



(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 I791430 B

(45) 公告日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 11 日

(21) 申請案號：106103736

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 03 日

(51) Int. Cl. : A61K31/506 (2006.01)

A61K31/7072 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2016/02/05 美國

62/291,799

(71) 申請人：日商大鵬藥品工業股份有限公司 (日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(JP)

日本

(72) 發明人：吉田健一郎 YOSHIDA, KENICHIRO (JP)

(74) 代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：1 共 18 頁

(54) 名稱

針對具有重度腎功能障礙之癌症患者之治療方法

(57) 摘要

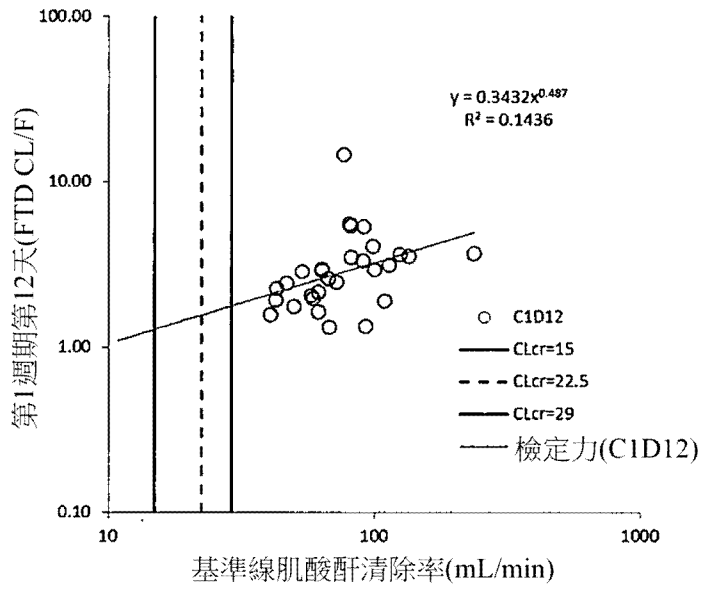
本發明提供一種具有重度腎功能障礙之癌症患者之癌症治療方法。本發明之治療方法係對肌酸酐清除率為 15 mL/min 以上未達 30 mL/min 之患者之癌症治療方法，其包括：對於以莫耳比 1 : 0.5 含有  $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟胸苷(FTD)及 5-氯-6-[(2-亞胺基吡咯啉-1-基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽之複合劑，將以 FTD 換算量計為 30~50 mg/m<sup>2</sup>/天之用量分為 1 天 2~4 次經口投予至上述患者。

A method for treating cancer in patients with creatinine clearance of 15 mL/min or more and less than 30 mL/min, including dividing a combination drug containing  $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluorothymidine (FTD) and 5-chloro-6-[(2-iminopyrrolidine-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione hydrochloride in a molar ratio of 1 : 0.5, in a dose of 30 to 50 mg/m<sup>2</sup>/day as FTD-equivalent, into two to four times a day, and orally administering it to the patient.

指定代表圖：

肌酸酐清除率與FTD之經口清除率之關係

CLcr vs FTD CL/F(第12天)



【圖1】



公告本

申請日：106/02/03

I791430

【發明摘要】

IPC分類： *A61K 31/506* (2006.01)  
*A61K 31/7072* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

【中文發明名稱】

針對具有重度腎功能障礙之癌症患者之治療方法

【英文發明名稱】

METHOD FOR TREATING CANCER PATIENTS WITH SEVERE RENAL IMPAIRMENT

【中文】

本發明提供一種具有重度腎功能障礙之癌症患者之癌症治療方法。

本發明之治療方法係對肌酸酐清除率為 15 mL/min 以上未達 30 mL/min 之患者之癌症治療方法，其包括：對於以莫耳比 1 : 0.5 含有  $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟胸苷(FTD)及 5-氯-6-[(2-亞胺基吡咯啉-1-基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽之複合劑，將以 FTD 換算量計為 30~50 mg/m<sup>2</sup>/天之用量分為 1 天 2~4 次經口投予至上述患者。

