



(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 I791437 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：106116523

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 18 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4745 (2006.01)

A61K9/127 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/05/18	美國	62/337,961
2016/06/03	美國	62/345,178
2016/07/15	美國	62/362,735
2016/08/03	美國	62/370,449
2016/09/15	美國	62/394,870
2016/10/28	美國	62/414,050
2016/11/01	美國	62/415,821
2016/11/16	美國	62/422,807
2016/12/14	美國	62/433,925
2017/02/07	美國	62/455,823
2017/03/22	美國	62/474,661

(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：艾迪未加雅 本賓 ADIWIJAYA, BAMBANG (ID)；費茲爵羅 強那生 巴索
FITZGERALD, JONATHAN BASIL (AU)；李 海倫 LEE, HELEN (CA)

(74)代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：33 項 圖式數：23 共 115 頁

(54)名稱

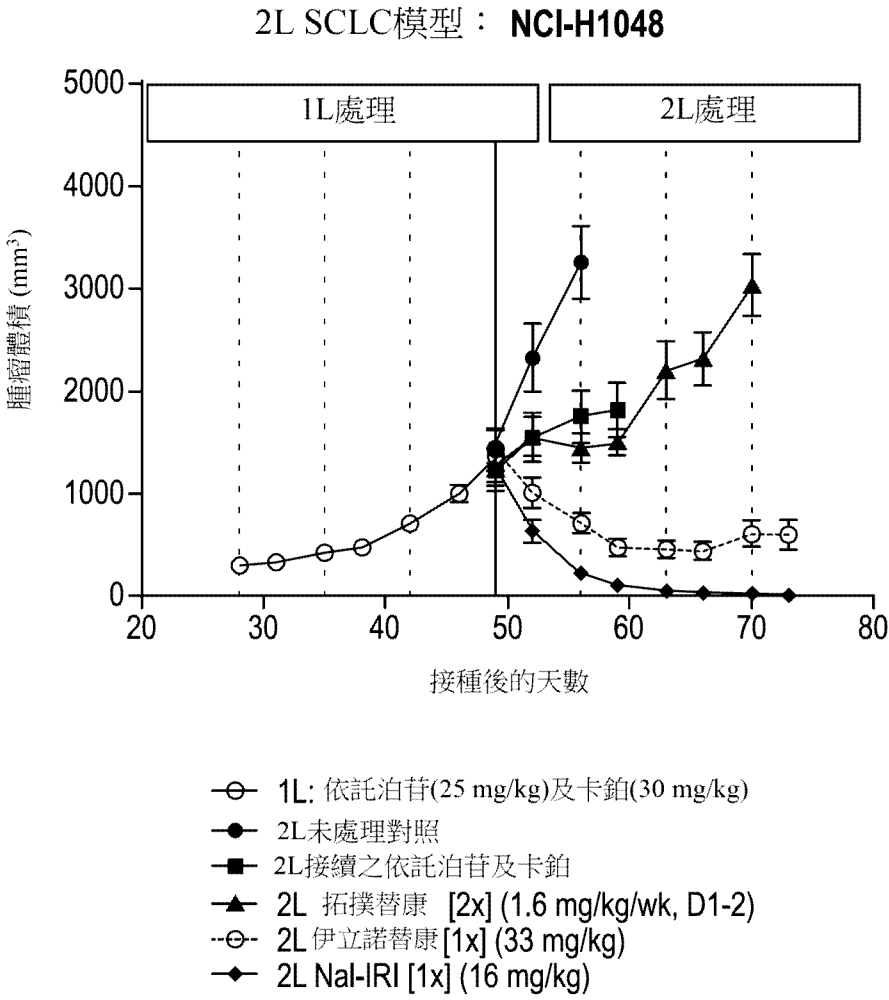
以微脂體伊立替康 (IRINOTECAN) 治療小細胞肺癌

(57)摘要

本發明係關於用於治療小細胞肺癌(SCLC)之新穎療法，包括投與由每兩週一次投與微脂體伊立替康(irinotecan)組成之抗腫瘤療法，視情況包括在投與伊立替康微脂體之前對患者投與其他非抗腫瘤藥劑，諸如對患者投與皮質類固醇及止吐藥。

Novel therapies for the treatment of small cell lung cancer (SCLC) include the administration of an antineoplastic therapy consisting of liposomal irinotecan administered once every two weeks, optionally including the administration of other non-antineoplastic agents to the patient such as the administration of a corticosteroid and an anti-emetic to the patient prior to the administration of the irinotecan liposome.

指定代表圖：



【圖12】



公告本

I791437

【發明摘要】

【中文發明名稱】

以微脂體伊立替康 (IRINOTECAN) 治療小細胞肺癌

【英文發明名稱】

TREATING SMALL CELL LUNG CANCER WITH LIPOSOMAL
IRINOTECAN

【中文】

本發明係關於用於治療小細胞肺癌(SCLC)之新穎療法，包括投與由每兩週一次投與微脂體伊立替康(irinotecan)組成之抗腫瘤療法，視情況包括在投與伊立替康微脂體之前對患者投與其他非抗腫瘤藥劑，諸如對患者投與皮質類固醇及止吐藥。

【英文】

Novel therapies for the treatment of small cell lung cancer (SCLC) include the administration of an antineoplastic therapy consisting of liposomal irinotecan administered once every two weeks, optionally including the administration of other non-antineoplastic agents to the patient such as the administration of a corticosteroid and an anti-emetic to the patient prior to the administration of the irinotecan liposome.

【指定代表圖】

圖12

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

以微脂體伊立替康 (IRINOTECAN)治療小細胞肺癌

【英文發明名稱】

TREATING SMALL CELL LUNG CANCER WITH LIPOSOMAL
IRINOTECAN

【技術領域】

本發明係關於治療診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之患者，包括在以鉑基療法治療之後有SCLC疾病進展之患者。

【先前技術】

小細胞肺癌(SCLC)係最通常產生於肺中之高度惡性的癌症，然而，其可產生於其他身體部位中。SCLC通常係呈由於中心定位的氣管支氣管所致且侵襲縱隔膜之大的快速發展之病灶形式存在。通常，患者罹患咳嗽或呼吸困難、喘鳴及/或胸痛。多達三分之一的患者出現體重減輕、疲勞及厭食。在診斷之時，三分之二的罹患SCLC之患者具有一或多處可臨床上檢測之遠端轉移。

SCLC之初始(第一線)治療可包括鉑基療法(諸如順鉑或卡鉑之4-6個治療週期)與依託泊苷(etoposide)或伊立替康之組合之投與。已報告在SCLC疾病進展之後(在第一線療法之後)的當前接續之(第二線)療法可提供約7.7個月(敏感性患者)及5.4個月(難治性患者)之總存活期(基於Owonikoko, TK等人，J Thorac Oncol.2012年5月；7(5):866-72)。一種第二線療法係投與拓樸替康(topotecan)(例如，HYCAMTIN，鹽酸拓樸替康注射液)，據某些療程中報告可提供7.8個月(在敏感性患者中，9.9個

月，在難治性患者中，5.7個月)之總存活期(Owonikoko, TK等人，J Thorac Oncol.2012年5月；7(5):866-72)。例如，在三(3)-週治療週期中在第1-5天一次投與1.5 mg/m²拓樸替康之第二線SCLC治療提供約7-24%之總反應率、約3.1-3.7個月之無疾病惡化存活期(PFS)及5.0-8.9個月之總存活期(OS)(伴隨28-88%之3級或更高級嗜中性白血球減少症率及小於約5%之3級或更高級腹瀉)(PMID 16481389、17135646、17513814、9164222、10080612、25385727)。另一種所報告的SCLC第二線療法係每三(3)週一次投與300 mg/m²非微脂體伊立替康，從而提供0-33%之混合總反應率、1.7-2.8個月之PFS及4.6-6.9個月之OS(伴隨21-23%之3級或更高級嗜中性白血球減少症率及小於約0-13%之3級或更高級腹瀉)(PMID 19100647、1321891)。

