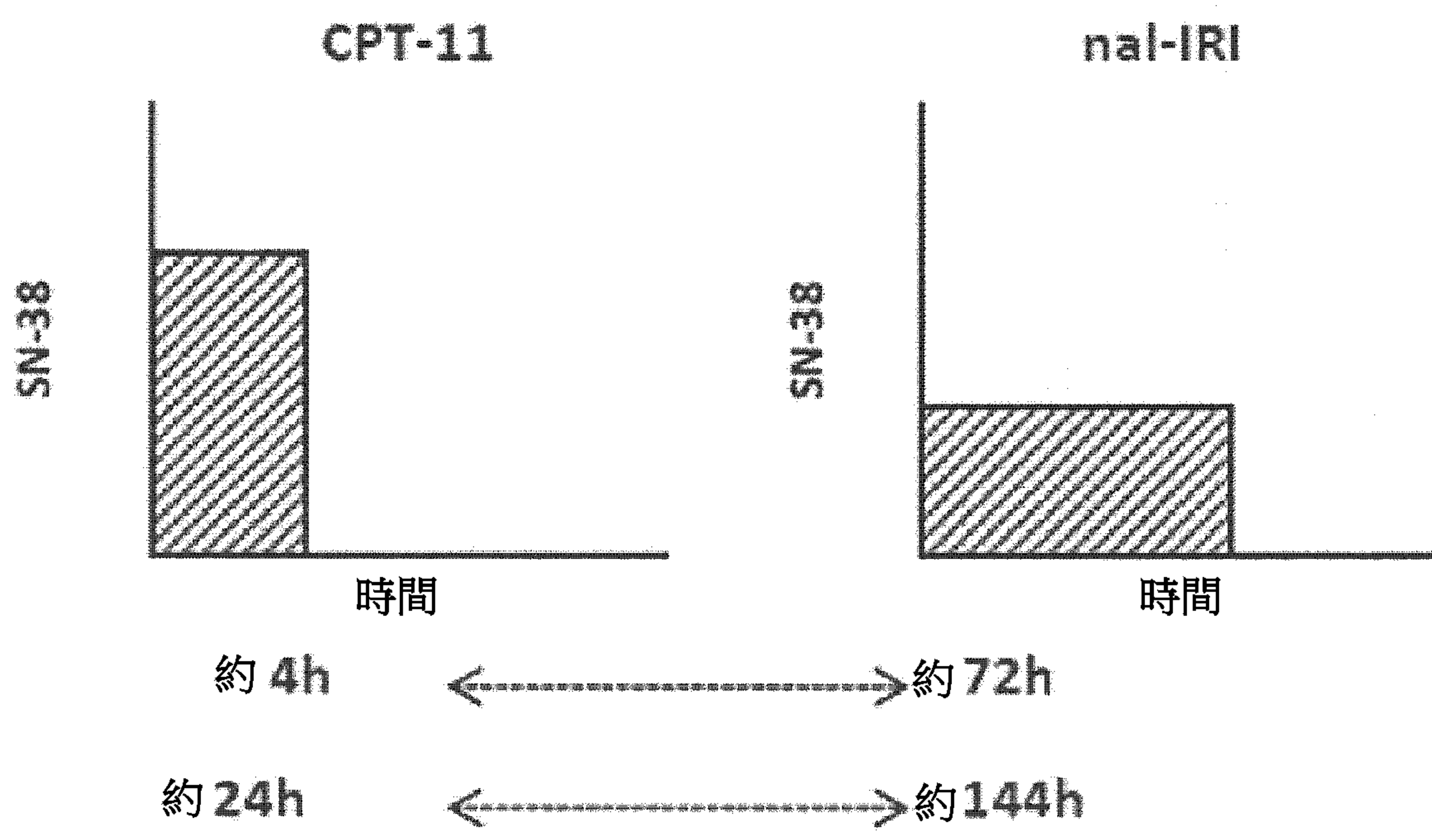
【請求項15】

如請求項1至8中任一項之用途，其中該微脂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。

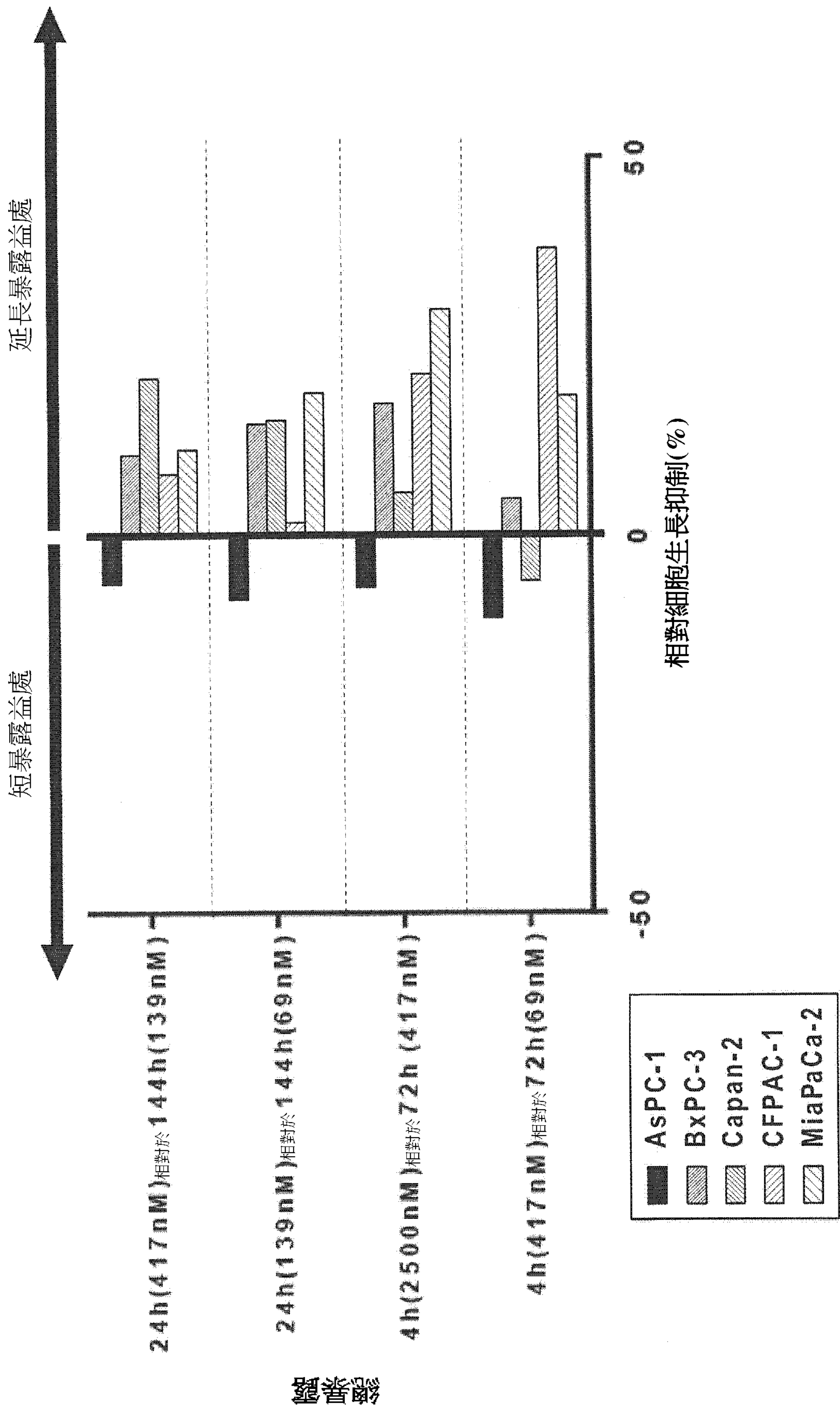
【發明圖式】



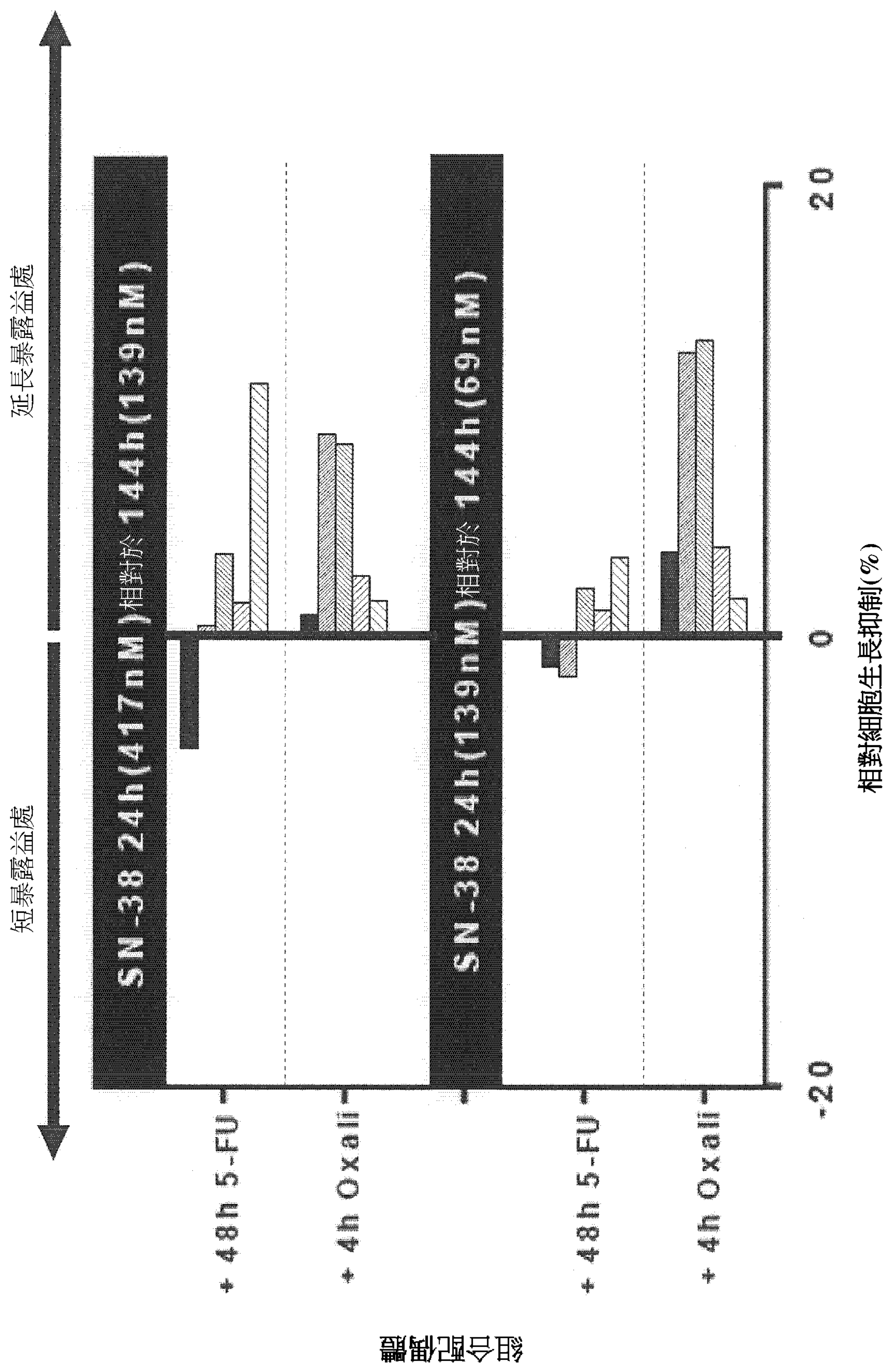
【圖 1A】



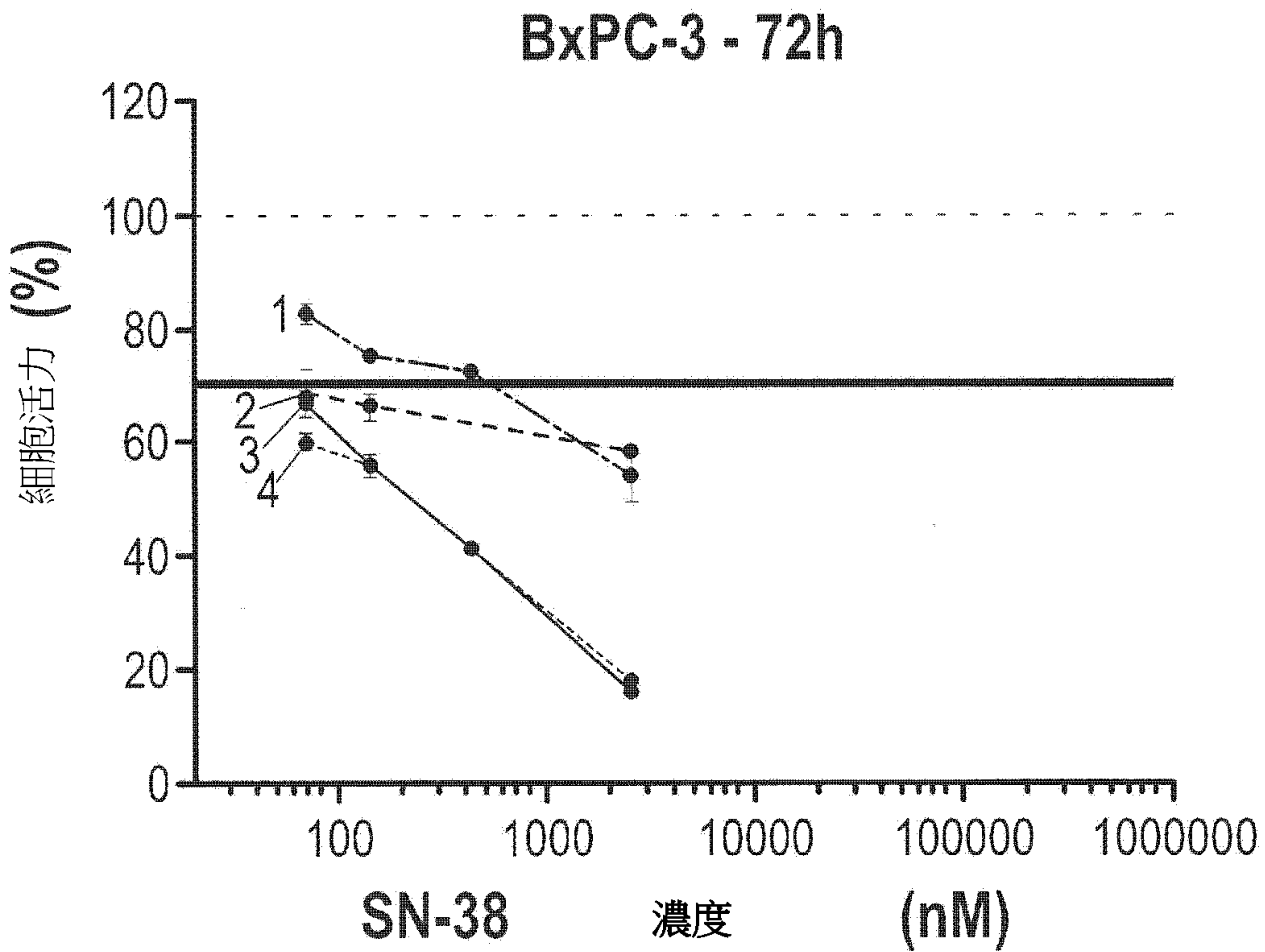
【圖 1B】



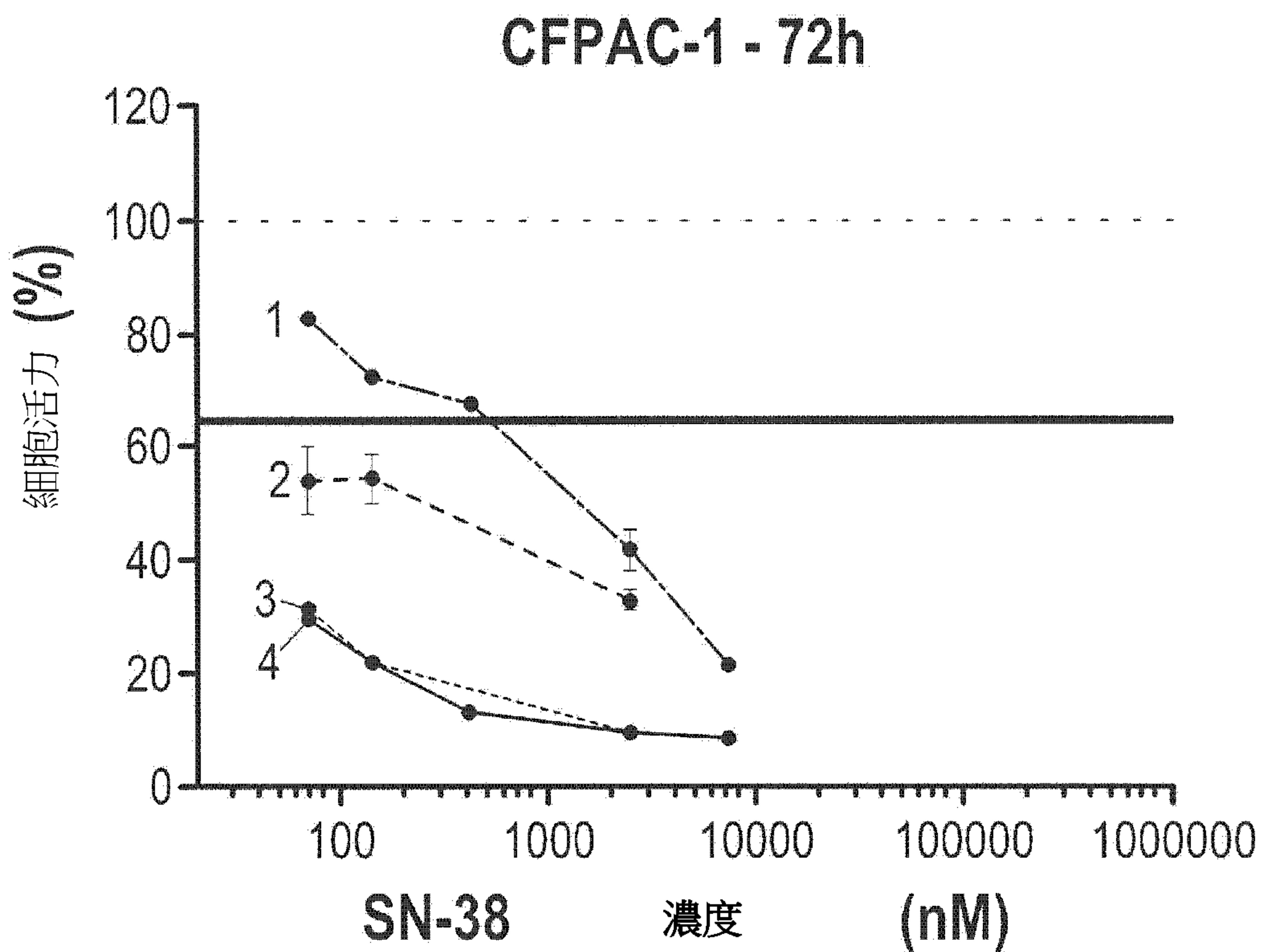
【圖 1C】