【英文】

A method for treating cancer in patients with creatinine clearance of 15 mL/min or more and less than 30 mL/min, including dividing a combination drug containing  $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluorothymidine (FTD) and 5-chloro-6-[(2-iminopyrrolidine-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione hydrochloride in a molar ratio of 1 : 0.5, in a dose of 30 to 50 mg/m<sup>2</sup>/day as FTD-equivalent, into two to four times a day, and orally administering it to the patient.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

針對具有重度腎功能障礙之癌症患者之治療方法

### 【英文發明名稱】

METHOD FOR TREATING CANCER PATIENTS WITH SEVERE  
RENAL IMPAIRMENT

### 【技術領域】

本發明係關於一種針對具有重度腎功能障礙之癌症患者之治療方法。

### 【先前技術】

三氟尿苷(別名： $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟胸苷。以下，亦稱為「FTD」)藉由利用胸苷酸生成抑制作用獲得之DNA合成抑制及由向DNA中之取入獲得之DNA功能障礙而發揮抗腫瘤效果。另一方面，地匹福林鹽酸鹽(化學名：5-氯-6-[(2-亞胺基吡咯啉-1-基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽。以下，亦稱為「TPI」)具有胸苷磷酸化酶抑制作用。已知有藉由TPI抑制因胸苷磷酸化酶引起之FTD於活體內之分解，而增強FTD之抗腫瘤效果(專利文獻1)。

目前，以莫耳比1：0.5含有FTD及TPI之複合劑(以下，亦稱為「FTD-TPI複合劑」)正作為實體癌之治療劑進行開發，在美國，作為進展、復發之結腸直腸癌之治療劑，作為商品名Lonsurf之複合錠得到批准(非專利文獻1及2)。臨床中之FTD-TPI複合劑之用法用量被定義為：通常對於成人而言，以體表面積為基準，將以FTD計為70 mg/m<sup>2</sup>/天按1天2次，連續經口投予5天之後停藥2天。將此重複2次之後停藥14天。將此作

為1週期反覆投予。

FTD-TPI複合劑由於TPI係腎排泄型藥劑，因此理論上認為於向腎功能降低之患者投予之情形時，有使FTD之暴露增加之可能性。即使於臨床試驗中，以FTD-TPI複合劑投予患者之肌酸酐清除率(以下，亦稱為「CLcr」)值為基礎來比較腎功能障礙之外之有害現象表現率，結果確認，關於與骨髓抑制相關之副作用(血小板數減少、紅血球數減少、血紅蛋白減少、嗜中性球數減少)之表現率，與腎功能正常(CLcr： $\geq 90$  mL/min)相比，輕度腎功能障礙(CLcr：60-89 mL/min)及中度腎功能障礙(CLcr：30-59 mL/min)有更高之傾向。該患者之肌酸酐清除率(CLcr)值係使用Cockcroft-Gault式算出，且根據美國食品及藥物管理局(FDA；Food and Drug Administration)之手冊(針對具有腎功能障礙之患者中工業藥物動力學指導原則-研究設計、資料分析以及對劑量及標記之影響，Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function-Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling)之腎功能分類基準而分類者。因此，關於具有重度腎功能障礙之患者(CLcr：15~29 mL/min)被視為藥品仿單標示外，即使於迄今進行之臨床試驗中仍未對該患者投予FTD-TPI複合劑，完全未有關於安全性、有效性之資訊。

一般而言，對腎功能障礙患者之藥物投予必須根據腎功能之程度調節投予量或投予間隔，推薦根據上述FDA手冊，基於藥物動力學(PK)而選擇用量。

然而，針對具有重度腎功能障礙之癌症患者，難以進行更安全、且有效性更高之癌症治療。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]國際公開第1996/30346號

[非專利文獻]

[非專利文獻1]Invest New Drugs 26 (5): 445 - 54, 2008

[非專利文獻2]Lancet Oncol.13 (10): 993 - 1001, 2012

### 【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明係關於提供一種具有重度腎功能障礙之癌症患者之癌症治療方法。

[解決問題之技術手段]

本發明人針對CLcr為15~29 mL/min之具有重度腎功能障礙之癌症患者嘗試利用FTD-TPI複合劑進行癌症治療，結果發現：若將以FTD換算量計為1天30~50 mg/m<sup>2</sup>之用量分為1天2~4次經口投予，則避免嚴重之副作用，並且確認出顯著之抗癌效果。