伊立替康係治療SCLC(例如，列於NCCN及ESMO指導中)中之活性劑，但其在US或EU未獲批准。另外，其在第一線SCLC中與鉑組合之III期註冊相關研究中無效(PMID:16648503)。迄今，尚無標靶治療可成功地顯著改良患者之結果。因此，亟需研究該疾病之新穎治療。

【發明內容】

本發明提供在鉑基療法後疾病進展之後，藉由投與治療有效量之微脂體伊立替康治療罹患小細胞肺癌之患者之方法。特定言之，微脂體伊立替康諸如MM-398(ONIVYDE)可在鉑基療法後疾病進展之後每兩週一次投與診斷罹患SCLC之患者。在一些實施例中，微脂體伊立替康可在用於治療局限期或廣泛期SCLC之第一線鉑基化學療法(卡鉑或順鉑)、免疫療法及/或化學放射(包括鉑基化學療法)之時或之後投與診斷罹患SCLC疾病進展之患者。

診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者在SCLC鉑基療法後疾病進展之後可每兩週一次以由90 mg/m²單一劑量之囊封於伊立替康微脂體中之伊立替康(游離鹼)組成之抗腫瘤療法進行治療。在另一個實施例中，已知對於UGT1A1*28對偶基因非同型接合且診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者在SCLC鉑基療法後疾病進展之後可以每兩週一次投與的由單一經減小劑量(例如50-70 mg/m²，包括50 mg/m²或70 mg/m²)之囊封於微脂體中之伊立替康(游離鹼)組成之抗腫瘤療法進行治療。在另一個實施例中，一人類患者，其先前在經診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之後接受微脂體伊立替康之時或之後已經歷過3+級不良事件，及在SCLC鉑基療法後疾病進展之後，可以每兩週一次投與由單一經減小劑量(例如50-70 mg/m²，包括50 mg/m²或70 mg/m²)之囊封於微脂體中之伊立替康(游離鹼)組成之抗腫瘤療法治療。

該微脂體伊立替康可為伊立替康之醫藥上可接受微脂體調配物，其包含呈具有約100 nm直徑之遞送形式之伊立替康，諸如微脂體伊立替康(實例1)。各種適合的微脂體伊立替康製劑可如本文所揭示(實例8)進行製造。較佳地，該微脂體伊立替康為產品MM-398(ONIVYDE®)(實例9)。在本發明中，MM-398可與MM-398微脂體伊立替康互換使用。

【圖式簡單說明】

圖1為顯示針對SCLC、胃腸道癌及胰臟癌細胞系繪製來自Sanger數據庫之針對SN-38之藥物敏感性數據的圖(實例2)。

圖2A及2B為Incucyte儀器上歷時88小時在各種SN-38濃度下所獲得之DMS114及NCI-H1048 SCLC細胞系之動力學生長曲線。

圖3為顯示MM-398在SCLC之DMS114異種移植模型中抗腫瘤活性的

圖。MM-398係從第23天開始以10或20 mg/kg三水合鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride trihydrate)IV投與且連續4週每週給予且與鹽水對照(黑色圓圈)比較。

圖4為NAPOLI-1之MM-398+5FU/LV臂中總存活期對超過臨限值之未囊封SN-38(uSN38)時間的四分位數之卡普蘭-邁爾(Kaplan-Meier)圖。Q1-Q4表示超過臨限值之uSN38時間的四分位數。Q1表示最短的時間及Q4表示最長的時間。

圖5為顯示對於NAPOLI-1之MM-398+5FU/LV臂，最佳反應與uSN38>0.03 ng/mL之持續時間間關係的圖。

圖6A為顯示經MM-398治療之患者中未囊封SN-38 C_{max}與≥3級嗜中性白血球減少症間關係的圖。

圖6B為顯示經MM-398治療之患者中總伊立替康C_{max}與≥3級腹瀉間關係的圖。

圖7A為顯示羧酸酯酶(CES)活性的圖；增加的腫瘤SN-38濃度與增加的腫瘤沉積相關聯，藉由SCLC小鼠異種移植模型中投藥後24小時時的腫瘤CPT-11評估。

圖7B為顯示羧酸酯酶(CES)活性的圖；SCLC PDX腫瘤具有與伊立替康具活性之其他適應症相當之CES活性。

圖7C為顯示細胞敏感性的圖；Nal-IRI腫瘤沉積係與H1048 SCLC細胞中SN-38敏感性範圍一致。

圖7D為顯示細胞敏感性的圖；Topo1抑制劑之細胞毒性隨著暴露而增加。

圖7E為顯示拓撲替康之投與嚴重地受毒性限制，從而相較於Onivyde

介導之長時間SN-38暴露而言限制topo1之持續抑制作用的圖。

圖8A顯示MM-398在SCLC之DMS-53異種移植模型中之抗腫瘤活性。

圖8B顯示MM-398在SCLC之HCl-H1048異種移植模型中之抗腫瘤活性。

圖8C顯示SCLC之H841大鼠原位異種移植模型中在接種數天後經對照、Onivyde(30或50 mg/kg 鹽)、伊立替康(25 mg/kg)或拓樸替康(4 mg/kg)處理之大鼠之存活百分比。

圖9A及9B為顯示經MM-398及非微脂體伊立替康處理之SCLC異種移植模型中之腫瘤代謝產物濃度的圖。在注射24小時後，相比經30 mg/kg非微脂體伊立替康(鹽)處理之小鼠而言，經16 mg/kg MM-398(鹽)處理之小鼠之腫瘤中之(圖9A)CPT-11及(圖9B)活性代謝產物SN-38明顯更高。

圖10A及10B為顯示Nal-IRI優於未曾接受過處理的SCLC異種移植模型中所有比較治療臂的圖：圖10A為顯示未曾接受過處理的SCLC模型NCI-H1048(Nal-IRI 16 mg/kg 臨床上當量劑量/BSA = $1 \times \sim 90 \text{ mg/m}^2$ MM-398；拓樸替康0.83 mg/kg/wk，D1-2，q2w 臨床上當量劑量/BSA = $1 \times \sim 1.5 \text{ mg/m}^2$ 拓樸替康，q3w，D1-5)的圖；圖10B顯示完全反應(Nal-IRI)的次數。NCI-H1048為化學-敏感模型(自SCLC之胸膜積液轉移確立)。所有經nal-IRI處理之動物在2-3次給藥之後具有完全反應(CR)–但在早期的時間點觀察到劑量反應。經IRI處理之動物於開始時對治療應答之後進展；然而，經nal-IRI處理之動物迄今仍具有CR。

圖11A及11B描述藉由以卡鉑+依託泊苷治療所確立之2L SCLC異種

移植模型。圖11A為顯示未曾接受過處理的SCLC模型NCI-H1048(拓樸替康0.83 mg/kg/wk, D1-2, q2w 臨床上當量劑量/BSA = $1x \sim 1.5 \text{ mg/m}^2$ 拓樸替康, q3w, D1-5; 1L依託泊苷(25 mg/kg) & Carbo(30 mg/kg) 臨床上當量劑量/BSA = $1x \sim 100 \text{ mg/m}^2$ 依託泊苷D1-3+ AUC6 Carbo D1, q4w)的圖; 11B為1L及2L治療之示意圖。1L療程在臨床相關劑量(基於BSA/BW計算計)下產生與拓樸替康治療相似的抗腫瘤活性。在3個1L治療週期之後, 使小鼠隨機分組以用於進一步的2L治療。

圖12為顯示Nal-IRI在經鉑處理之SCLC腫瘤中仍有效且優於拓樸替康及伊立替康: 2L SCLC模型:NCI-H1048的圖。在經鉑處理之SCLC腫瘤中: Nal-IRI仍具活性且傾向於完全反應; IRI治療具活性但在第3個週期之後部分腫瘤傾向於再生長; 拓樸替康(在 $2x$ 臨床相關劑量下)在1-2個週期之後看起來具活性但在第3次給藥之後快速地進展; 依託泊苷+卡鉑到第5個週期時已無耐受性。