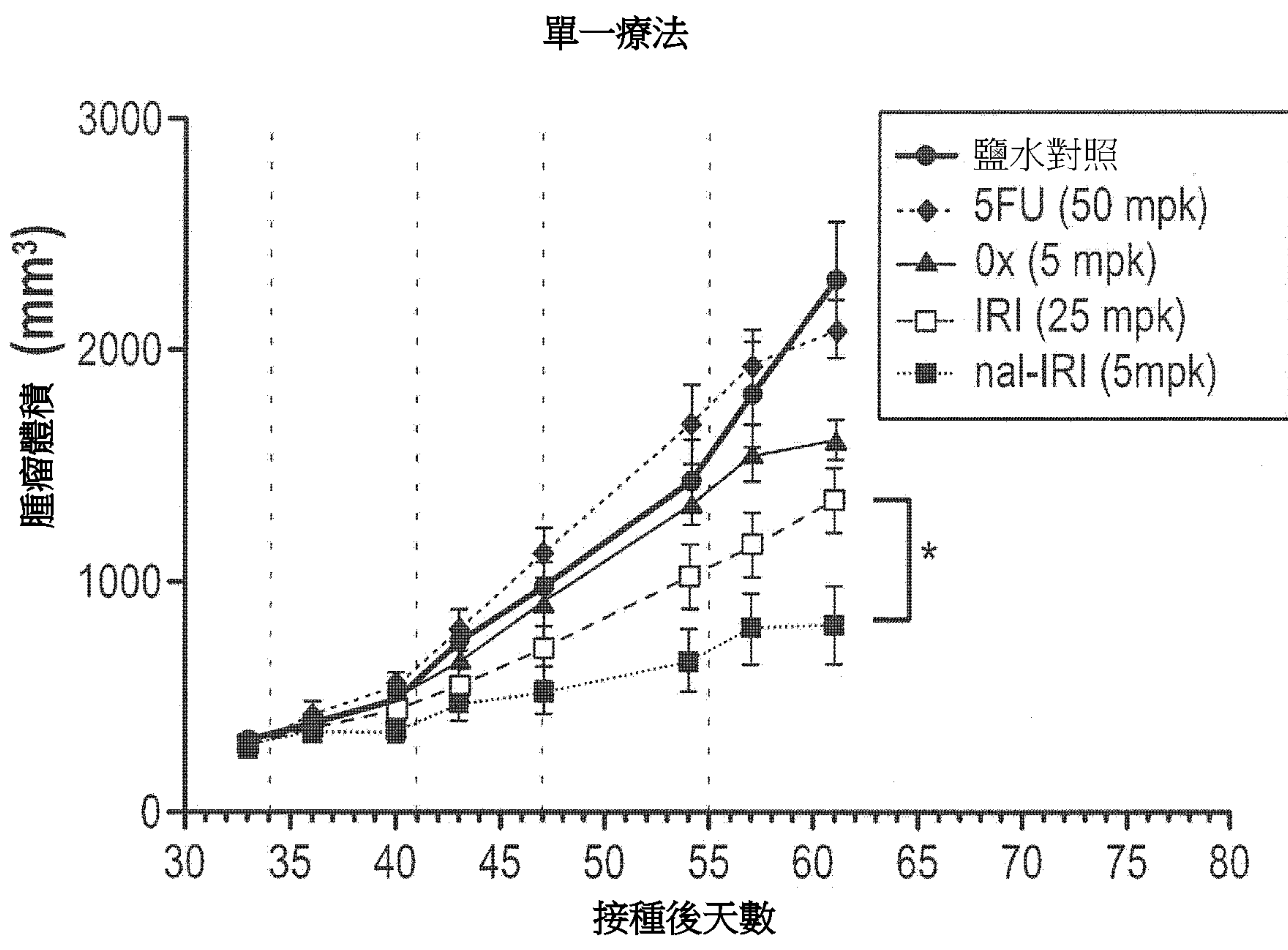
【圖 1D】



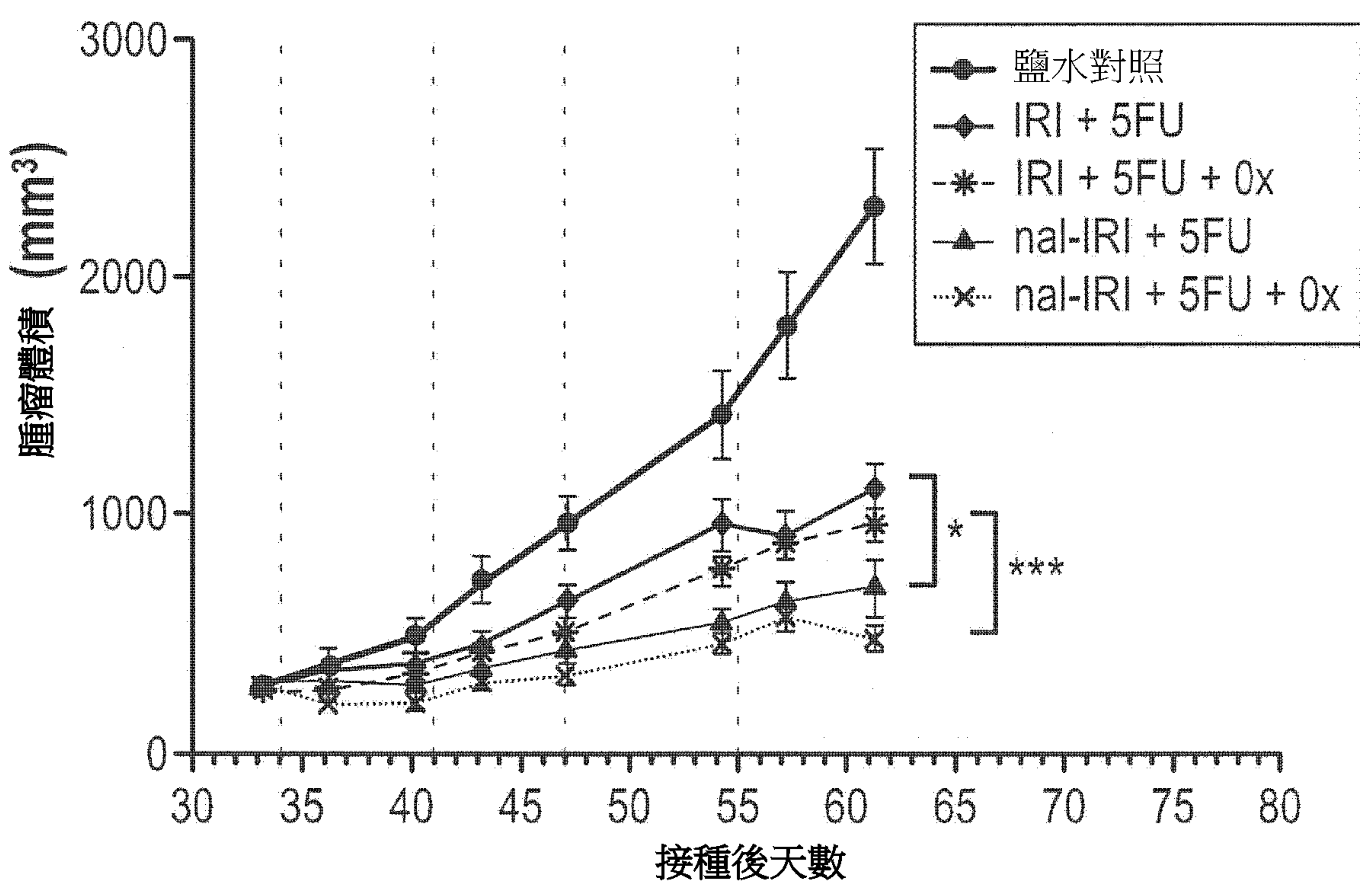
【圖 2A】



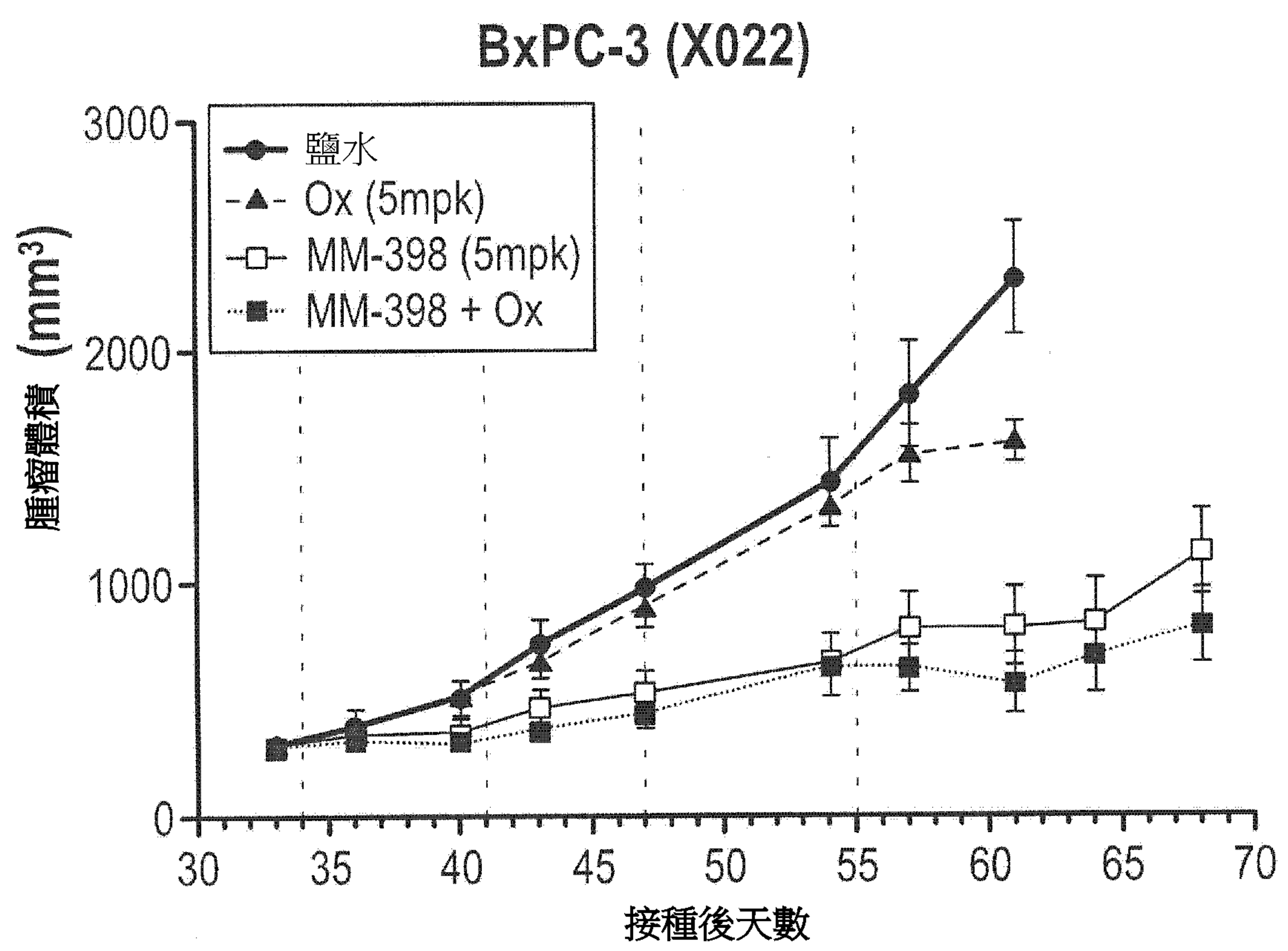
【圖 2B】



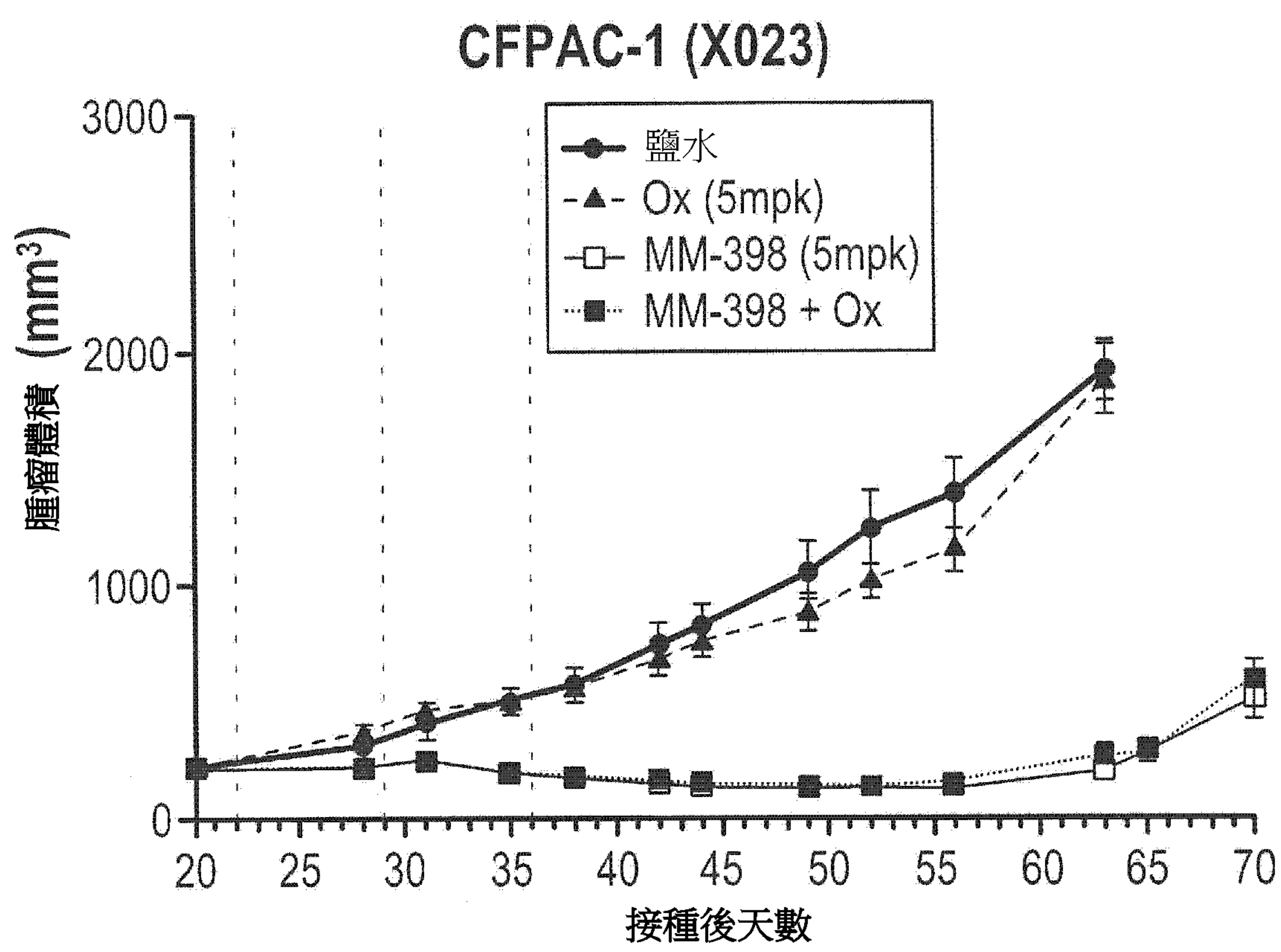
【圖 3A】



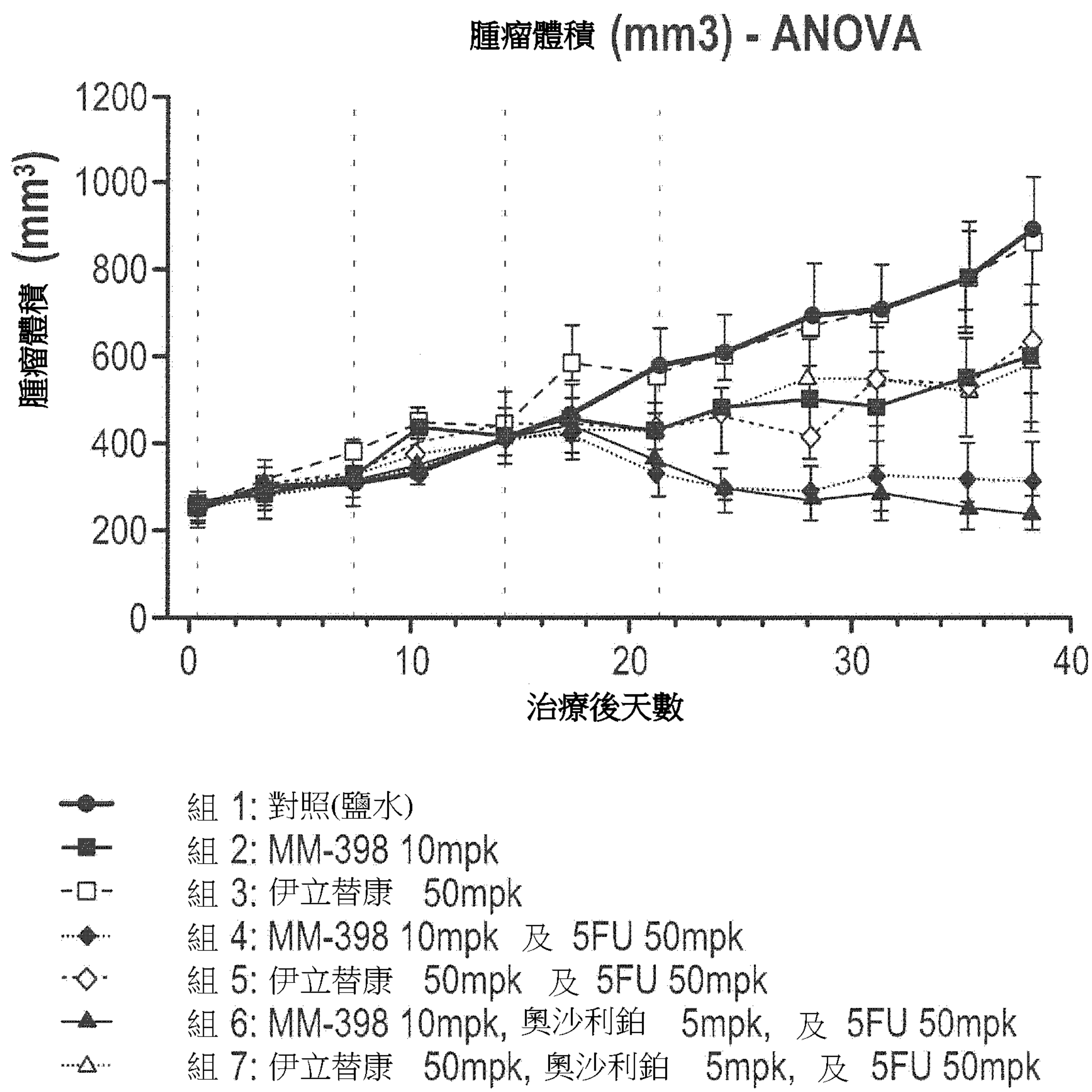
【圖 3B】



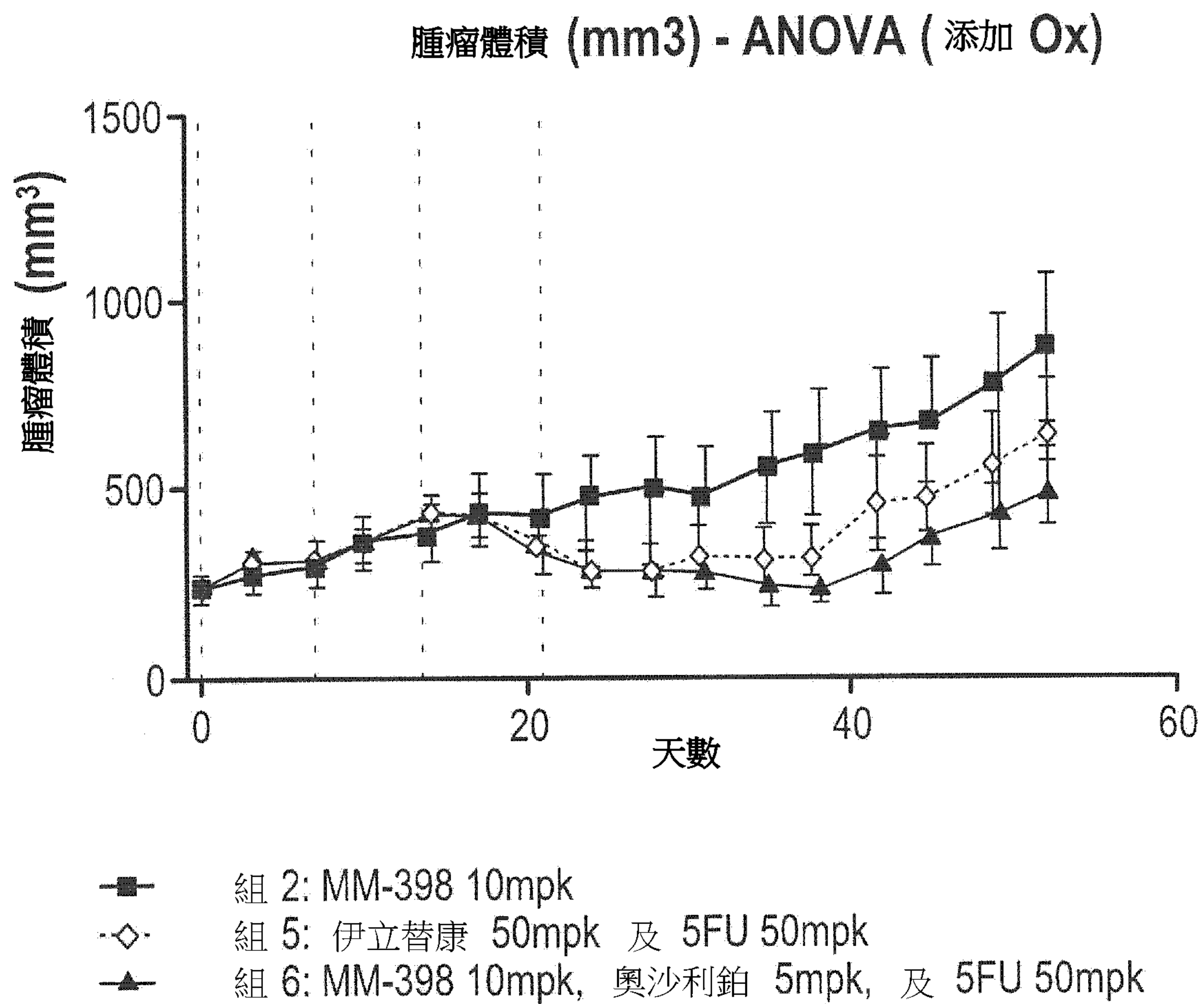
【圖 4A】



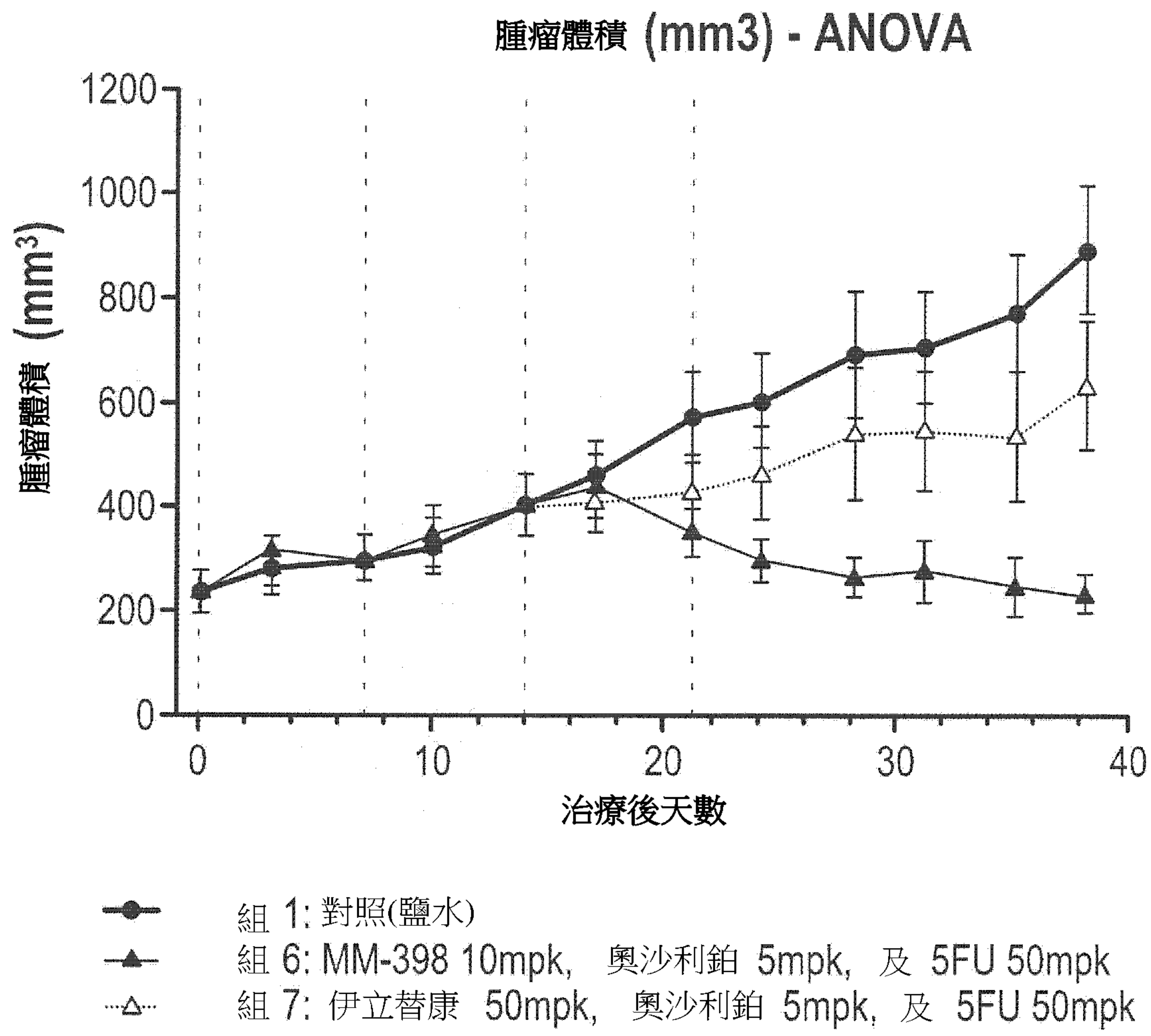
【圖 4B】