即，本發明係提供以下之發明[1]~[28]者。

[1]一種治療方法，其係對肌酸酐清除率未達30 mL/min之患者之癌症治療方法，其包括：對於以莫耳比1：0.5含有 $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟胸苷(FTD)及5-氯-6-[(2-亞胺基吡咯啉-1-基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽之複合劑，將以FTD換算量計為30~50 mg/m<sup>2</sup>/天之用量分為1天2~4次經口投予至上述患者。

[2]如[1]記載之癌症治療方法，其中患者係肌酸酐清除率為15 mL/min以上且29 mL/min以下之患者。

[3]如[1]或[2]記載之癌症治療方法，其中將以FTD換算量計為40 mg/m<sup>2</sup>/天之用量分為1天2次經口投予。

[4]如[1]至[3]中任一項記載之癌症治療方法，其中投予排程係每週連續經口投予5天並停藥2天。

[5]如[1]至[4]中任一項記載之癌症治療方法，其中投予排程係將連續經口投予5天並停藥2天重複2次之後停藥14天。

[6]如[1]至[5]中任一項記載之癌症治療方法，其中癌症為消化系統癌或乳腺癌。

[7]如[1]至[6]中任一項記載之癌症治療方法，其中癌症為大腸癌。

[8]一種治療劑，其係對肌酸酐清除率未達30 mL/min之患者之癌症治療劑，且對於以莫耳比1：0.5含有 $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟胸苷(FTD)及5-氯-6-[(2-亞胺基吡咯啶-1-基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽之複合劑，將以FTD換算量計為30~50 mg/m<sup>2</sup>/天之用量分為1天2~4次經口投予至上述患者。

[9]如[8]記載之癌症治療劑，其中患者係肌酸酐清除率為15 mL/min以上且29 mL/min以下之患者。

[10]如[8]或[9]記載之癌症治療劑，其中將以FTD換算量計為40 mg/m<sup>2</sup>/天之用量分為1天2次經口投予。

[11]如[8]至[10]中任一項記載之癌症治療劑，其中投予排程係每週連續經口投予5天並停藥2天。

[12]如[8]至[11]中任一項記載之癌症治療劑，其中投予排程係將連續經口投予5天並停藥2天重複2次之後停藥14天。

[13]如[8]至[12]中任一項記載之癌症治療劑，其中癌症為消化系統

癌或乳腺癌。

[14]如[8]至[13]中任一項記載之癌症治療劑，其中癌症為大腸癌。

[15]一種複合劑之用途，該複合劑係用於製造肌酸酐清除率未達30 mL/min之患者之癌症治療劑，且以莫耳比1：0.5含有 $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟胸苷(FTD)及5-氯-6-[(2-亞胺基吡咯啉-1-基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽；並且對於上述複合劑，將以FTD換算量計為30~50 mg/m<sup>2</sup>/天之用量分為1天2~4次經口投予至上述患者。

[16]如[15]記載之用途，其中患者係肌酸酐清除率為15 mL/min以上且29 mL/min以下之患者。

[17]如[15]或[16]記載之用途，其中將以FTD換算量計為40 mg/m<sup>2</sup>/天之用量分為1天2次經口投予。

[18]如[15]至[17]中任一項記載之用途，其中投予排程係每週連續經口投予5天並停藥2天。

[19]如[15]至[18]中任一項記載之用途，其中投予排程係將連續經口投予5天並停藥2天重複2次之後停藥14天。

[20]如[15]至[19]中任一項記載之用途，其中癌症為消化系統癌或乳腺癌。

[21]如[15]至[20]中任一項記載之用途，其中癌症為大腸癌。

[22]一種複合劑，其用於肌酸酐清除率未達30 mL/min之患者之癌症治療，且以莫耳比1：0.5含有 $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟胸苷(FTD)及5-氯-6-[(2-亞胺基吡咯啉-1-基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽，並且將以FTD換算量計為30~50 mg/m<sup>2</sup>/天之用量分為1天2~4次經口投予至上述患者。