圖13A及13B為顯示在另一SCLC異種移植模型(DMS-114)中Nal-IRI亦優於拓樸替康及伊立替康的圖: 圖13A為顯示DMS-114 SCLC小鼠異種移植(s.c.)的圖; 圖13B為顯示Nal-IRI(第74天)腫瘤體積變化的圖。Nal-IRI在臨床相關劑量下優於伊立替康及拓樸替康。SCLC腫瘤在早期對伊立替康應答但在2-3個週期之後應答變少。

圖14A-4C為顯示經TOP1抑制劑處理之SCLC腫瘤仍對nal-IRI應答的圖。圖14A.DMS-114: 未曾接受過處理; 圖14B.DMS-114: 經拓樸替康處理; 圖14C.DMS-114: 經伊立替康處理。經拓樸替康處理之DMS114腫瘤對nal-IRI(16 mg/kg)應答但對伊立替康(33 mg/kg)無應答。

圖15A-15C為顯示暴露之持續時間可能對於TOP1抑制劑活性而言具

關鍵性的圖。圖15A為DMS-114 SCLC小鼠異種移植(s.c.)；圖15B為假設性腫瘤暴露；圖15C為NCI-H1048小鼠異種移植。在相同劑量強度下，一次快速注射(在第1天進行)拓樸替康相比分次注射拓樸替康(第1天&第2天)而言具有較小抗腫瘤活性。此可顯示因為伊立替康為前藥(CPT-11)，延長TOP1抑制劑之暴露超出治療臨限比高 C_{max} 更有益，活性代謝產物SN-38亦可具有比拓樸替康更長的持續時間。

圖16A-16D顯示NCI-H1048 SCLC小鼠異種移植(s.c.)圖16A.腫瘤體積；圖16B.存活；圖16C.體重變化；圖16D.在第98天時的應答。

圖17A-7C顯示NDMC-53 SCLC小鼠異種移植(s.c.)圖17A.腫瘤體積；圖17B.存活；圖17C為接種後第98天利用對照、Nal-IRI(16 mg/kg鹽)或拓樸替康(0.83 mg/kg/wk，D1-2)之應答。

圖18A及18B為顯示於BxPC-3小鼠異種移植腫瘤中，Nal-IRI增加伊立替康及SN-38(活性代謝產物)之暴露且維持伊立替康及SN-38(活性代謝產物)之遞送的圖：圖18A.血漿；圖18B.腫瘤。

圖19為顯示在SCLC之臨床前模型中，Nal-IRI有效地遞送伊立替康至腫瘤的圖。

圖20A及20B為顯示經TOP1抑制劑處理之SCLC腫瘤仍對nal-IRI應答的圖：圖20A.DMS-114：經拓樸替康處理；圖20B.DMS-114：未曾接受過處理。經拓樸替康處理之DMS114腫瘤對nal-IRI(16 mg/kg)應答但對伊立替康(33 mg/kg)無應答。

圖21A及21B為顯示Nal-IRI在經鉑處理之SCLC腫瘤中仍有效且在2L SCLC模型：NCI-H1048中優於拓樸替康及伊立替康的圖。圖21A顯示腫瘤體積變化；圖21B為存活圖。

圖22A-22D為顯示HT29 CRC異種移植模型-MM-398 40 mg/kg中MM-398具有改良之循環及腫瘤循環之臨床前證據的圖：圖22A 血漿CPT-11(持續血漿濃度)，圖22B.血漿SN-38(適度持續之血漿濃度)，圖22C CPT-11腫瘤(持續之腫瘤內濃度)，及圖22D SN-38腫瘤(針對SN38之增強之腫瘤內活化)。

圖23A-23F為顯示Nal-IRI具有比伊立替康及拓樸替康更大的抗腫瘤活性的圖。具有皮下(圖23A)DMS-53、(圖23B)DMS-114或(圖23C)NCI-H1048之NOD/SCID小鼠。以IV nal-IRI(16 mg/kg；三角形)、IV伊立替康(33 mg/kg；菱形)、IP拓樸替康(0.83 mg/kg/wk 1-2天；正方形)或媒劑對照(圓形)處理SCLC異種移植腫瘤。就DMS-114及NCI-H1048而言，所有各組具有n=10；就DMS-53而言，對照、拓樸替康及nal-IRI分別為n=4、5及5。以IV nal-IRI (16 mg/kg；三角形)、IV伊立替康(33 mg/kg；菱形)、IP拓樸替康(0.83 mg/kg/wk 1-2天；正方形)或媒劑對照(圓形)處理具有皮下患者衍生異種移植物(圖23D)LUN-182、(圖23E)LUN-081及(圖24F)LUN-164之Balb/c裸小鼠。就所有PDX模型之所有各組而言，n=5。垂直虛線指示每週給藥的開始及誤差槓指示平均值標準誤差。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張美國臨時申請案第62/337,961號(2016年5月18日申請)、美國臨時申請案第62/345,178號(2016年6月3日申請)、美國臨時申請案第62/362,735號(2016年7月15日申請)、美國臨時申請案第62/370,449號(2016年8月3日申請)、美國臨時申請案第62/394,870號(2016年9月15日申請)、美國臨時申請案第62/414,050號(2016年10月28日)

申請)、美國臨時申請案第62/415,821號(2016年11月1日申請)、美國臨時申請案第62/422,807號(2016年11月16日申請)、美國臨時申請案第62/433,925號(2016年12月14日申請)、美國臨時申請案第62/455,823號(2017年2月7日申請)及美國臨時申請案第62/474,661號(2017年3月22日申請)之優先權,該等案件各以其全文引用的方式併入本文中。

MM-398為伊立替康之微脂體囊封,其提供SN-38之持續腫瘤暴露且因此提供優於非微脂體伊立替康的某些優點。罹患胰臟癌之患者中已批准之MM-398療程係組合5-FU/LV。然而,5-FU並非SCLC治療中所使用的活性劑。迄今,尚未揭示以MM-398治療罹患SCLC之患者。申請者已發現MM-398單一療法在罹患SCLC之患者中之某些方法及用途,包括本文所揭示的方法及用途。

MM-398用於罹患SCLC之患者中之該等方法及用途之發現係部分基於本文所述的臨床前數據及臨床藥理學分析。該等方法及用途係經設計以平衡在較高劑量下所預測的增加之效力與增加之毒性。本文中,臨床前數據指示SCLC模型中MM-398之活性。臨床藥理學分析支持在增加之劑量下毒性增加且尤其支持90 mg/m²劑量之安全概況。最終,顯示人類中等同於90 mg/m²之小鼠劑量濃度下的臨床前效力數據優於拓撲替康。

診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者在SCLC鉑基療法後疾病進展之後可以由單一劑量之治療有效量之囊封在微脂體中之伊立替康組成之抗腫瘤療法進行治療。該微脂體伊立替康可為伊立替康之醫藥上可接受微脂體調配物,其包含具有約100 nm直徑之呈遞送形式之伊立替康,諸如微脂體伊立替康(實例1),包括聚乙二醇化微脂體。可依本文所揭示製備各種適合的微脂體伊立替康製劑(實例8)。較佳地,微脂體伊立替康為產

品MM-398(ONIVYDE)(實例9)。

如本文中所使用，90 mg/m²伊立替康係指游離鹼，囊封在微脂體中(劑量以伊立替康游離鹼的量計)且相當於100 mg/m²無水鹽酸伊立替康鹽。基於三水合鹽酸伊立替康計的劑量至基於伊立替康游離鹼計的劑量之換算係藉由將基於三水合鹽酸伊立替康計的劑量乘以伊立替康游離鹼分子量(586.68 g/mol)與三水合鹽酸伊立替康分子量(677.19 g/mol)之比來達成。該比為0.87，其可用作換算因子。例如，以三水合鹽酸伊立替康計的劑量80 mg/m²相當於以伊立替康游離鹼計的劑量69.60 mg/m²(80 x 0.87)。在臨床上，此四捨五入為70 mg/m²以減小任何可能的給藥誤差至最低。