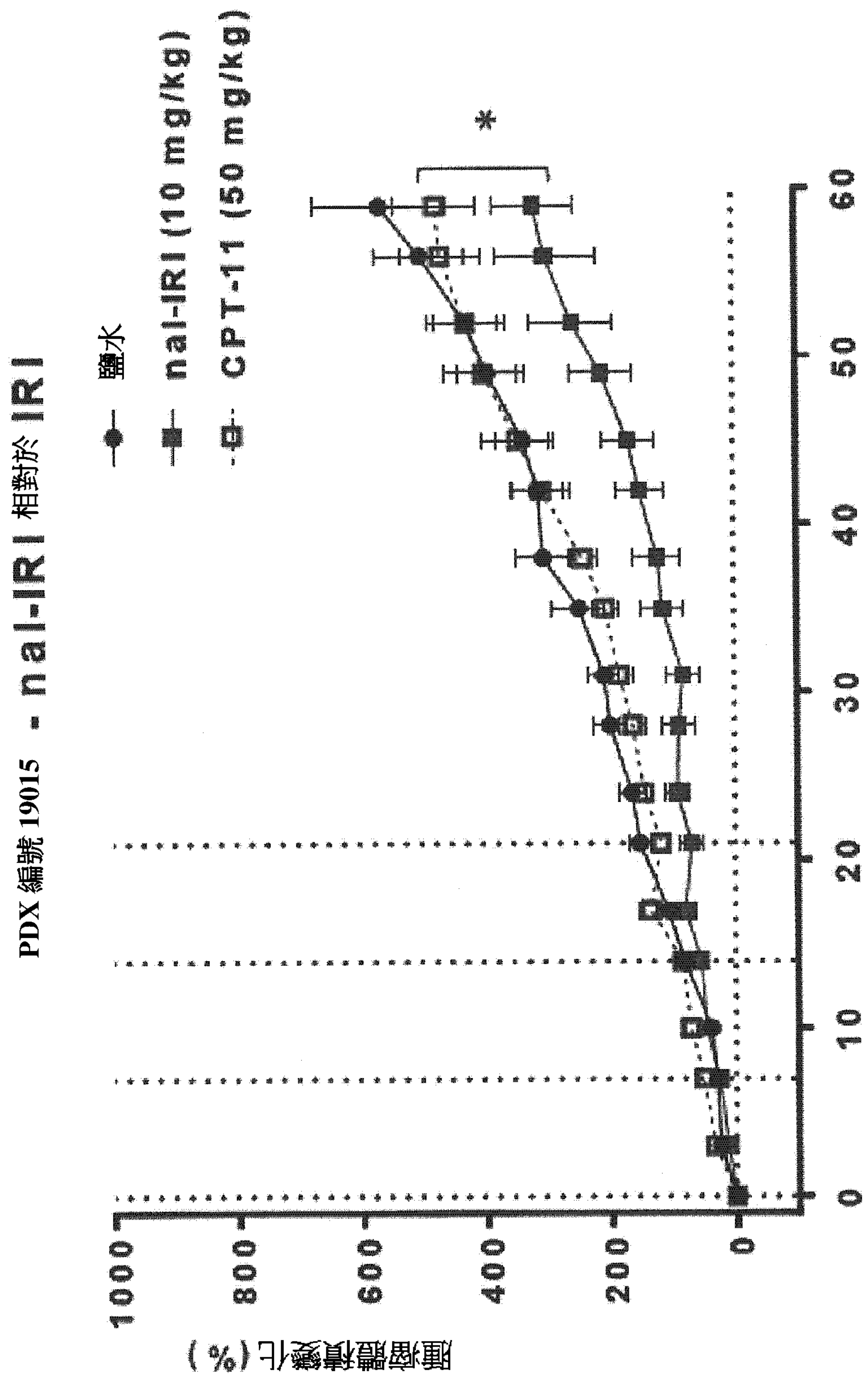
【圖 5A】



【圖 5B】



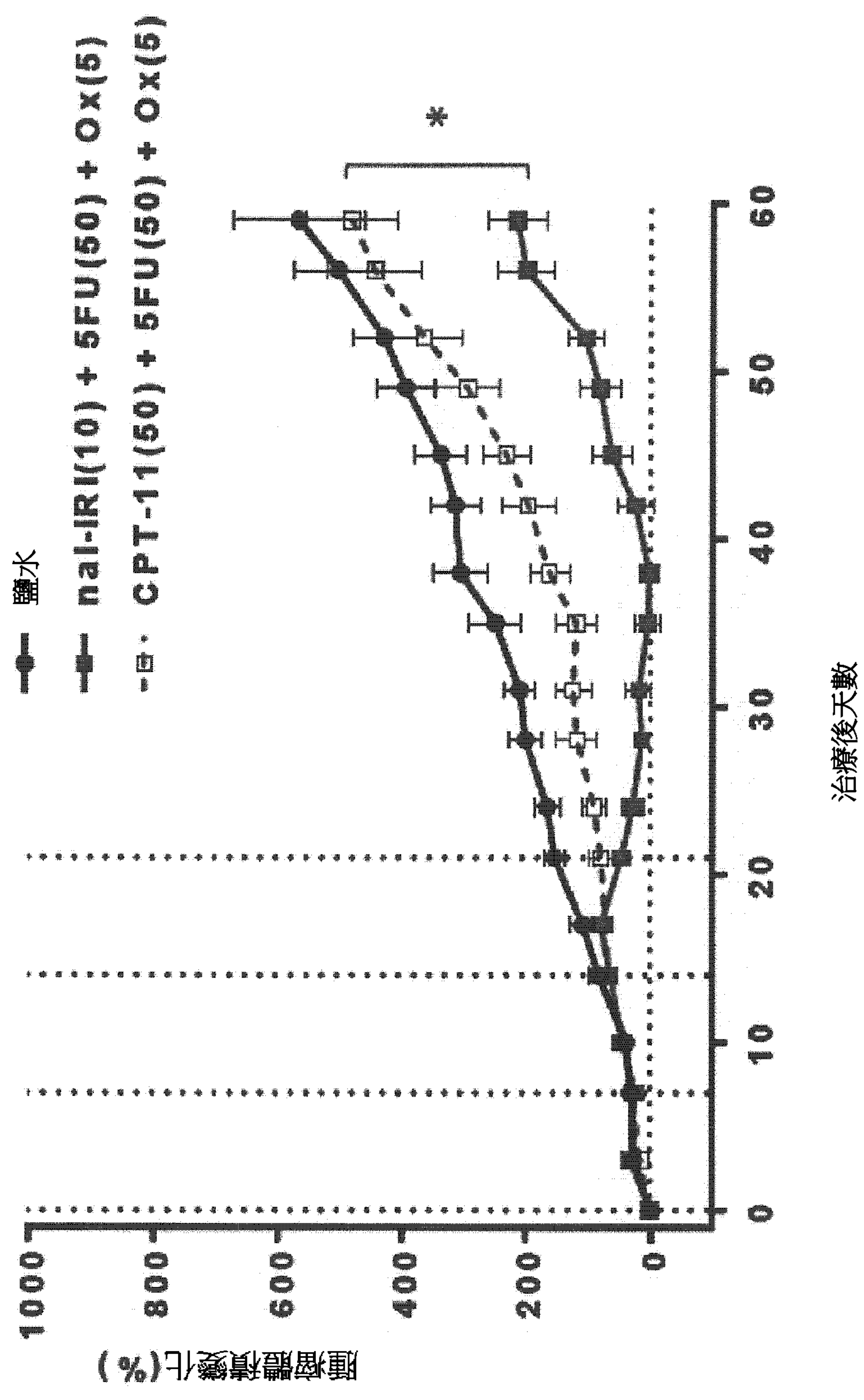
【圖 5C】



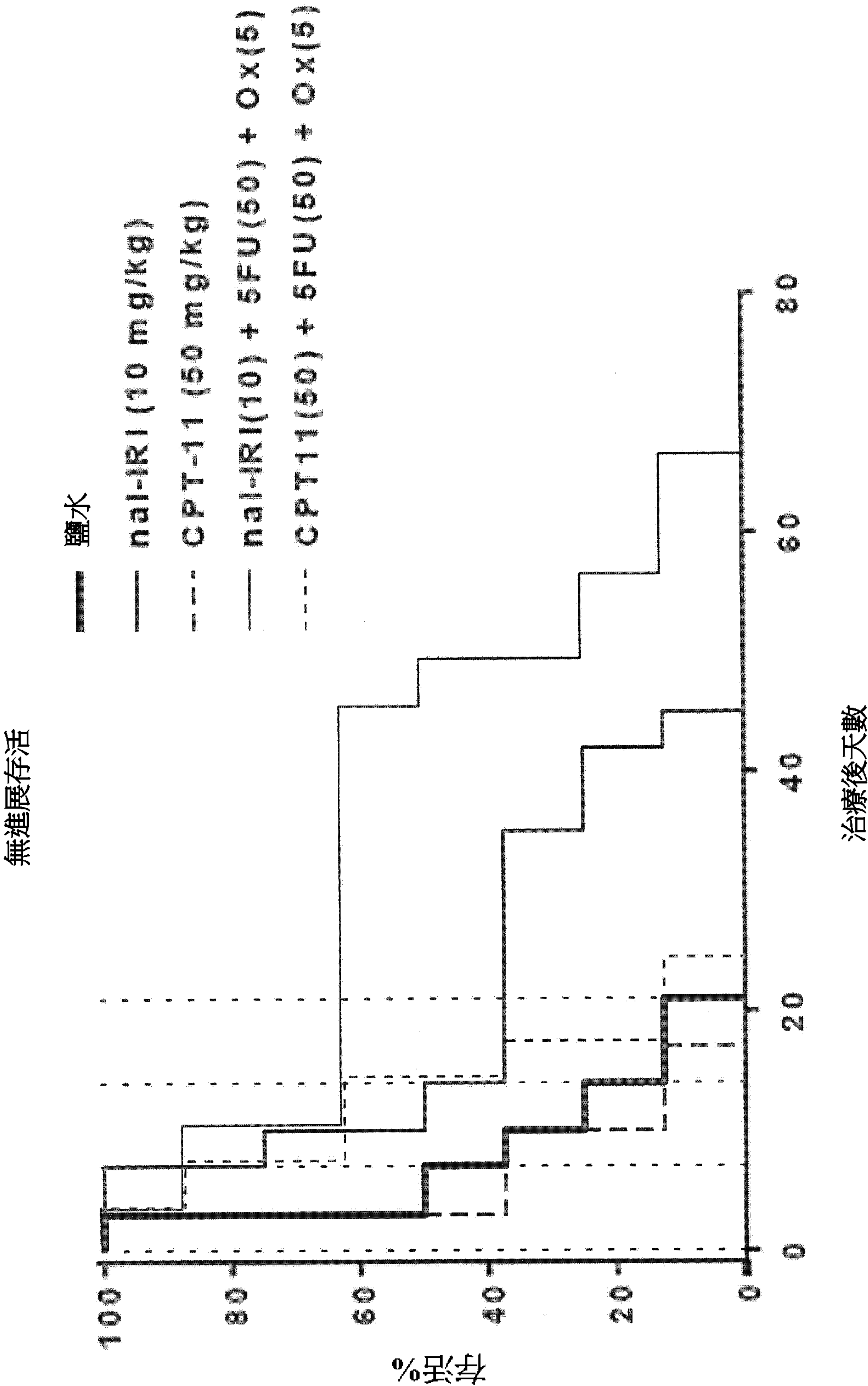
治療後天數

【圖 6A】

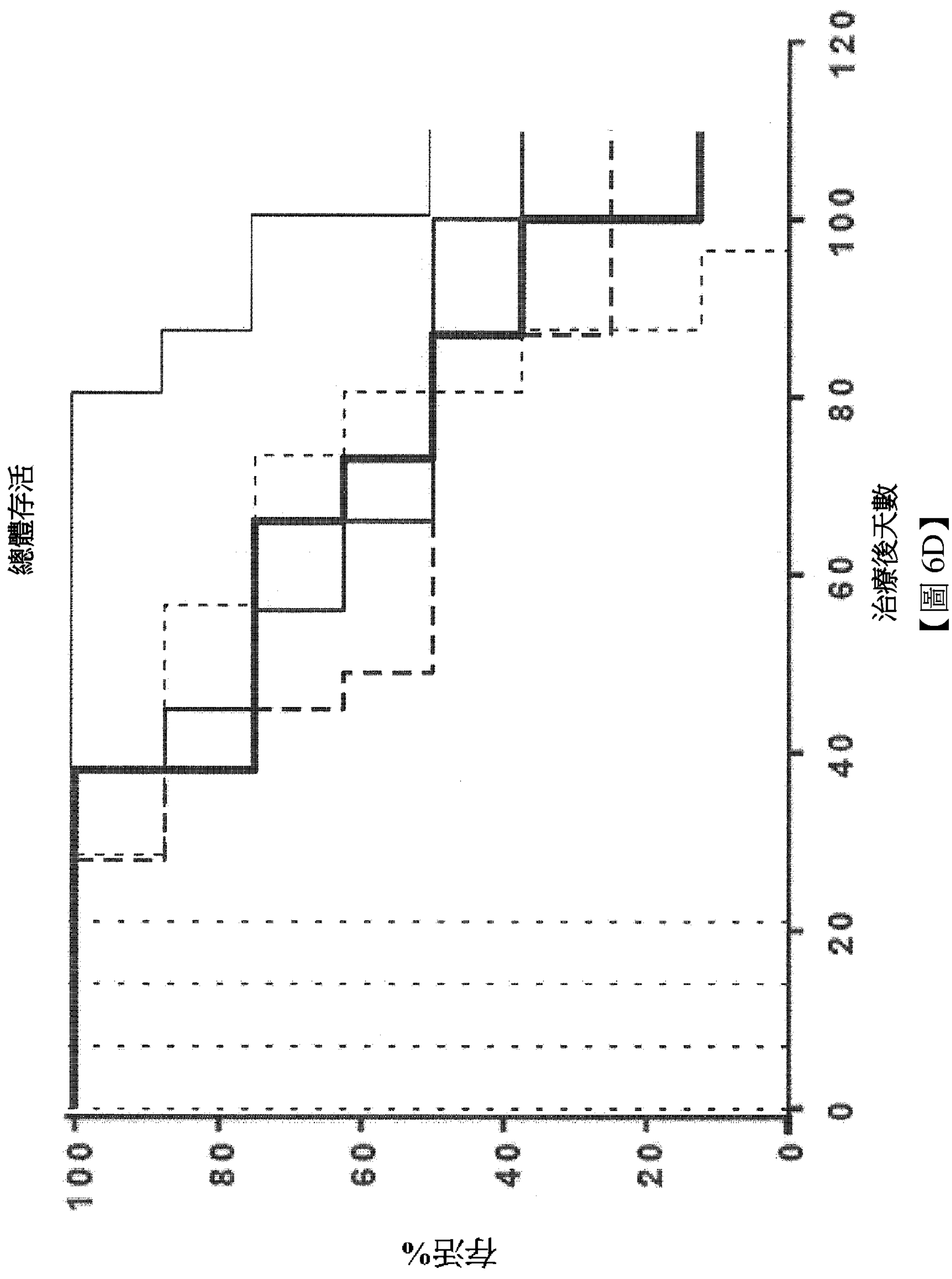
PDX 編號 19015 組合



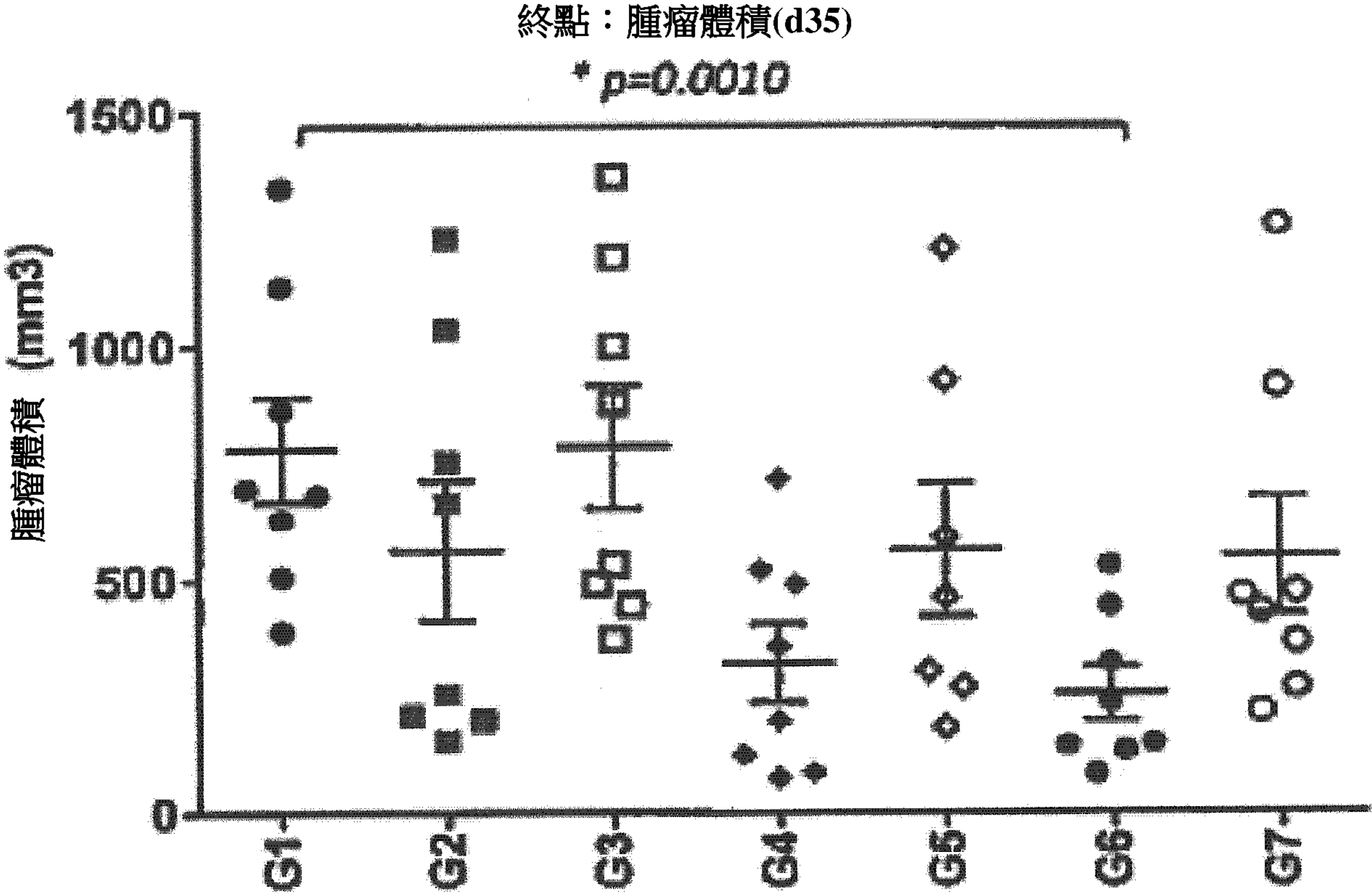
【圖 6B】



【圖 6C】



- G1 – 對照
- G2 – MM-398 10 mpk
- G3 – 伊立替康 50 mg/kg
- G4 – MM-398 10 mpk + 5FU 50 mpk