[23]如[22]記載之複合劑，其中患者係肌酸酐清除率為15 mL/min以

上且29 mL/min以下之患者。

[24]如[22]或[23]記載之複合劑，其中將以FTD換算量計為40 mg/m<sup>2</sup>/天之用量分為1天2次經口投予。

[25]如[22]至[24]中任一項記載之複合劑，其中投予排程係每週連續經口投予5天並停藥2天。

[26]如[22]至[25]中任一項記載之複合劑，其中投予排程係將連續經口投予5天並停藥2天重複2次之後停藥14天。

[27]如[22]至[26]中任一項記載之複合劑，其中癌症為消化系統癌或乳腺癌。

[28]如[22]至[27]中任一項記載之複合劑，其中癌症為大腸癌。

[發明之效果]

根據本發明之治療方法，在不使嚴重之副作用發作之情況下，獲得具有重度腎功能障礙之癌症患者之優異之癌症治療效果。

#### 【圖式簡單說明】

圖1係表示投予後第12天之肌酸酐清除率與FTD之經口清除率之關係之圖。

#### 【實施方式】

於本發明中，使用以莫耳比1：0.5含有 $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟胸苷及5-氯-6-[(2-亞胺基吡咯啉-1-基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽之複合劑。

FTD及TPI分別為公知之化合物，例如能夠按照國際公開第1996/30346號說明書所記載之方法合成。又，FTD-TPI複合劑亦為公知(非專利文獻1及2)。又，在美國，錠劑形態之FTD-TPI複合劑作為進展、復發之結腸直腸癌之治療劑得到批准。

於本發明所使用之FTD-TPI複合劑只要為能夠經口投予之形態即可。例如，可列舉錠劑、包衣錠劑、丸劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、液劑、懸浮劑、乳劑等。該等製劑可使用藥學上容許之載體等，藉由該領域中通常已知之慣用製劑化方法而進行製劑化。

又，FTD-TPI複合劑亦可以將30~50 mg/m<sup>2</sup>/天之用量分為1天2~4次投予之方式進行適當分割而包裝。作為包裝方法，只要為該領域中通常已知之慣用包裝方法則無特別限制，例如，若為錠劑，則可將其包裝於保護其免受濕氣及氧影響之包裝用材料中。

作為藥學上容許之載體，例如可例示於通常之藥劑所通用之各種載體，例如賦形劑、黏結劑、崩解劑、潤滑劑、崩解防止劑、吸收促進劑、保濕劑、吸附劑、塗佈劑、溶劑、助溶劑、懸浮劑、等張劑、pH值調整劑、緩衝劑、穩定劑、著色劑、矯味劑、除臭劑等。

作為賦形劑，可列舉：乳糖、白糖、D-甘露醇、澱粉、結晶纖維素、矽酸鈣等。

作為黏結劑，可列舉：羥丙基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、飴粉、羥丙甲纖維素等。

作為崩解劑，可列舉澱粉、乙醇酸鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、低取代羥丙基纖維素、部分 $\alpha$ 化澱粉等。

作為潤滑劑，可列舉：滑石、硬脂酸鎂、蔗糖脂肪酸酯、硬脂酸、反丁烯二酸硬脂酯鈉等。

作為崩解防止劑，可列舉：白糖、硬脂酸、可可脂、氫化油等。

作為吸收促進劑，可列舉：四級銨鹽基、月桂基硫酸鈉等。

作為保濕劑，可列舉：甘油、澱粉等。

作為吸附劑，可列舉：澱粉、乳糖、高嶺土、膨潤土、膠體狀矽酸等。

作為塗佈劑，可列舉：乙基纖維素、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物RS、羥丙甲纖維素、白糖等。