一些研究中nal-IRI之劑量係基於三水合鹽酸伊立替康(鹽)的當量劑量進行計算；在本說明書中，除非另作說明，否則該等劑量係基於呈游離鹼形式之伊立替康計。因此，根據表1，基於呈游離鹼形式之伊立替康計的50 mg/m²係相當於基於呈三水合鹽酸形式之伊立替康計的60 mg/m²，基於呈游離鹼形式之伊立替康計的70 mg/m²係相當於基於呈三水合鹽酸形式之伊立替康計的80 mg/m²，基於呈游離鹼形式之伊立替康計的90 mg/m²係相當於基於呈三水合鹽酸形式之伊立替康計的100 mg/m²，及基於呈游離鹼形式之伊立替康計的100 mg/m²係相當於基於呈三水合鹽酸形式之伊立替康計的120 mg/m²。

表1

鹽	游離鹼
180	150
120	100

100	90
80	70
60	50
50	45
40	35

投與作為單一藥劑或組合化學療法中的一部分之MM-398 90 mg/m² 之後的總伊立替康及總SN-38之藥物動力學參數呈現於表2中。

表2：總伊立替康及總SN-38

罹患實體腫瘤之患者中之藥物動力學參數。

劑量 (mg/m ²)	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]
Max (125%)	60.5	2216.5	25.8	8.8	67.8
90	48.4	1773.2	25.8	7.0	67.8
Min (80%)	38.7	1418.6	25.8	5.6	67.8

在50至150 mg/m²之劑量範圍內，總伊立替康之C_{max}及AUC係隨著劑量而增加。因此，總SN-38之C_{max}係隨劑量按比例增加；然而，總SN-38之AUC係隨劑量按低於比例的方式增加。較高的血漿SN-38 C_{max}係與經歷嗜中性白血球減少症之增加的可能性相關聯。

SN-38之C_{max}係隨微脂體伊立替康劑量按比例增加但SN-38之AUC係隨劑量按低於比例的方式增加，使得新穎的劑量調整方法可行。例如，與

不良效應相關聯之參數($C_{\max}$)的值比與治療有效性相關聯之參數(AUC)的值相對更大程度地減小。因此，當觀察到不良效應時，可減小微脂體伊立替康之給藥量而將 $C_{\max}$ 之減小與AUC之減小之間的差異最大化。該發現意指，在治療療程中，所給的SN-38 AUC可以驚人地低的SN-38 $C_{\max}$ 達成。同樣地，所給的SN-38 $C_{\max}$ 可以驚人地高的SN-38 AUC達成。

伊立替康微脂體之直接測量顯示伊立替康微之95%仍係微脂體囊封的，及總形式與經囊封形式間的比不隨給藥後的時間(0至169.5小時)變化。

在一些實施例中，該微脂體伊立替康可藉由表2中的參數表徵。在一些實施例中，該微脂體伊立替康可為MM-398或生物等效於MM-398之產品。在一些實施例中，該微脂體伊立替康可藉由表3中的參數(包括為表2中對應值之80-125%之 $C_{\max}$ 及/或AUC值)之表徵。各種替代微脂體伊立替康調配物(每兩週投與90 mg/m²伊立替康游離鹼一次)之總伊立替康之藥物動力學參數提供於表3中。

表3

替代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)	總伊立替康	
	$C_{\max}$ [μg/mL] (n=25)	AUC _{0-∞} [h·μg/mL] (n=23)
90	38.7- 60.5	1418.6-2216.5

$C_{\max}$ ：最大血漿濃度

AUC_{0-∞}：外推至無窮大時間之血漿濃度曲線下面積

$t_{1/2}$ ：末端消除半衰期

在活體外生長及存活率檢定中研究伊立替康之活性代謝產物SN-38抗各種SCLC細胞系之活性(實例2)。該數據之分析指示SCLC細胞系具有與胰臟癌及胃腸道癌細胞系相似的對SN-38敏感性(圖1)。此外，在四種所測試SCLC細胞系中SN-38引起細胞存活率減小>90%，IC50可變且跨越數個數量級。圖2A及2B顯示2種SCLC細胞系中SN-38之細胞生長抑制動力學，如實例2中所述。

在SCLC異種移植模型中研究MM-398之作為單一藥劑的活性(實例3)。如圖3中所顯示，在DMS-114模型中，在所有劑量程度下觀察到抗腫瘤活性。

在胰臟癌患者中評估MM-398暴露量與效力間之經估算關係(實例4)。MM-398+5FU/LV之OS與時間四分位數($u_{SN38} > 0.03$ ng/mL)間的關係提供於圖4中。

如實例6及7中所述，由呈醫藥上可接受之可注射形式之微脂體伊立替康組成之抗腫瘤療法可每兩週一次投與在已經接受過以往的抗腫瘤療法(例如，僅先前鉑基療法或與其他化療劑一起)之後已進展的罹患SCLC疾病之患者。可針對某些患者選擇或改變微脂體伊立替康之劑量(例如，50-90 mg/m²之囊封於伊立替康微脂體中之伊立替康(游離鹼))及微脂體伊立替康之給藥頻率(例如，每2週一次)。該劑量可經選擇以提供患者耐受劑量，包括提供可接受地低的程度之3級或更高級嗜中性白血球減少症(圖6A)及/或腹瀉(圖6B)之劑量，如實例6中所述。在抗腫瘤療法期間，患者可接受非抗腫瘤劑之其他藥劑，諸如止吐藥。抗腫瘤療法可在無拓模替康下投與。

在一些實施例中，本發明係一種在SCLC鉑基療法後疾病進展之後治療診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者之方法，該方法包括每兩週一次對人類患者投與抗腫瘤療法，該抗腫瘤療法係由單一劑量之提供 90 mg/m^2 (游離鹼)之囊封於伊立替康微脂體中之伊立替康的微脂體伊立替康組成。在一些實施例中，本發明係一種在SCLC鉑基療法後疾病進展之後治療診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者之方法，該方法包括每兩週一次對人類患者投與抗腫瘤療法，該抗腫瘤療法係由單一劑量之提供 70 mg/m^2 (游離鹼)之囊封於伊立替康微脂體中之伊立替康的微脂體伊立替康組成。在一些實施例中，本發明係一種在SCLC鉑基療法後疾病進展之後治療診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者之方法，該方法包括每兩週一次對人類患者投與抗腫瘤療法，該抗腫瘤療法係由單一劑量之提供 50 mg/m^2 (游離鹼)之囊封於伊立替康微脂體中之伊立替康的微脂體伊立替康組成。

該等治療方法可包括確定患者是否滿足說明於實例7中之一或多種納入標準，及然後投與由微脂體伊立替康組成之抗腫瘤療法。例如，抗腫瘤療法可由對SCLC已經過鉑基療法(例如，僅順鉑及/或卡鉑或與依託泊苷組合)治療之患者投與治療有效劑量(例如， $50\text{-}90\text{ mg/m}^2$ 之囊封於微脂體中之伊立替康(游離鹼))及劑量頻率(例如，每2週一次)之微脂體伊立替康組成。

此外，該等治療方法可包括確定患者是否滿足說明於實例7中之一或多個排除標準，而非投與由微脂體伊立替康組成之抗腫瘤療法。本文所揭示的治療SCLC之方法可包括對不滿足實例7中一或多個排除標準之患者投與抗腫瘤療法。例如，抗腫瘤療法可由對SCLC已經過伊立替康或拓撲

替康治療之患者投與治療有效劑量(例如，50-90 mg/m²之囊封於微脂體中之伊立替康(游離鹼))及劑量頻率(例如，每2週一次)之微脂體伊立替康組成。

診斷罹患SCLC之患者之某些子組可視情況以經減小劑量之微脂體伊立替康治療，包括具有較高含量之膽紅素之患者或具有UGT1A1*28 7/7非同型接合對偶基因之患者。經減少之劑量係指每兩週一次投與接受該經減小劑量之患者之小於90 mg/m²之囊封於微脂體中之伊立替康(游離鹼)的劑量。在一些實例中，經減小之劑量可為50-90 mg/m²之劑量，包括50 mg/m²之經減小劑量、60 mg/m²之經減小劑量、70 mg/m²之經減小劑量或80 mg/m²之經減小劑量之伊立替康(游離鹼)，該劑量係每兩週一次投與診斷罹患SCLC且接受經減小劑量之患者。就始於70 mg/m²之其等患者而言，第一劑量減小應係減小至50 mg/m²及然後減小至43 mg/m²。適當劑量之準確確定將取決於該子群中所觀察到的藥物動力學、效力及安全性。