- G5 – 伊立替康 50 mpk + 5FU 50 mpk
- G6 – MM-398 10 mpk + 5FU 50 mpk + Ox 5 mpk
- G7 – 伊立替康 50 mpk + 5FU 50 mpk + Ox 5 mpk



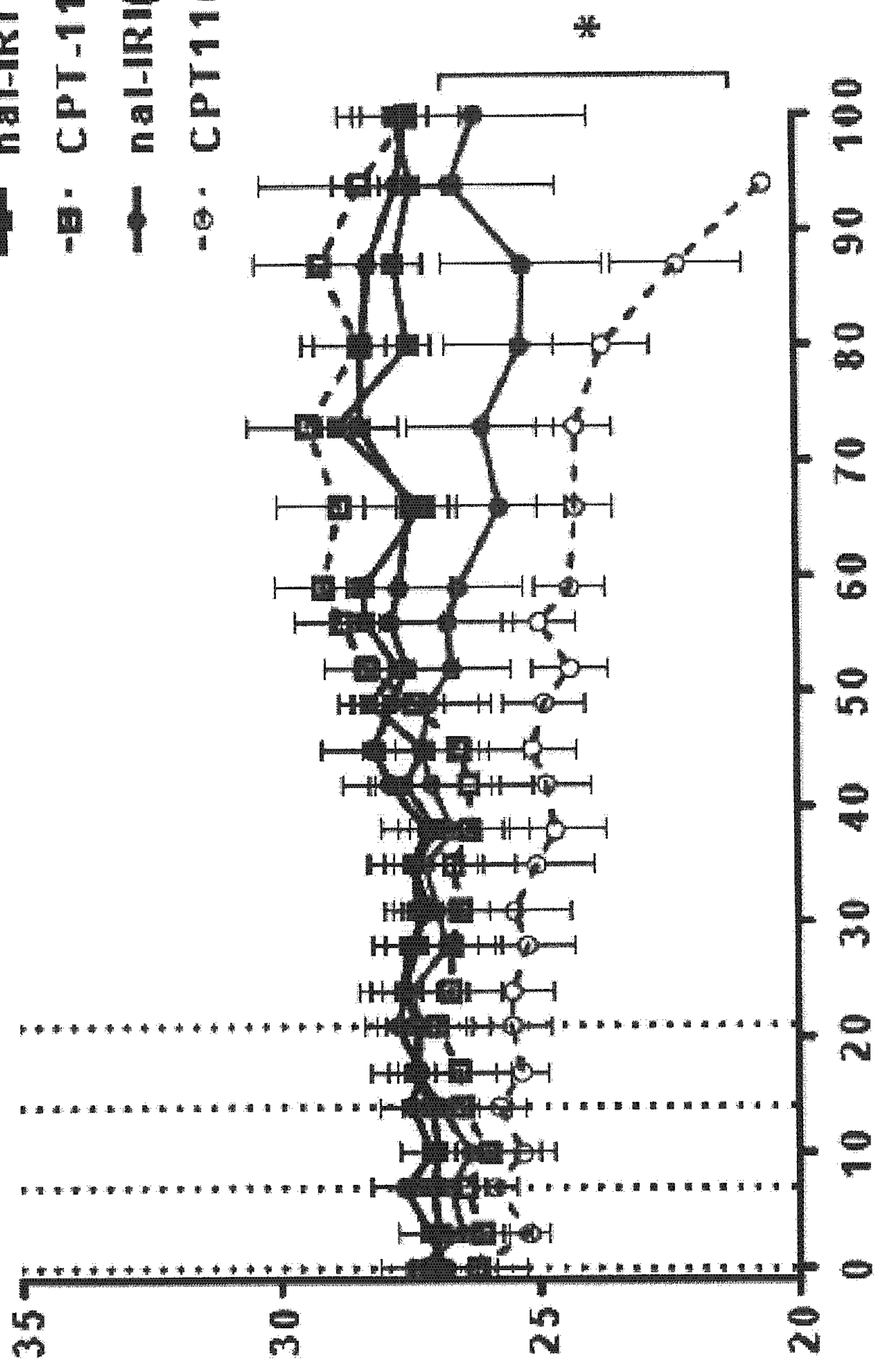
【圖 7】

	對照	MM-398	IRI	NAPOLI	FOLFIRI	NAPOX	FOLFIRINOX
腫瘤體積 (平均值 mm ³ ,d35)	779	562	753	321	523	255	445
TGI (d35 之%)	n/a	27.9%	3.4%	58.8%	32.9%	67.3%	42.9%
至 1000mm ³ 之 中值天數	50.5 (n=8 of 8)	68 (6 of 8, 2 est)	43.5 (8 of 8)	70 (6 of 8, 2 est)	56 (7 of 7)	77 (8 of 8)	56 (8 of 8)
穩定疾病 (-30% - +30%)	0	3	1	2	3	2	4
PR (30%-95% 降低)	0	0	0	3	0	4	0
CR (≥95% 降低)	0	0	0	0	0	0	0
反應率 (≥30%降低)	0%	0%	0%	38%	0%	50%	0%
疾病控制	0%	38%	13%	63%	38%	75%	50%
比率 (ORR + SD)							
中值無進展存 活(天)	5	12	3	36.5	10	47	14
中值 OS (天)	80	83	68	100	80	105	80