作為溶劑，可列舉：水、丙二醇、生理鹽水。

作為助溶劑，可列舉：聚乙二醇、乙醇、 $\alpha$ -環糊精、聚乙二醇400、聚山梨糖醇酯80等。

作為懸浮劑，可列舉：鹿角菜膠、結晶纖維素-羧甲基纖維素鈉、聚氧乙烯氫化蓖麻油。

作為等張劑，可列舉：氯化鈉、甘油、氯化鉀等。

作為pH值調整劑、緩衝劑，可列舉：檸檬酸鈉、鹽酸、乳酸、磷酸、磷酸二氫鈉等。

作為穩定劑，可列舉：焦亞硫酸鈉、乙二胺四乙酸鈉、異抗壞血酸、氧化鎂、二丁基羥基甲苯等。

作為著色劑，可列舉：氧化鈦、三氧化二鐵、食用藍色1號、葉綠素銅等。

作為矯味、除臭劑，可列舉：阿斯巴甜、糖精、蔗糖素、1-薄荷腦、薄荷香料等。

於本發明中，FTD-TPI複合劑係將以FTD換算量計為30~50 mg/m<sup>2</sup>/天之用量分為1天2~4次經口投予。

FTD-TPI複合劑之用量以FTD換算量計為30~50 mg/m<sup>2</sup>/天，較佳為30~48 mg/m<sup>2</sup>/天，較佳為35~45 mg/m<sup>2</sup>/天，較佳為40 mg/m<sup>2</sup>/天。

又，每天之投予次數為2~4次，較佳為2~3次，更佳為2次。

投予與投予之間隔較佳為間隔6小時以上。

此處，對患者之投予量係根據由患者之身高及體重算出之體表面積 (BSA) 所決定。作為體表面積之計算方法，根據患者之種族、性別、健康狀態、症狀等適當使用慣用之方法，例如可列舉如下述1~6之計算式，較佳為下述1或2(a)。

1. Mosteller 公式 (參照 N Engl J Med 1987 Oct 22; 317(17): 1098(letter))

$$\text{BSA}(\text{m}^2) = ([\text{身高}(\text{cm}) \times \text{體重}(\text{kg})] / 3600)^{1/2}$$

2. DuBois及DuBois公式(參照Arch Int Med 1916 17:863-71; J Clin Anesth.1992; 4(1):4-10)

$$(a) \text{BSA}(\text{m}^2) = 0.20247 \times \text{身高}(\text{m})^{0.725} \times \text{體重}(\text{kg})^{0.425}$$

$$(b) \text{BSA}(\text{m}^2) = 0.007184 \times \text{身高}(\text{cm})^{0.725} \times \text{體重}(\text{kg})^{0.425}$$

3. Haycock公式(參照The Journal of Pediatrics 1978 93: 1: 62-66)

$$\text{BSA}(\text{m}^2) = 0.024265 \times \text{身高}(\text{cm})^{0.3964} \times \text{體重}(\text{kg})^{0.5378}$$

4. Gehan及George公式(參照Cancer Chemother Rep 1970 54:225-35)

$$\text{BSA}(\text{m}^2) = 0.0235 \times \text{身高}(\text{cm})^{0.42246} \times \text{體重}(\text{kg})^{0.51456}$$

5. Boyd公式(參照Minneapolis : university of Minnesota Press, 1935)

$$\text{BSA}(\text{m}^2) = 0.0003207 \times \text{身高}(\text{cm})^{0.3} \times \text{體重}(\text{grams})^{(0.7285 - (0.0188 \times \text{LOG}(\text{grams}))}$$

6. Fujimoto公式(參照日本醫學雜誌,1968 23(5):443-450)

$$\text{BSA}(\text{m}^2) = 0.008883 \times \text{身高}(\text{cm})^{0.663} \times \text{體重}(\text{kg})^{0.444}$$

例如，於使用上述1之計算式計算身高175 cm、體重70 kg之癌症患者之體表面積之情形時，體表面積算出為  $([175(\text{cm}) \times 70(\text{kg})] / 3600)^{1/2} = 1.84(\text{m}^2)$ 。於對於該患者將投予量以FTD換算量計設為50 mg/m<sup>2</sup>/天之情形時，成為1.84×50=92 mg，1天共計投予量被設定為92 mg。

於本發明中，投予對象者為CLcr未達30 mL/min之癌症患者。更佳為15 mL/min以上、未達30 mL/min之癌症患者。特佳為15 mL/min以上且29 mL/min以下之癌症患者。

患者之CLcr值係腎功能之指標，CLcr為15~29 mL/min之患者包括具有重度腎功能障礙之患者(重度腎功能障礙患者)。重度腎功能障礙患者亦指高度腎功能障礙患者。