在一些實例中，該微脂體伊立替康可在進展時或在免疫療法之後及/或在第一線鉑基化學療法(卡鉑或順鉑)或化學放射(包括用於治療局限期或廣泛期SCLC之鉑基化學療法)之後投與診斷罹患SCLC疾病之患者。在一些實例中，患者可在投與微脂體伊立替康之前接受SCLC之一些免疫療法形式。免疫療法之實例可包括阿特珠單抗(atezolizumab)、阿法利單抗(avelimumab)、納武單抗(nivolumab)、帕姆單抗(pembrolizumab)、易普利單抗(ipilimumab)、曲美目單抗(tremelimumab)及/或度伐魯單抗(durvalumab)。在一個實例中，SCLC患者在接收如本文所揭示的微脂體伊立替康之前接受納武單抗(例如，依NCT02481830中之治療療程)。在一個實例中，SCLC患者在接收如本文所揭示的微脂體伊立替康之前接受易

普利單抗(例如，依NCT01331525、NCT02046733、NCT01450761、NCT02538666或NCT01928394中之治療療程)。免疫療法可包括結合至CTLA4、PDL1、PD1、41BB及/或OX40之分子，包括下表4中之公開可用之化合物或結合至相同抗原決定基或具有相同或相似生物功能之其他化合物。

表4

抗體	抗體序列(文獻參考)
α -PDL1	10F.9G2，Bioxcell
α -41BB	LOB12.3，Bioxcell
α -CTLA4	9H10，Bioxcell
α -OX40	OX-86，Bioxcell

微脂體伊立替康與免疫療法之組合之使用可用於治療有此需要的寄主之癌症，該癌症之治療中用量及投藥方案係治療上協同。免疫療法可為結合至及/或作用於 α -PDL1、 α -41BB、 α -CTLA4、 α -OX40及/或PD1之抗體或抗體之組合。

在一些實施例中，有此需要的寄主之癌症之治療包括投與MM-398，而無需投與類固醇。

治療方案可包括投與MM-398每兩週或每三週或三週中的兩週(two out of three weeks)一次以43、50、70、80或90 mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)與免疫療法組合(例如與針對 α -PDL1、PD1、 α -41BB、 α -CTLA4及/或 α -OX40之抗體組合)。例如，治療方案可包括對診斷罹患SCLC之人類寄主投與(例如，28-天)治療週期，其中該治療週期包括投與：總共

43、50、70、80或90 mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)，接著每兩週一次投與3 mg/kg納武單抗；及重複該治療週期直到觀測到進展或不可接受之毒性。在另一個實例中，治療方案可包括對診斷罹患SCLC之人類寄主投與(例如，28-天)治療週期，其中該治療週期包括每兩週或三週或三週中的兩週一次投與：總共43、50、70、80或90 mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)，接著每兩週或三週一次投與2 mg/kg帕姆單抗(其中微脂體伊立替康及帕姆單抗之第一次給藥在同一天進行)；及重複該治療週期直到觀測到進展或不可接受之毒性。該治療方案可包括每兩週一次以90 mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)投與MM-398。

在SCLC鉑基療法後疾病進展之後治療診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者之方法可由每兩週一次對人類患者投與抗腫瘤療法組成，該抗腫瘤療法係由單一劑量之提供50、70或90 mg/m²(游離鹼)之囊封於伊立替康微脂體中之伊立替康的微脂體伊立替康組成。當已知患者就UGT1A1*28對偶基因而言為同型接合時，可減小伊立替康微脂體之每次劑量(例如50或70 mg/m²)。在患者就UGT1A1*28對偶基因而言非同型接合且不以其他方式降低之情況下，伊立替康微脂體之每次劑量可為90 mg/m²。該方法可進一步包括在投與伊立替康微脂體之前對患者投與腎上腺皮質類固醇及止吐藥。

在以往的SCLC療法後疾病進展之後治療就UGT1A1*28對偶基因而言非同型接合且診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者之方法可包括每兩週一次對人類患者投與抗腫瘤療法，該抗腫瘤療法係由單一劑量之提供90 mg/m²之囊封於伊立替康微脂體中之伊立替康(游離鹼)的微脂體伊立替康組成。該方法可進一步包括在投與伊立替康微脂體之前對患者投與腎上

腺皮質類固醇及止吐藥。

在接受微脂體伊立替康之抗腫瘤療法之前，患者可為鉑基療程後仍進展之患者及亦已(視需要)接受維持或2L設定方式中任一方式之一線免疫療法之患者。該患者可為在接受微脂體伊立替康抗腫瘤療法之前未經拓樸替康針對SCLC治療之患者。該患者可在投與微脂體伊立替康之前先接受過免疫療法誘導，接著係化學療法之一或多種維持劑量及/或藉由該等維持劑量達成。

治療方案可包括每三週一次以100-130 mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)投與MM-398與免疫療法(例如，與針對 α -PDL1、PD1、 α -41BB、 α -CTLA4及/或 α -OX40之抗體組合)之組合。例如，治療方案可包括對診斷罹患SCLC之人類寄主投與治療週期，其中該治療週期包括投與：總共100、110、120或130 mg/m²之微脂體伊立替康(游離鹼)，接著每三週一次投與3 mg/kg納武單抗；及重複該治療週期直到觀測到進展或不可接受之毒性。治療方案可包括對診斷罹患SCLC之患者投與治療週期，其中該治療週期包括投與：總共100、110、120或130 mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)，該投與係每三週一次，組合3 mg/kg納武單抗之投與(每兩週或三週一次)(其中微脂體伊立替康及納武單抗之第一劑量係在同一天提供)；及重複該治療週期直到觀測到進展或不可接受之毒性。在另一個實例中，治療方案可包括對診斷罹患SCLC之人類寄主投與治療週期，其中該治療週期包括投與：總共100、110、120或130 mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)，接著每三週一次投與2 mg/kg帕姆單抗；及重複該治療週期直到觀測到進展或不可接受之毒性。治療方案可包括對診斷罹患SCLC之人類寄主投與治療週期，其中該治療週期包括投與：總共100、110、120或130

mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)，該投與係每三週一次，組合2 mg/kg帕姆單抗之投與(每兩週或每三週一次)(其中微脂體伊立替康及帕姆單抗之第一劑量係在同一天提供)；及重複該治療週期直到觀測到進展或不可接受之毒性。治療方案可包括對診斷罹患SCLC之人類寄主投與治療週期，其中該治療週期包括投與：總共100、110、120或130 mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)，該投與係三週中的兩週一次，組合2 mg/kg帕姆單抗之投與(每兩週或每三週一次)(其中微脂體伊立替康及帕姆單抗之第一劑量係在同一天提供)；及重複該治療週期直到觀測到進展或不可接受之毒性。治療方案可包括每三週一次以110 mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)投與MM-398與治療有效量之免疫療法(例如，與針對 α -PDL1、PD1、 α -41BB、 α -CTLA4及/或 α -OX40之抗體組合成)之組合。治療方案可包括每三週一次以100 mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)投與MM-398與治療有效量之免疫療法(例如，與針對 α -PDL1、PD1、 α -41BB、 α -CTLA4及/或 α -OX40之抗體組合)之組合。治療方案可包括每三週一次以120 mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)投與MM-398與治療有效量之免疫療法(例如，與針對 α -PDL1、PD1、 α -41BB、 α -CTLA4及/或 α -OX40之抗體組合)之組合。治療方案可包括每三週一次以130 mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)投與MM-398與治療有效量之免疫療法(例如，與針對 α -PDL1、PD1、 α -41BB、 α -CTLA4及/或 α -OX40之抗體組合)之組合。

在一些實施例中，微脂體伊立替康係在SCLC鉑基療法後疾病進展之後組合普瑞克色替(prexasertib)、阿爾多柔比星(aldoxorubicin)、魯必耐克定(lurbinectedin)及Rova-T中之一或多者投與。在一些實施例中，微脂體伊立替康可作為針對SCLC之第一線(1L)療法投與至先前已接受過PD-1