【圖 8】

PDX 編號 19015 體重

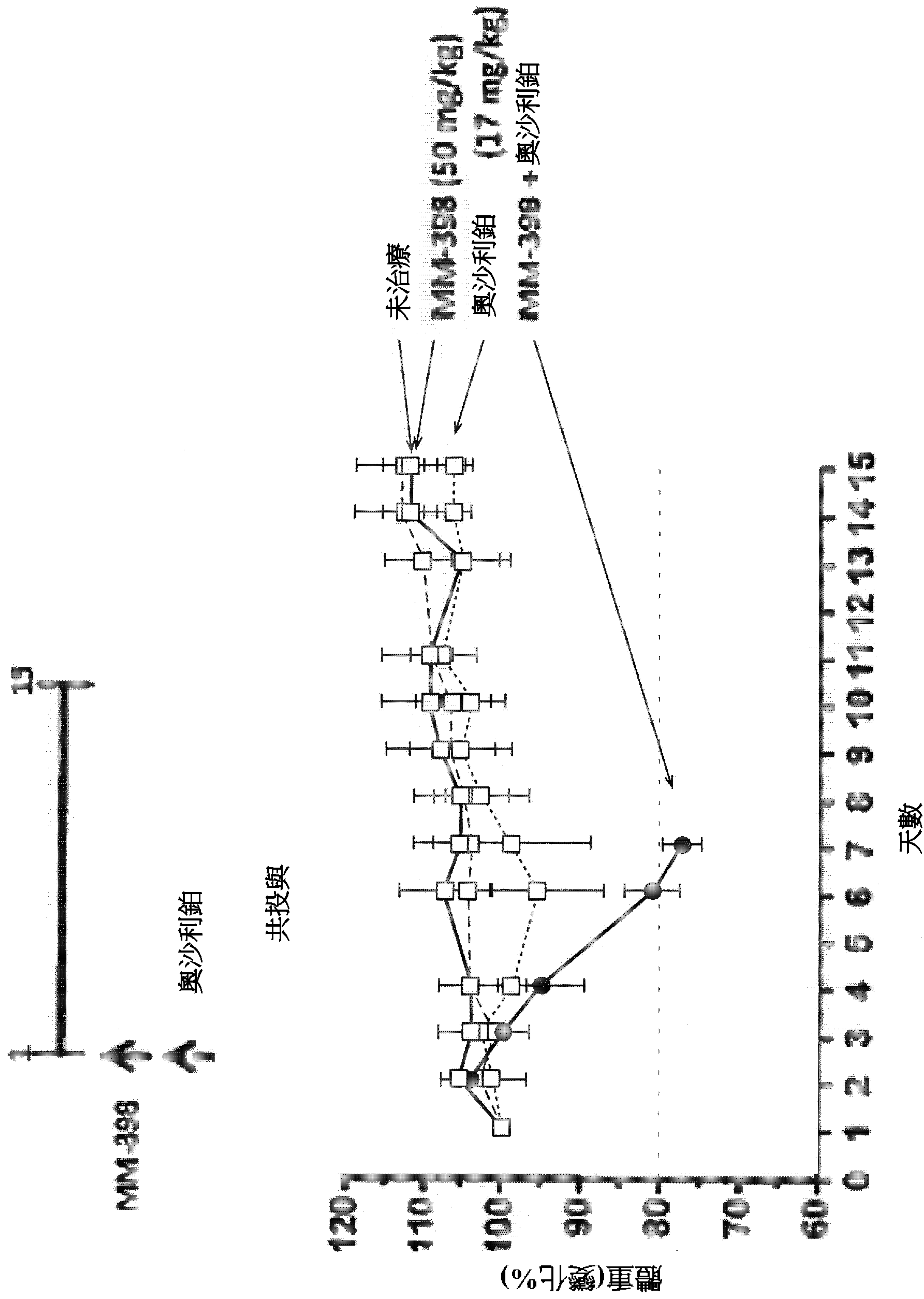
- 鹽水
- nai-IRI (10 mg/kg)
- ▨ CPT-11 (50 mg/kg)
- nai-IRI(10) + 5FU(50) + Ox(5)
- CPT11(50) + 5FU(10) + Ox(5)