於本發明中，CLcr係使用如下所示之Cockcroft-Gault式而算出。

[Cockcroft-Gault式]

男性：CLcr(mL/min) =  $\{(140 - \text{年齡}) \times \text{體重}(\text{kg})\} \div \{\text{血清肌酸酐值}(\text{mg/dL}) \times 72\}$

女性：CLcr(mL/min) =  $\{(140 - \text{年齡}) \times \text{體重}(\text{kg})\} \div \{\text{血清肌酸酐值}(\text{mg/dL}) \times 72\} \times 0.85$

再者，血清肌酸酐值能夠藉由慣例進行測定。

於本發明中，投予排程較佳為每週連續經口投予5天之後停藥2天。又，較佳為將連續經口投予5天並停藥2天重複2次之後停藥14天，將此作為1週期反覆投予。

關於成為本發明之治療方法之對象之癌症，例如可列舉：頭頸部癌、消化系統癌(食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝癌、膽道癌(膽囊、膽管

癌等)、胰腺癌、小腸癌、大腸癌(結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌等)等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌)、乳腺癌、卵巢癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮體癌等)、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、皮膚癌等。再者，其中於癌症中不僅包括原發病灶，亦包括轉移至其他器官(肝等)之癌症。其中，就抗腫瘤效果及副作用之觀點而言，較佳為頭頸部癌、消化系統癌、肺癌、乳腺癌、腎癌、皮膚癌，更佳為消化系統癌或乳腺癌，更佳為食道癌、大腸癌、胃癌，特佳為大腸癌。又，本發明之治療方法可為利用外科手段摘除腫瘤後旨在防止復發而進行之術後輔助化學療法，亦可為旨在利用外科手段摘除腫瘤而預先進行之術前輔助化學療法。

#### [實施例]

繼而列舉實施例進一步詳細地說明本發明，但本發明並不受該等實施例任何限定，在本發明之技術思想內於本領域具有通常之知識者能夠進行大量之變化。

(實施例1)對具有重度腎功能障礙之癌症患者之投予量之推定

研究了以包含結腸/直腸癌之實體癌之患者為對象進行治療時之FTD之藥物動力學，該治療如下：將FTD-TPI複合劑(FTD與TPI之莫耳比為1:0.5之混合物)以1次35 mg/m<sup>2</sup>(以FTD計，以下相同)1天2次連續經口投予5天並停藥2天，將此投予排程重複2次之後停藥14天，將此作為1週期反覆進行。

患者於投予開始前藉由上述Cockcroft-Gault式算出CL<sub>cr</sub>之值而評估腎功能，按對照組(正常，CL<sub>cr</sub>：≥90 mL/min)、輕度(CL<sub>cr</sub>：60~89 mL/min)、中度(CL<sub>cr</sub>：30~59 mL/min)進行分組。於FTD-TPI複合劑投予後第1天及第12天之投予前及投予後0.5、1、2、4、6、8、10、12小時實

施採血，測定血漿中FTD及TPI濃度。使用所得之血漿中濃度算出FTD及TPI之藥物動力學參數，將結果於表1表示。

[表1]

FTD及TPI之藥物動力學參數(群0：正常，群1：輕度腎功能障礙，群2：中度腎功能障礙)

化合物	群	對象	第1天				第12天			
			C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (hr*ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (hr*ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr)
FTD	0	N	10	10	10	10	10	10	10	10
		平均數	2882	7873	1.26	8.72	5235	20124	2.09	3.29
		SD	1372	2819	0.38	4.20	2662	7395	0.67	1.12
		CV%	47.6	35.8	30.1	48.1	50.9	36.7	32.0	33.9
	1	N	12	12	12	12	11	11	11	11
		平均數	3161	7292	1.79	10.08	4667	23383	2.40	4.1
		SD	1363	2634	0.49	5.95	2676	13634	0.75	3.71
		CV%	43.1	36.1	27.5	59.0	57.3	58.3	31.3	90.6
	2	N	11	11	11	11	10	8	8	8
		平均數	2763	8135	1.90	9.17	6014	30405	3.22	2.1
		SD	1362	3556	0.43	4.86	2273	7747	1.02	0.41
		CV%	49.3	43.7	22.8	53.0	37.8	25.5	31.7	19.6
TPI	0	N	10	9	9	9	10	9	9	9
		平均數	46.5	234	2.04	148.5	48.8	247	2.61	128.3
		SD	18.3	121	0.37	81.8	21.9	100	0.73	58.2
		CV%	39.4	51.8	18.2	55.1	44.9	40.3	28.1	45.3
	1	N	12	11	11	11	11	9	9	9
		平均數	93.9	380	2.33	105.1	67.8	383	2.54	83.1
		SD	40.9	193	0.68	86.1	27.9	105	0.73	17.5
		CV%	43.5	50.9	29.3	81.9	41.1	27.5	28.7	21
	2	N	11	10	10	10	10	8	8	8
		平均數	100.4	494	2.42	64.8	111.7	602	2.63	62
		SD	40.2	181	0.40	18.6	53.5	321	0.44	32.7
		CV%	40.0	36.7	16.4	28.7	47.9	53.4	16.7	52.8