誘導之治療劑(例如，納武單抗、帕姆單抗)、PD-L1誘導之治療劑(例如，阿特珠單抗或度伐魯單抗)或Notch ADC化合物(例如，Rova-T)之患者。在一些實施例中，微脂體伊立替康可組合Chk1誘導之治療劑(例如，普瑞克色替)、Topo-2誘導之治療劑(例如，阿爾多柔比星)、DNA抑制劑(例如，魯必耐克定)或Notch ADC化合物(例如，Rova-T)進行投與。在其他實施例中，微脂體伊立替康可在不存在(即，無)Chk1誘導之治療劑(例如，普瑞克色替)、Topo-2誘導之治療劑(例如，阿爾多柔比星)、DNA抑制劑(例如，魯必耐克定)或Notch ADC化合物(例如，Rova-T)下進行投與。在一些實施例中，微脂體伊立替康可投與先前已針對SCLC而接受過順鉑或卡鉑之患者，及該微脂體伊立替康係不存在(即，無)順鉑或卡鉑(用於第二線或隨後線之療法)下進行投與。

在一些實施例中，治療SCLC之方法可包括對經診斷罹患SCLC之人類寄主投與治療週期，其中該治療週期包括總共90 mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)或120 mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)之投與(每三週一次)與3 mg/kg納武單抗之投與(每兩週一次)之組合，3 mg/kg納武單抗之投與係始於第一次投與微脂體伊立替康的同一天，及重複該治療週期直到觀測到進展或不可接受之毒性。在另一個實例中，該治療方案可包括對經診斷罹患SCLC之人類寄主投與治療週期，其中該治療週期包括總共90 mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)或120 mg/m²微脂體伊立替康(游離鹼)之投與(每三週一次)與2 mg/kg帕姆單抗之投與(每三週一次)之組合，2 mg/kg帕姆單抗之投與係始於第一次投與微脂體伊立替康的同一天；及重複該治療週期直到觀測到進展或不可接受之毒性。

患者可每兩週一次投與抗腫瘤療法(包括90 mg/m²微脂體伊立替康)

以用於治療SCLC，而無需投與另一種抗腫瘤藥(例如，無需投與拓撲替康)。

較佳地，用於先前經過治療(例如第二線)之SCLC之抗腫瘤療法提供大於15週(例如，至少約20-25週，包括約21-24週、約22-24週、約23週或約24週)之無疾病進展存活期之中位數進展時間、大於30週之中位數總存活期(例如，至少約30-50週，包括約40-50週、約44-48週、約45-47週、約46週或約47週)、及小於1且較佳小於0.7、0.6或0.5之風險比(例如，包括約0.6-0.7之風險比)。較佳地，抗腫瘤療法提供發生於群體之>5%中之就嗜中性球減少症而言小於50%(例如，約10-50%，包括約20%)、就血小板減少症而言小於50%(例如，小於10%，包括1-10%、1-5%、小於5%、及約2%、約3%及約4%)、及就貧血而言小於30%(例如，小於10%，包括1-10%、1-8%、小於8%、及約5-7%、約6%及約5%)之重度不良事件(3+級)。

一種在SCLC鉑基療法後疾病進展之後治療診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者之方法可由每兩週一次對人類患者投與抗腫瘤療法組成，該抗腫瘤療法係由單一劑量之提供90 mg/m²(游離鹼)之囊封於伊立替康微脂體中之伊立替康的微脂體伊立替康(或經減小劑量為50-70 g/m²(游離鹼)之呈微脂體伊立替康形式之伊立替康，提供至在事先投與微脂體伊立替康期間或之後已經歷過不良事件之患者及/或已知就UGT1A1*28對偶基因而言非同型接合之患者)組成，其中至少300位患者(例如，約400-450位患者)之臨床試驗中的抗腫瘤療法、至少300位患者(例如，約400-450位患者)之臨床試驗中的抗腫瘤療法會導致重度不良事件(3+級)發生於群體之>5%中之就嗜中性球減少症而言小於50%(例如，約10-50%，包括約

20%)、就血小板減少症而言小於50%(例如，小於10%，包括1-10%、1-5%、小於5%、及約2%、約3%及約4%)、及就貧血而言小於30%(例如，小於10%，包括1-10%、1-8%、小於8%、及約5-7%、約6%及約5%)。

一種在SCLC鉑基療法後疾病進展之後治療診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者之方法可由每兩週一次對人類患者投與抗腫瘤療法組成，該抗腫瘤療法係由單一劑量之提供90 mg/m²(游離鹼)之囊封於伊立替康微脂體中之伊立替康的微脂體伊立替康(或經減小劑量為50-70 g/m²(游離鹼)之呈微脂體伊立替康形式之伊立替康，提供至在事先投與微脂體伊立替康期間或之後已經歷不良事件之患者及/或已知就UGT1A1*28對偶基因而言非同型接合之患者)組成，其中至少300位患者(例如，約400-450位患者)之臨床試驗中的抗腫瘤療法會導致以下中之一或多者：大於15週(例如，至少約20-25週，包括約21-24週、約22-24週、約23週或約24週)之無疾病進展存活期中位數進展時間、大於30週之中位數總存活期(例如，至少約30-50週，包括約40-50週、約44-48週、約45-47週、約46週或約47週)、及小於1且較佳小於0.7、0.6或0.5之風險比(例如，包括約0.6-0.7之風險比)。

當已知患者就UGT1A1*28對偶基因而言為同型接合時，可減小伊立替康微脂體之各劑量(例如50或70 mg/m²)。當患者就UGT1A1*28對偶基因而言非同型接合且不以其他方式降低時，伊立替康微脂體之各劑量可為90 mg/m²。該方法可進一步包括在投與伊立替康微脂體之前對患者投與皮質類固醇及止吐藥。

在一些實施例中，微脂體伊立替康可在以一或多種喜樹鹼化合物或拓撲異構酶I(Topo-1)抑制劑治療之後投與診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)疾

病進展之患者。喜樹鹼化合物或拓撲異構酶I(Topo-1)抑制劑之實例包括(但不限於)喜樹鹼、9-胺基喜樹鹼、7-乙基喜樹鹼、10-羥基喜樹鹼、7-乙基10-羥基喜樹鹼、9-硝基喜樹鹼、10,11-亞甲基二氧基喜樹鹼、9-胺基-10,11-亞甲基二氧基喜樹鹼、9-氯-10,11-亞甲基二氧基喜樹鹼、伊立替康(CPT-11)、拓撲替康、勒托替康(lurtotecan)、西拉替康(silatecan)、聚乙二醇依替立替康(etirinotecan pegol)、魯比替康(rubitecan)、依克沙替康(exatecan)、FL118、貝洛替康(belotecan)、吉馬替康(gimatecan)、吲哚替康(indotecan)、伊地米替康(indimitecan)、(7-(4-甲基哌嗪基亞甲基)-10,11-亞乙基二氧基-20(S)-喜樹鹼、7-(4-甲基哌嗪基亞甲基)-10,11-亞甲基二氧基-20(S)-喜樹鹼及7-(2-N-異丙基胺基)乙基)-(20S)-喜樹鹼。

在一些實施例中，微脂體伊立替康可在以伊立替康(CPT-11)、拓撲替康或二者治療之後投與診斷罹患SCLC疾病進展之患者。在一些實施例中，微脂體伊立替康可在以伊立替康(CPT-11)治療之後投與診斷罹患SCLC疾病進展之患者。在一些實施例中，微脂體伊立替康可在以拓撲替康治療之後投與診斷罹患SCLC疾病進展之患者。在一些實施例中，微脂體伊立替康可在以非微脂體伊立替康治療之後投與診斷罹患SCLC疾病進展之患者。

在一些實施例中，鉑基療法係組合依託泊苷或非微脂體伊立替康進行投與。在一些實施例中，鉑基療法係組合依託泊苷進行投與。在一些實施例中，鉑基療法係組合非微脂體伊立替康進行投與。