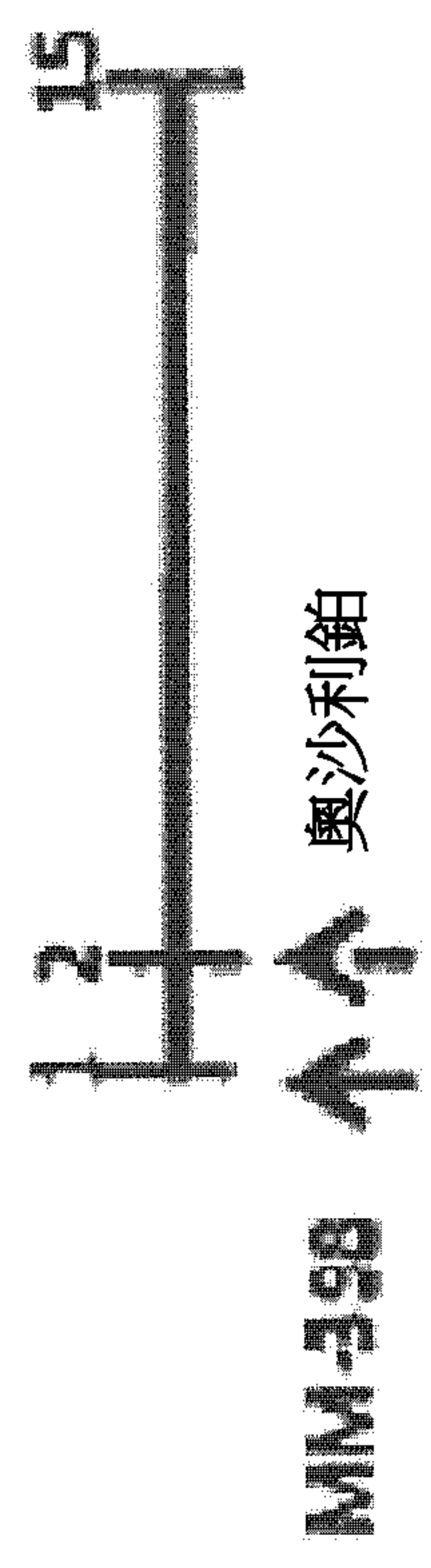
治療後天數

【圖 9】

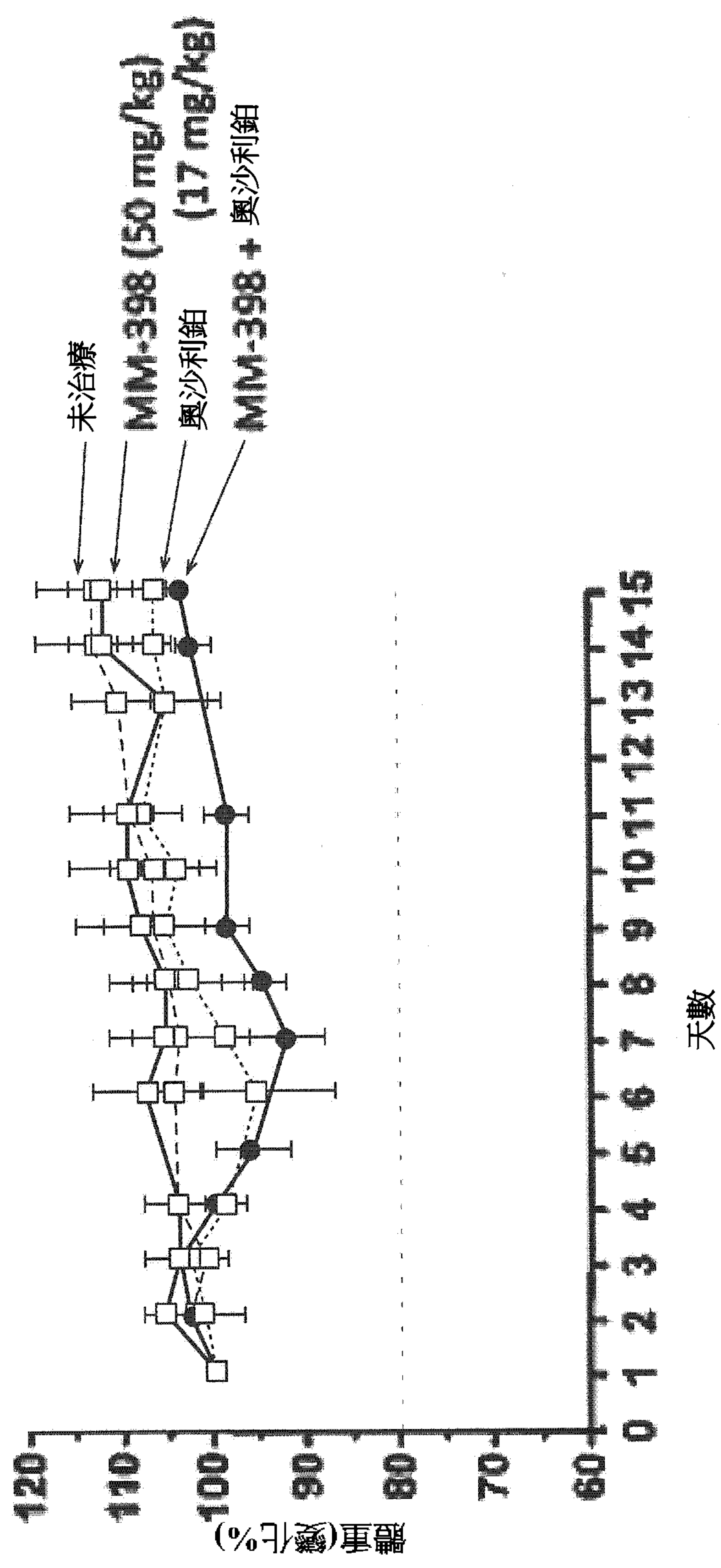
(B) 體重



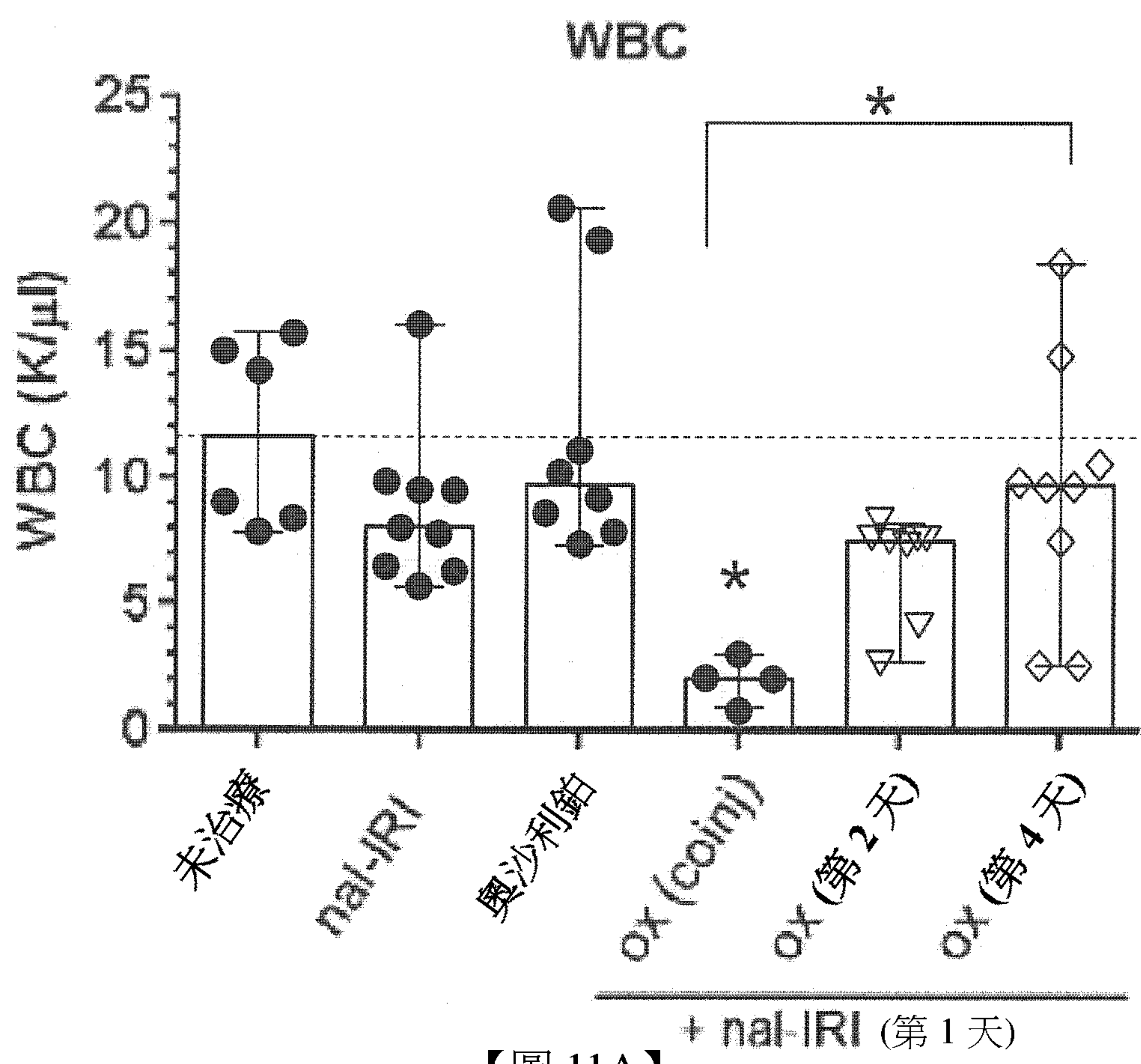
【圖 10A】



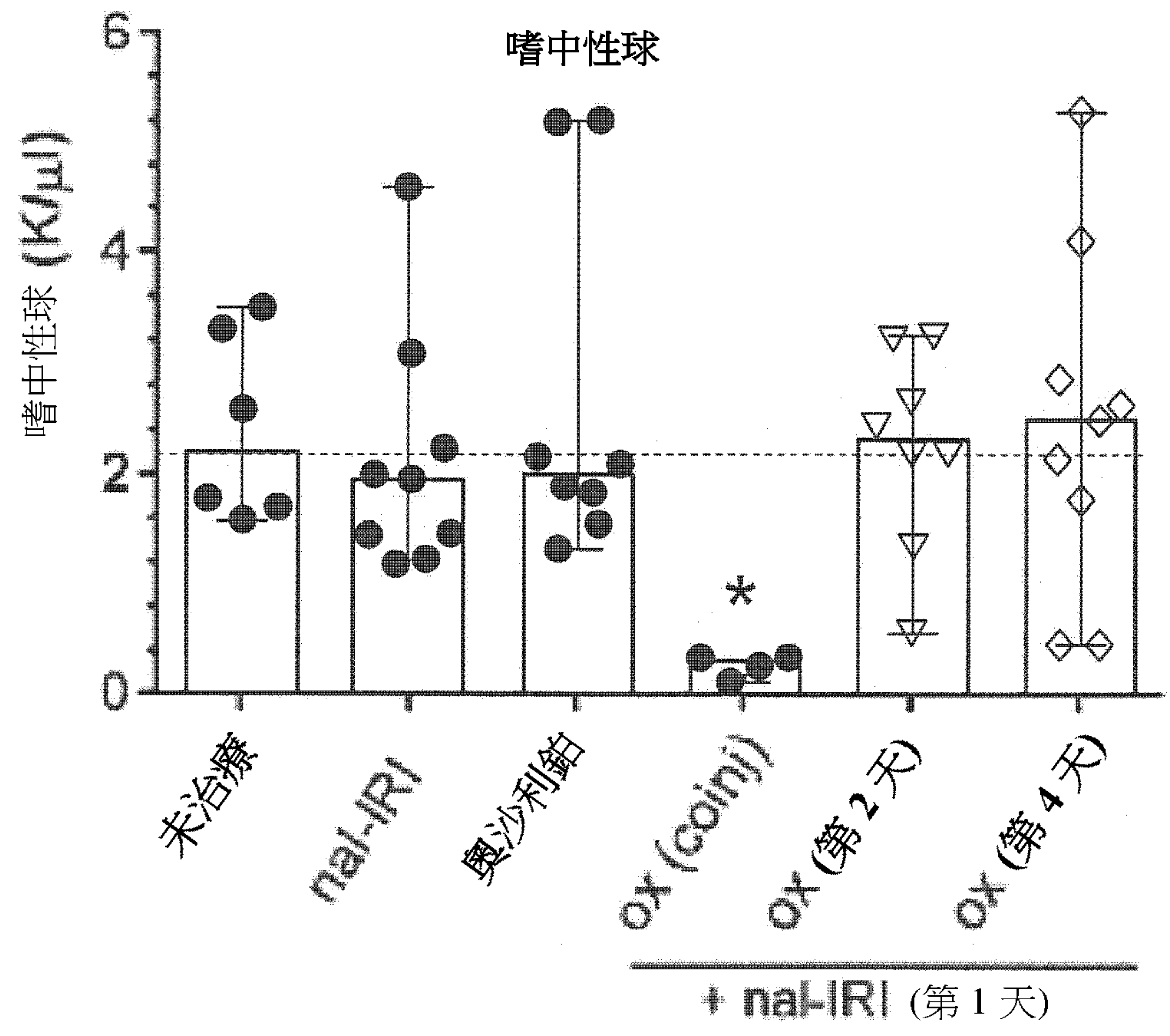
MM-398 → Ossipoint (第2天)