於FTD-TPI複合劑中FTD係顯現抗癌活性之活性本體，TPI係使FTD之血漿中濃度上升之調節物。因此，反覆投予後之FTD血漿中濃度與FTD-TPI複合劑之效果及安全性有最強關聯。與腎功能正常患者相比，於輕度腎功能障礙患者(群1)中FTD之AUC<sub>0-12</sub>高約16%，於中度腎功能障礙患者(群2)中高約51%，因此提示出，由於與腎功能之降低之同時FTD之AUC上升，故而必須對重度腎功能障礙患者減少FTD-TPI複合劑之投予量。FTD之消失半衰期於輕度腎功能障礙患者為2.40小時，於中度腎功能障礙患者為3.22小時，與腎功能正常患者之2.09小時相比，未見有較大之延長。由於FTD之半衰期之長度與一天投予兩次時之投予間隔12小時相比足夠短，因此能夠在不變更投予間隔之情況下，藉由減量至適當之投予量而維持FTD-TPI複合劑之效果。

為了決定對於重度腎功能障礙患者之適當之投予量，進行投予後第12天之FTD之經口清除率(CL/F)與肌酸酐清除率(CL<sub>cr</sub>)之回歸分析。將結果示於圖1。

如圖1，兩參數之關係能夠藉由以下之檢定力曲線而近似。

$$\text{FTD CL/F (L/hr)} = 0.3432 \times \text{CL}_{\text{cr}}(\text{mL/min})^{0.4870}$$

使用本回歸方程式，根據CL<sub>cr</sub>算出各腎功能障礙等級中之FTD之CL/F，進一步算出FTD之AUC相對於腎功能正常患者之比率，將該等之結果示於表2。此時，將腎功能正常患者之CL<sub>cr</sub>之中央值(109 mL/min)作為對照(1.00)算出比率。提示如下：向重度腎功能障礙患者以15 mg/m<sup>2</sup>、20 mg/m<sup>2</sup>及25 mg/m<sup>2</sup>投予FTD-TPI複合劑時之FTD之AUC與分別向腎功能正常患者、輕度腎功能障礙患者、中度腎功能障礙患者投予35 mg/m<sup>2</sup>時之AUC類似。另一方面，認為於向重度腎功能障礙患者直接以35

mg/m<sup>2</sup>投予FTD-TPI複合劑之情形時FTD之AUC上升至腎功能正常患者之2倍以上。

[表2]

由檢定力回歸方程式所推定之FTD經口清除率之範圍及各用量中之AUC之範圍

	CLcr (mL/min)			第12天之FTD CL/F (L/hr)			劑量 (mg/m <sup>2</sup> )	對照組AUC比率		
	Min	Mid	Max	Min	Mid	Max		Min	Mid	Max
正常	90	109		3.07	3.37		35	1.10	1.00	
輕度	60	75	89	2.52	2.81	3.05	35	1.34	1.20	1.10
中度	30	45	59	1.80	2.19	2.50	35	1.87	1.54	1.35
							15	1.13	0.92	0.82
重度	15	22.5	29	1.28	1.56	1.77	20	1.50	1.23	1.09
							25	1.88	1.54	1.36