一個實施例係一種在SCLC之基於喜樹鹼之療法之時或之後疾病進展之後治療診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者之方法，該方法包括每兩週一次對人類患者投與抗腫瘤療法，該抗腫瘤療法係由90 mg/m²(游離

鹼)劑量之MM-398微脂體伊立替康組成。在一些實施例中，該基於喜樹鹼之療法包括事先中斷投與拓樸替康或非微脂體伊立替康以治療診斷罹患SCLC之人類患者。在一些實施例中，該基於喜樹鹼之療法包括事先中斷非微脂體伊立替康之投與，該投與係每三週一次以300 mg/m²劑量投與人類患者。在一些實施例中，該基於喜樹鹼之療法包括先前中斷非微脂體伊立替康之投與，該投與係在三週治療週期中於第1天、第2天、第3天、第4天及第5天以1.5 mg/m²劑量之拓樸替康投與人類患者。

在一些實施例中，該診斷罹患SCLC之人類患者係對鉑敏感。在一些實施例中，該診斷罹患SCLC之人類患者係抗鉑的。

本發明之第一態樣係一種在SCLC之第一線鉑基療法之時或之後疾病進展之後治療診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者之方法。第一態樣之一個實施例係一種在SCLC之第一線鉑基療法之時或之後疾病進展之後治療診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者之方法，該方法包括每兩週一次對人類患者投與抗腫瘤療法，該抗腫瘤療法係由90 mg/m²(游離鹼)劑量之MM-398微脂體伊立替康組成。

在第一態樣之一個實施例中，鉑基療法包括事先中斷投與順鉑或卡鉑以治療診斷罹患SCLC之人類患者。在另一個實施例中，該人類患者在投與MM-398微脂體伊立替康之前於未使用造血生長因子下具有大於1,500個細胞/微升之血液ANC。另一個實施例係一種在SCLC之第一線鉑基療法之時或之後疾病進展之後治療診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者之方法。再另一個實施例係一種在SCLC之第一線鉑基療法之時或之後疾病進展之後治療診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者之方法，該方法包括每兩週一次對人類患者投與抗腫瘤療法，該抗腫瘤療法係由90

mg/m²(游離鹼)劑量之MM-398微脂體伊立替康組成，其中該人類患者在投與MM-398微脂體伊立替康之前具有大於100,000個細胞/微升之血小板計數。

在第一態樣之一些實施例中，該人類患者在投與MM-398微脂體伊立替康之前具有大於9 g/dL之血紅蛋白。在一些實施例中，該人類患者在投與MM-398微脂體伊立替康之前具有小於或等於1.5xULN之血清肌酸酐及大於或等於40 mL/min之肌酸酐清除率。

在第一態樣之一些實施例中，該人類患者在投與MM-398微脂體伊立替康之前尚未接受過拓撲異構酶I抑制劑。在第一態樣之再其他實施例中，該人類患者在投與MM-398微脂體伊立替康之前尚未接受過超過一種單一鉑基療法。

第一態樣之實施例可包括其中該抗腫瘤療法包括以下步驟之方法：
(a)製備醫藥上可接受之可注射組合物，藉由將每mL分散液含有4.3 mg伊立替康游離鹼之MM-398微脂體伊立替康分散液與5%葡萄糖注射液(D5W)或0.9%氯化鈉注射液組合以獲得具有500 mL之最終體積及90 mg/m²(游離鹼)之MM-398微脂體伊立替康(±5%)之可注射組合物；及(b)以90-分鐘輸注對該患者投與步驟(a)的含有MM-398伊立替康微脂體之可注射組合物。

在第一態樣之任一實施例中，該方法可進一步包括在每次投與抗腫瘤療法之前對人類患者投與地塞米松(dexamethasone)及5-HT₃阻斷劑，及視需要對人類患者進一步投與止吐藥。

本發明之第二態樣係一種治療對於UTG1A1*28對偶基因非同型接合且診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者在SCLC之第一線鉑基療法之時或之後疾病進展之方法。第二態樣之一個實施例係一種治療對於

UTG1A1* 28對偶基因非同型接合且診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者在SCLC之第一線鉑基療法之時或之後疾病進展之方法，該方法包括在一個六週週期中每兩週一次對人類患者投與抗腫瘤療法，該抗腫瘤療法係由90 mg/m² (游離鹼)劑量之MM-398微脂體伊立替康組成。

在第二態樣之一些實施例中，該鉑基療法包括事先中斷投與順鉑或卡鉑以治療診斷罹患SCLC之人類患者。

第二態樣之一個實施例係一種治療對於UTG1A1*28對偶基因非同型接合且診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者在SCLC之第一線鉑基療法之時或之後疾病進展之方法，其中該方法包括在一個六週週期中每兩週一次對人類患者投與抗腫瘤療法，該抗腫瘤療法係由90 mg/m²(游離鹼)劑量之MM-398微脂體伊立替康組成，其中該人類患者在投與MM-398微脂體伊立替康之前具有以下中之一或多者：(a)在未使用造血生長因子下，大於1,500個細胞/微升之血液ANC；(b)大於100,000個細胞/微升之血液血小板計數；(c)大於9 g/dL之血液血紅蛋白；及(d)小於或等於1.5xULN之血清肌酸酐及大於或等於40 mL/min之肌酸酐清除率。

在第二態樣之一些實施例中，該人類患者在投與MM-398微脂體伊立替康之前尚未接受過拓撲異構酶I抑制劑；及該人類患者在投與MM-398微脂體伊立替康之前尚未接受過多於一次之鉑基療法。在一些實施例中，該方法包括至少三個六週週期投與抗腫瘤療法。

在第二態樣之一些實施例中，該抗腫瘤療法包括以下步驟：(a)製備醫藥上可接受之可注射組合物，製備方式為藉由將每mL分散液含有4.3 mg伊立替康游離鹼之MM-398微脂體伊立替康分散液與5%葡萄糖注射液(D5W)或0.9%氯化鈉注射液組合以獲得具有500 mL之最終體積及90

mg/m²(游離鹼)MM-398微脂體伊立替康($\pm 5\%$)之可注射組合物；及(b)以90-分鐘輸注方式對該患者投與來自步驟(a)的含有MM-398微脂體伊立替康之可注射組合物。該實施例可進一步包括在每次投與抗腫瘤療法之前對人類患者投與地塞米松及5-HT₃阻斷劑，及視需要進一步對該人類患者投與止吐藥。

本發明之第三態樣提供在SCLC之第一線鉑基療法(選自由順鉑或卡鉑組成之群)之時或之後疾病進展之後治療診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者之方法。第三態樣之一個實施例係一種在SCLC之第一線鉑基療法(選自由順鉑或卡鉑組成之群)之時或之後疾病進展之後治療診斷罹患小細胞肺癌(SCLC)之人類患者之方法，該方法包括每兩週一次總共至少三個六週週期對人類患者投與抗腫瘤療法，該抗腫瘤療法係由90 mg/m²(游離鹼)劑量之MM-398微脂體伊立替康組成；其中該人類患者對於UTG1A1*28對偶基因非同型接合且在投與MM-398微脂體伊立替康之每次抗腫瘤療法之前具有下列：(a)未使用造血生長因子下，大於1,500個細胞/微升之血液ANC；(b)大於100,000個細胞/微升之血液血小板計數；(c)大於9 g/dL之血液血紅蛋白；及(d)小於或等於1.5xULN之血清肌酸酐及大於或等於40 mL/min之肌酸酐清除率。在第三態樣之一些實施例中，該人類患者在投與MM-398微脂體伊立替康之前尚未接受過拓撲異構酶I抑制劑及在投與MM-398微脂體伊立替康之前尚未接受過超過一種鉑基療法；及該方法進一步包括在每次投與抗腫瘤療法之前對人類患者投與地塞米松及5-HT₃阻斷劑，及視需要進一步對人類患者投與止吐藥。