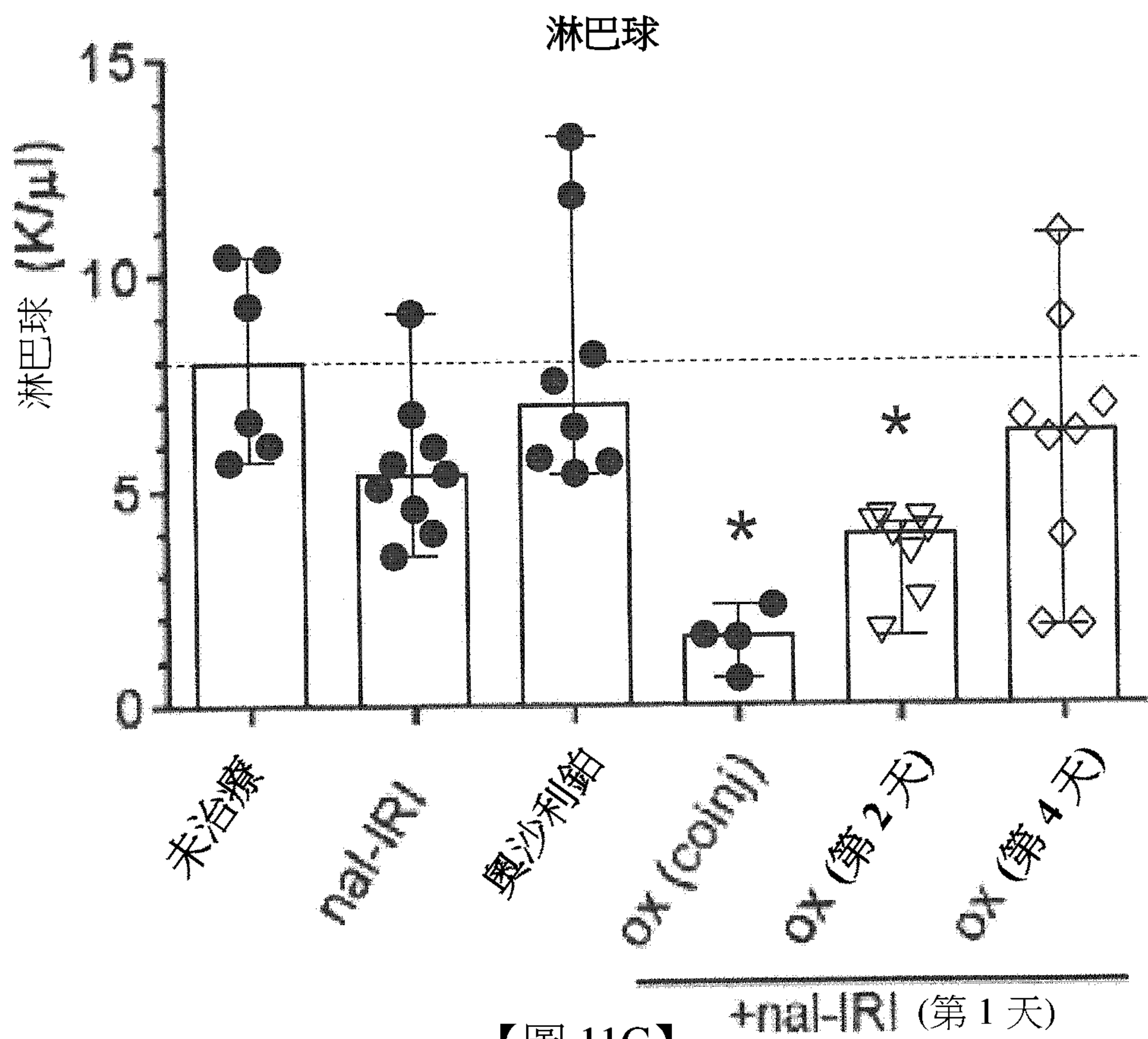
【圖 10B】



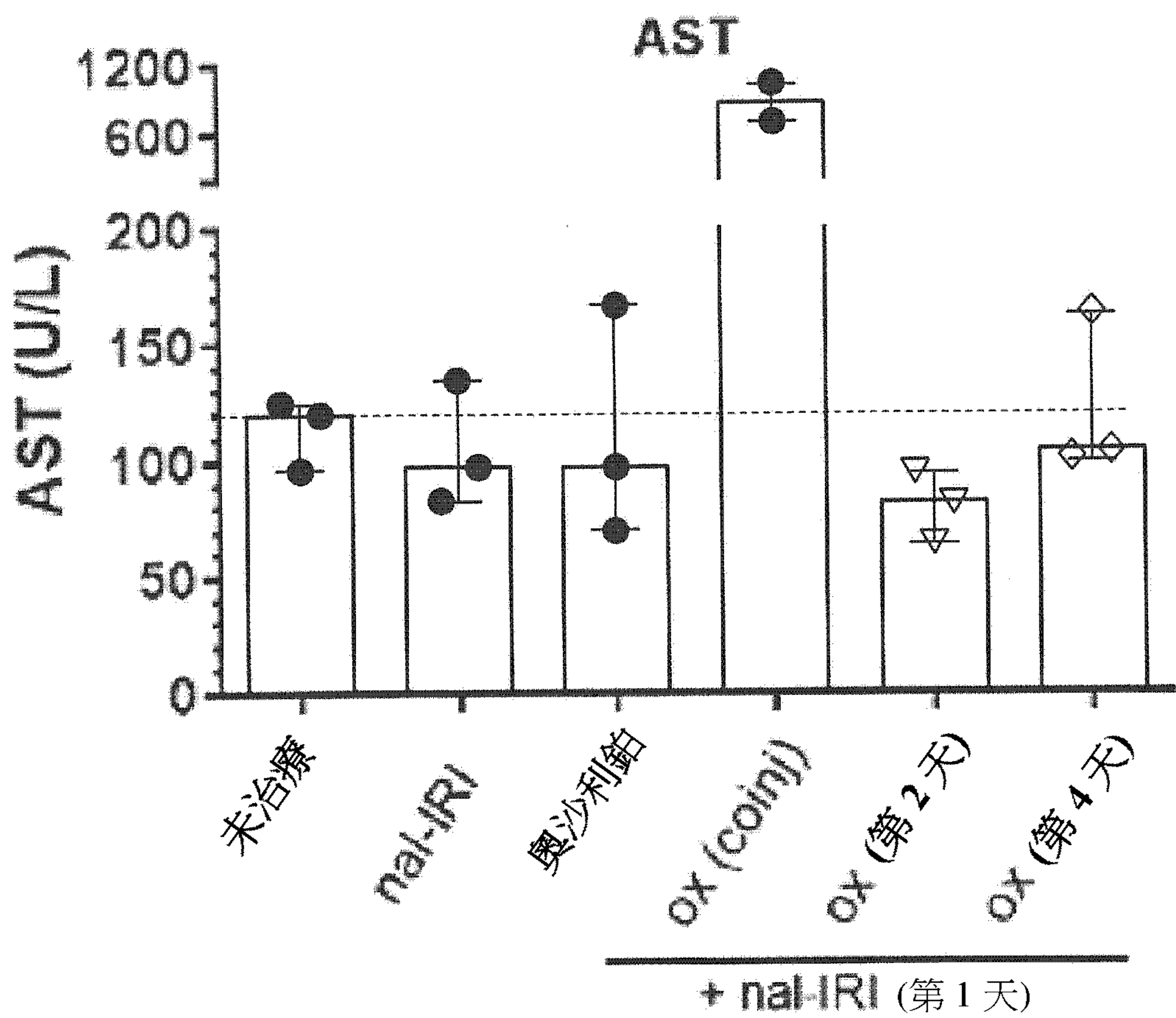
【圖 11A】



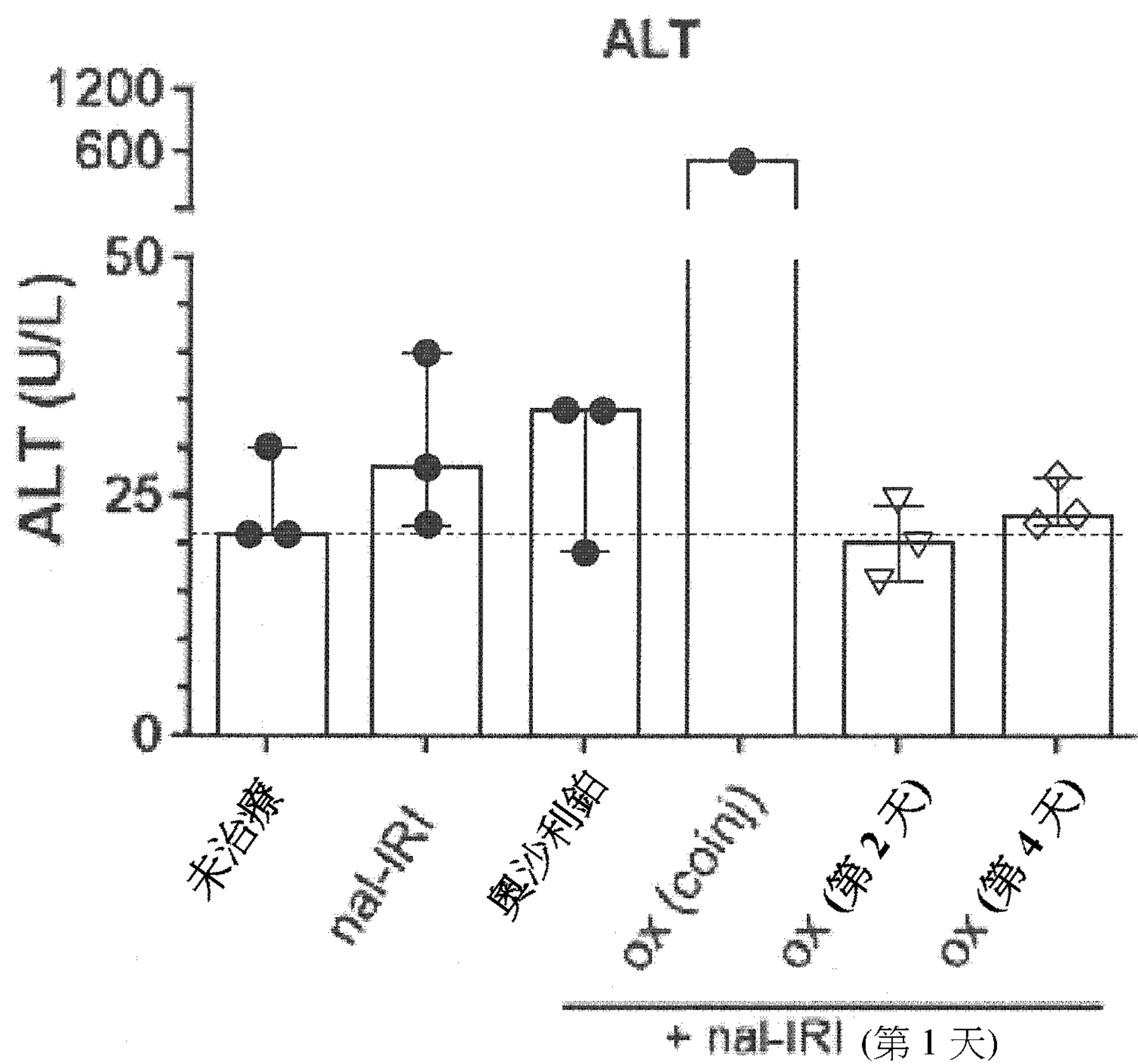
【圖 11B】



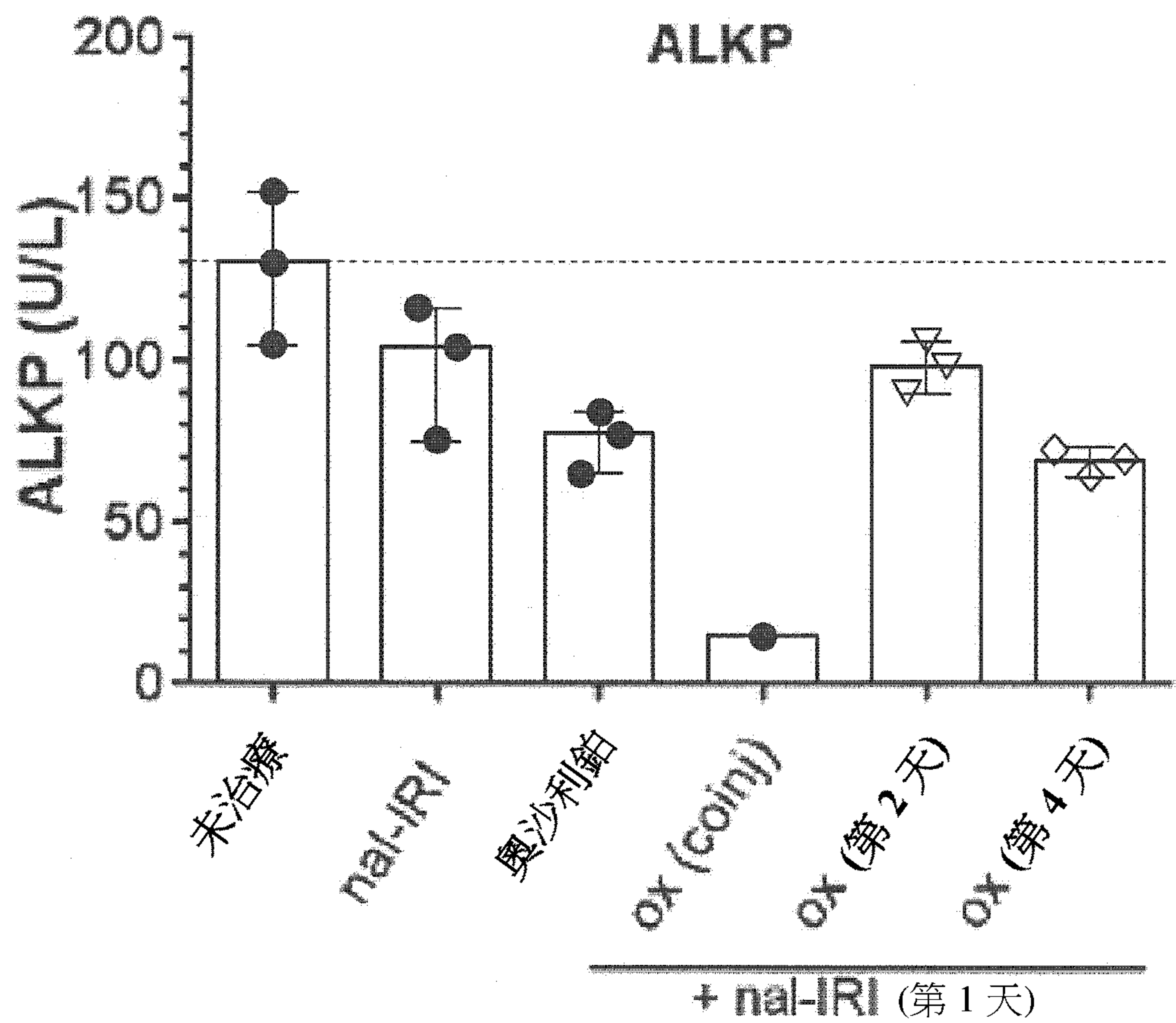
【圖 11C】



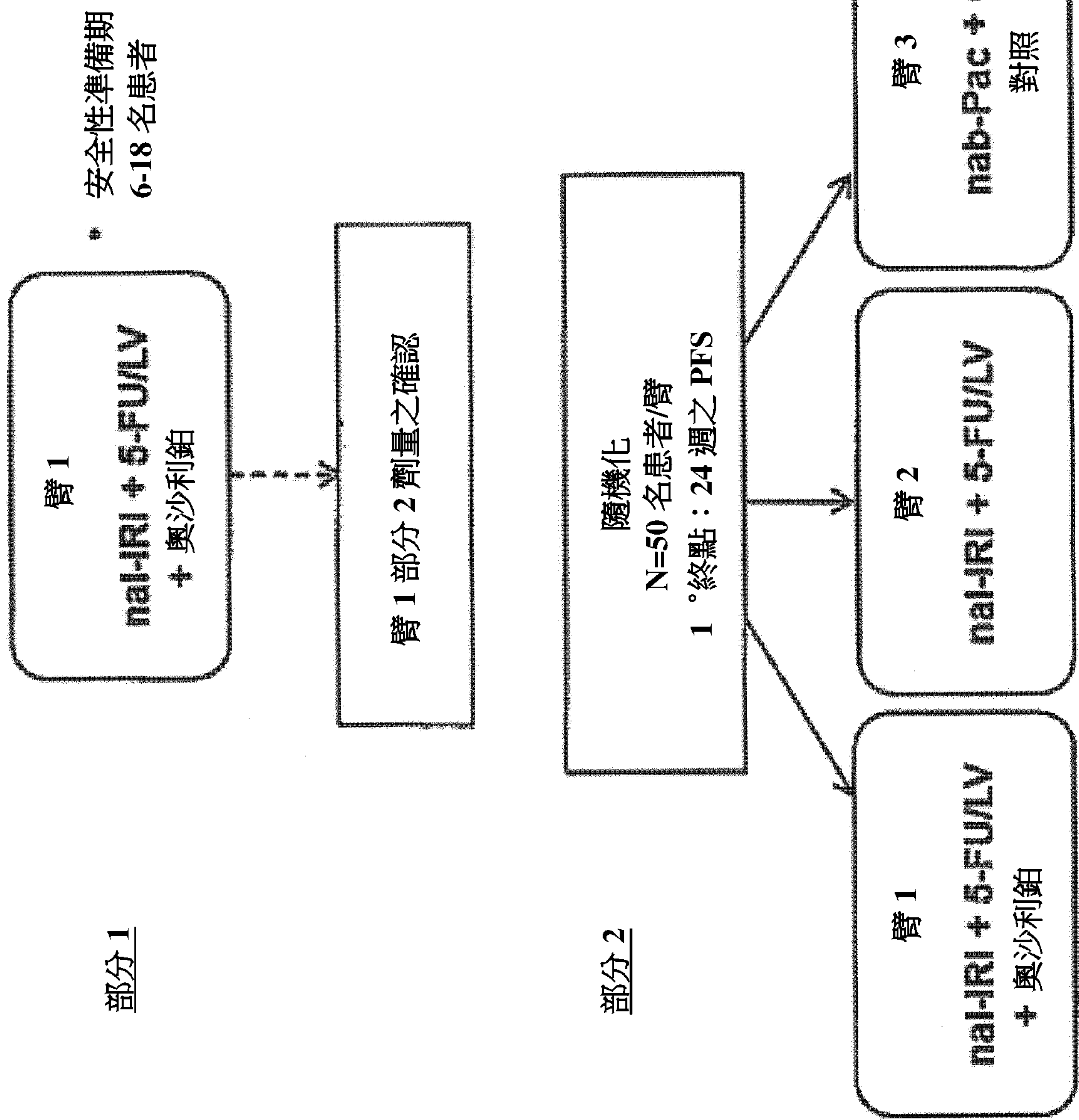
【圖 11D】



【圖 11E】



【圖 11F】



【圖 12】

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種微脂伊立替康(irinotecan)用於製備供治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌之藥劑之用途，該人類患者先前未接受治療該胰臟之轉移性腺癌之化學療法，其中該藥劑係與用於抗瘤療法中之奧沙利鉑(oxaliplatin)、若克瘤(leucovorin)及5-氟尿嘧啶共同投與，其中該抗瘤療法係總計每兩週一次投與至該患者，該抗瘤療法由以下組成：

- a. 60 mg/m²微脂伊立替康，
- b. 60 mg/m²奧沙利鉑，
- c. 200 mg/m² (l)形式之若克瘤或400 mg/m² (l+d)外消旋形式之若克瘤，及
- d. 2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶。

【請求項2】

一種微脂伊立替康用於製備供治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌之藥劑之用途，該人類患者先前未接受治療該胰臟之轉移性腺癌之化學療法，其中該藥劑係與用於抗瘤療法中之奧沙利鉑、若克瘤及5-氟尿嘧啶共同投與，其中該抗瘤療法係總計每兩週一次投與至該患者，該抗瘤療法由以下組成：

- a. 60 mg/m²微脂伊立替康，
- b. 60 mg/m²奧沙利鉑，
- c. 200 mg/m² (l)形式之若克瘤或400 mg/m² (l+d)外消旋形式之若克瘤，及
- d. 2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，

其中該藥劑包含囊封於微脂體囊泡中之伊立替康蔗糖八硫酸酯，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。

【請求項3】

如請求項1至2中任一項之用途，其中該5-氟尿嘧啶係以輸注液經46小時投與。

【請求項4】

如請求項1至2中任一項之用途，其中該若克瘤係在即將投與該5-氟尿嘧啶之前投與。

【請求項5】

如請求項1至2中任一項之用途，其中該藥劑、奧沙利鉑及若克瘤係在28天治療週期之第1天及第15天投與。

【請求項6】

一種微脂伊立替康用於製備供治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌之藥劑之用途，該人類患者先前未接受治療該胰臟之轉移性腺癌之化學療法，其中該藥劑係與用於抗瘤療法中之奧沙利鉑、若克瘤及5-氟尿嘧啶共同投與，其中該抗瘤療法係總計每兩週一次將抗瘤療法投與該患者，該抗瘤療法由以下組成：

- a. 60 mg/m²微脂伊立替康，
- b. 60 mg/m²奧沙利鉑，
- c. 200 mg/m² (l)形式之若克瘤或400 mg/m² (l+d)外消旋形式之若克瘤，及

d. $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶，

其中該藥劑、奧沙利鉑及若克瘤係在28天治療週期之第1天及第15天投與。

【請求項7】

如請求項1、2及6中任一項之用途，其中該藥劑係以輸注液經總計約90分鐘投與。

【請求項8】

如請求項1、2及6中任一項之用途，其中投與該藥劑，之後投與該奧沙利鉑，之後投與該若克瘤，之後投與該5-氟尿嘧啶。

【請求項9】

一種微脂伊立替康用於製備供治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌之藥劑之用途，該人類患者先前未接受治療該胰臟之轉移性腺癌之化學療法，其中該藥劑係與用於抗瘤療法中之奧沙利鉑、若克瘤及5-氟尿嘧啶共同投與，其中該抗瘤療法係總計每兩週一次投與至該患者，該抗瘤療法由以下組成：

a. 60 mg/m^2 微脂伊立替康，

b. 60 mg/m^2 奧沙利鉑，

c. 200 mg/m^2 (l)形式之若克瘤或 400 mg/m^2 (l+d)外消旋形式之若克瘤，及

d. $2,400 \text{ mg/m}^2$ 5-氟尿嘧啶，

其中投與該藥劑，之後投與該奧沙利鉑，之後投與該若克瘤，之後投與該5-氟尿嘧啶。

【請求項10】

如請求項1、2、6及9中任一項之用途，其中該奧沙利鉑係在完成每次投與該藥劑之2小時後開始投與。

【請求項11】

一種微脂伊立替康用於製備供治療人類患者之胰臟之轉移性腺癌之藥劑之用途，該人類患者先前未接受治療該胰臟之轉移性腺癌之化學療法，其中該藥劑係與用於抗瘤療法中之奧沙利鉑、若克瘤及5-氟尿嘧啶共同投與，其中該抗瘤療法係總計每兩週一次將抗瘤療法投與該患者，該抗瘤療法由以下組成：

- a. 60 mg/m²微脂伊立替康，
- b. 60 mg/m²奧沙利鉑，
- c. 200 mg/m² (l)形式之若克瘤或400 mg/m² (l+d)外消旋形式之若克瘤，及
- d. 2,400 mg/m² 5-氟尿嘧啶，

其中該藥劑、奧沙利鉑及若克瘤係在28天治療週期之第1天及第15天投與，其中投與該藥劑，接著投與該奧沙利鉑，接著投與該若克瘤，接著投與該5-氟尿嘧啶，其中該奧沙利鉑之係在完成每次投與該藥劑之2小時後開始投與。

【請求項12】

如請求項6或11中任一項之用途，其中該5-氟尿嘧啶之投與係起始於28天治療週期之第1天及第15天。

【請求項13】

如請求項1、6、9或11中任一項之用途，其中該藥劑包含囊封於微脂體中之伊立替康蔗糖八硫酸酯。

【請求項14】

如請求項1、6、9或118中任一項之用途，其中該藥劑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。