於本試驗之安全性效果中，腎功能正常患者、輕度腎功能障礙患者、中度腎功能障礙患者均能夠容許FTD-TPI複合劑之35 mg/m<sup>2</sup>。因此，向重度腎功能障礙患者以15 mg/m<sup>2</sup>、20 mg/m<sup>2</sup>及25 mg/m<sup>2</sup>投予FTD-TPI複合劑時之FTD之AUC均為能夠容許之等級。但是，投予15 mg/m<sup>2</sup>時之FTD之AUC低於腎功能正常患者之AUC，而有效果減弱之可能性。另一方面，由於重度腎功能障礙患者之腎功能不穩定，因此於投予25 mg/m<sup>2</sup>之情形時有FTD之AUC超出預測之可能性。根據該等情況，對於重度腎功能障礙患者(CLcr：15~29 mL/min)，FTD-TPI複合劑最佳為以20 mg/m<sup>2</sup>進行投予。

藉由對於重度腎功能障礙患者將FTD-TPI複合劑減量至以FTD換算量計為30~50 mg/m<sup>2</sup>/天之投予量，尤其減量至以FTD換算量計為40 mg/m<sup>2</sup>/天之投予量，從而能夠維持安全性之同時期待奏效。

**【發明申請專利範圍】****【第1項】**

一種複合劑之用途，該複合劑用於製造肌酸酐清除率為15 mL/min以上且29 mL/min以下之患者之癌症治療劑，且以莫耳比1：0.5含有 $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟胸苷(FTD)及5-氯-6-[(2-亞胺基吡咯啉-1-基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽；並且對於上述複合劑，將以FTD換算量計為30~50 mg/m<sup>2</sup>/天之用量分為1天2~4次經口投予至上述患者。

**【第2項】**

如請求項1之用途，其中將以FTD換算量計為40 mg/m<sup>2</sup>/天之用量分為1天2次經口投予。

**【第3項】**

如請求項1之用途，其中投予排程係每週連續經口投予5天並停藥2天。

**【第4項】**

如請求項1之用途，其中投予排程係將連續經口投予5天並停藥2天重複2次之後停藥14天。

**【第5項】**

如請求項1至4中任一項之用途，其中癌症為消化系統癌或乳腺癌。

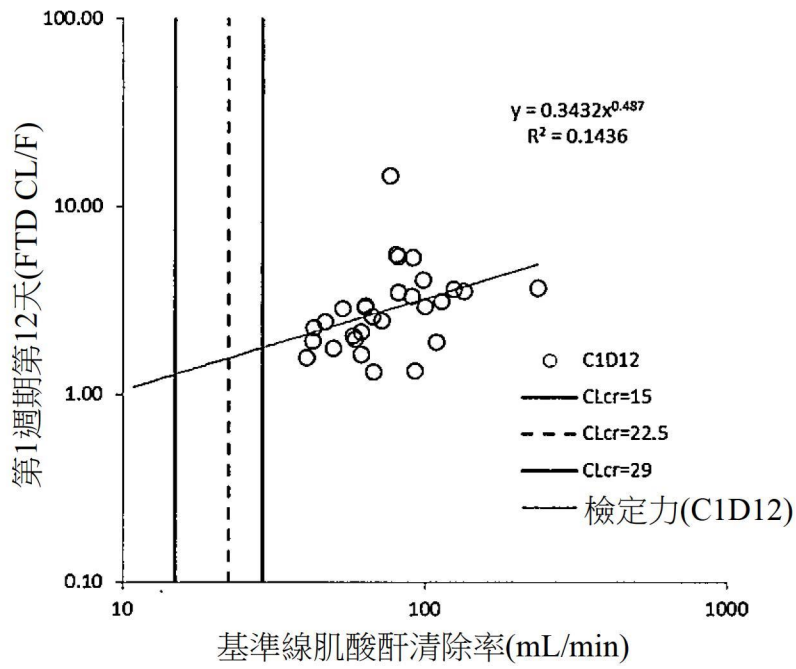
**【第6項】**

如請求項1至4中任一項之用途，其中癌症為大腸癌。

公告本 【發明圖式】

肌酸酐清除率與FTD之經口清除率之關係

CLcr vs FTD CL/F(第12天)



【圖1】