在第三態樣之一個實施例中，該抗腫瘤療法包括以下步驟：(a)製備醫藥上可接受之可注射組合物，製備方式為藉由將每mL分散液含有4.3

mg伊立替康游離鹼之MM-398微脂體伊立替康分散液與5%葡萄糖注射液(D5W)或0.9%氯化鈉注射液組合以獲得具有500 mL之最終體積及90 mg/m²(游離鹼)MM-398微脂體伊立替康($\pm 5\%$)之可注射組合物；及(b)以90-分鐘輸注方式對該患者投與來自步驟(a)的含有MM-398微脂體伊立替康之可注射組合物。

實例

實例1：微脂體伊立替康

微脂體伊立替康組合物較佳包含磷脂醯膽鹼、膽固醇及聚乙二醇衍生之磷脂醯基乙醇胺或由其組成。微脂體伊立替康可包括包含磷脂醯膽鹼及膽固醇之囊封蔗糖八硫酸伊立替康之單層脂質雙層囊泡。微脂體伊立替康組合物中之伊立替康微脂體具有110 nm($\pm 20\%$)之直徑。微脂體伊立替康可包含囊封於直徑約110 nm的具有單層脂質雙層囊泡之微脂體中之蔗糖八硫酸伊立替康，該單層脂質雙層囊泡囊封含有呈如蔗糖八硫酸酯鹽之膠凝或沉澱狀態之伊立替康之水性空間；其中該囊泡係由1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)(例如，約6.8 mg/mL)、膽固醇(例如，約2.2 mg/mL)及甲氧基封端之聚乙二醇(MW 2000)-二硬脂醯基磷脂醯基乙醇胺(MPEG-2000-DSPE)(例如，約0.1 mg/mL)組成。每mL中亦包含作為緩衝劑之2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸(HEPES)(例如，約4.1 mg/mL)及作為等滲試劑之氯化鈉(例如，約8.4 mg/mL)。

微脂體伊立替康之脂質膜可由適合莫耳比(例如，約3:2:0.015，及/或200個磷脂分子約一個聚乙二醇(PEG)分子的量)之磷脂醯膽鹼、膽固醇及聚乙二醇衍生之磷脂醯基乙醇胺組成。ONIVYDE®(本文中，亦稱為MM-398或nal-IRI)為直徑約110 nm的包含小單層脂質雙層囊泡(SUV)之較佳

微脂體伊立替康，小單層脂質雙層囊泡囊封含有呈如硫糖酯鹽之膠凝或沉澱狀態之伊立替康之水性空間。ONIVYDE微脂體伊立替康包括囊封於直徑約110 nm的具有單層脂質雙層囊泡之微脂體中之蔗糖八硫酸伊立替康，單層脂質雙層囊泡囊封含有如蔗糖八硫酸酯鹽之膠凝或沉澱狀態之伊立替康之水性空間；其中該囊泡係由1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)(6.8 mg/mL)、膽固醇(2.2 mg/mL)及甲氧基封端之聚乙二醇(MW 2000)-二硬脂醯基磷脂醯基乙醇胺(MPEG-2000-DSPE)(0.1 mg/mL)組成。每mL亦包含作為緩衝劑之2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸(HEPES)(4.1 mg/mL)及作為等滲試劑之氯化鈉(8.4 mg/mL)。ONIVYDE為無菌白色至淡黃色之不透光等滲微脂體分散液。

該微脂體伊立替康可呈含於10 mL單次使用玻璃小瓶中之無菌白色至淡黃色之不透光微脂體分散液形式提供，其包含43 mg/10mL伊立替康游離鹼。該含於小瓶中之微脂體分散液可在經90分鐘靜脈內輸注之前加以稀釋。

本發明提供一種微脂體伊立替康(例如，述於實例9中之ONIVYDE)每兩週一次在總劑量90 mg/m²之伊立替康(游離鹼)(其係囊封於微脂體(劑量係基於伊立替康游離鹼的量計；相當於100 mg/m²之無水鹽酸伊立替康鹽)中)下於每2週(較佳地，在6-週週期中)經90分鐘IV治療SCLC之用途。已知就UGT1A1*28對偶基因而言同型接合之患者中ONIVYDE之所推薦起始劑量為50 mg/m²(游離鹼)，其係經90分鐘靜脈內輸注投與。ONIVYDE之劑量可增加至隨後的週期中耐受之70 mg/m²。未針對具有超過正常值上限之血清膽紅素之患者推薦ONIVYDE之劑量。

實例2

拓樸異構酶I抑制作用對寬範圍癌細胞系具有有效效應。「在癌症中具藥物敏感性之基因組(Genomics of Drug Sensitivity in Cancer)」工程之維康基金桑格研究院(Wellcome Trust Sanger Institute)數據庫中的參考數據可用於基於對SN-38敏感性所篩選之663個癌細胞系(URL www.cancerrxgene.org/translation/Drug/1003)。該數據之分析指示SCLC細胞系具有類似於胰臟癌及胃腸道癌細胞系之對SN-38之敏感性(圖1)。在該資料集中，已觀測到MM-398之顯著活體內抗腫瘤效力之胃腸道(HT-29、HCT-116、LoVo、MKN45)或胰臟(AsPC-1、BxPC3、CFPAC-1、MiaPaCa-2)起源之癌細胞系係以實心圓突顯。SCLC細胞系DMS114及NCI-H1048(參見下文)亦以實心圓顯示。

在活體外生長及存活率檢定中研究伊立替康之活性代謝產物(SN-38)抗各種SCLC細胞系之活性。SN-38引起四種所測試SCLC細胞系(DMS53、DMS114、NCI-H1048、SW1271)中細胞存活率減小>90%，IC₅₀係可變且跨數個數量級。圖2A及2B顯示使用Incucyte® ZOOM系統歷時88小時時程，SN-38於2種SCLC細胞系(DMS-114及NCI-H1048)中之細胞生長抑制動力學。在1-10 nM以內觀測到有效細胞生長抑制作用，而在濃度≥10 nM下延長培養時間之後觀測到細胞殺死。該範圍之SN-38治療臨限值與在投與MM-398後72小時時自患者腫瘤生檢測得之SN-38含量(範圍：3 - 163 nM)重合。該等數據顯示由於MM-398藥理學特徵所致SN-38在腫瘤中之持續時間延長將提供在SCLC中之有效活性。臨床前實驗已證實MM-398大大地增加SN-38在腫瘤中之可利用性且顯示在遠低於非微脂體伊立替康之劑量下之劑量依賴性抗腫瘤效力。

實例3

在SCLC之異種移植模型中研究MM-398作為單一藥劑之活性。在NCR nu/nu小鼠中經皮下培養DMS114細胞。當腫瘤體積達到 $\sim 300 \text{ mm}^3$ 時，以歷時4週每週經靜脈內投與10或20 mg/kg之MM-398鹽酸伊立替康來處理小鼠。劑量程度係經選擇以對應於基於PK建模及與臨床PK數據比較被認為是臨床相關小鼠劑量者。如圖3中所顯示，在DMS114模型中所測試的所有劑量程度下均觀測到抗腫瘤活性。接受10或20 mg/kg之具有腫瘤之動物顯示在經過MM-398之最後一次給藥後腫瘤消退持續約20-27天(在10及20 mg/kg劑量下，分別2/5及4/5完全消退)。

實例4：暴露量與效力間的關係。

當欲在SCLC中研究MM-398暴露量與效力間的關係時，胰臟癌患者中之數據分析指示對SN-38暴露增加之效益。在NAPOLI-1之MM-398+5FU/LV治療臂中，較長之總存活期(OS)及無進展存活期(PFS)係與較長之時間 $u\text{SN38} > 0.03 \text{ ng/mL}$ 及tIRI、tSN38及uSN38之較高 C_{avg} 相關，且當 $u\text{SN38} > 0.03 \text{ ng/mL}$ 時觀測到最高之關聯。tIRI、tSN38或uSN38之 C_{max} 係無法預測OS ($P=0.81-0.92$)。MM-398+5FU/LV之OS與時間($u\text{SN38} > 0.03 \text{ ng/mL}$)四分位數之間的關係提供於圖4中。 $u\text{SN38} > 0.03 \text{ ng/mL}$ 之較長持續時間係與MM-398+5FU/LV臂中達成客觀反應之較高概率有關(圖5)。在每3週以100 mg/m²給藥之MM-398單藥治療臂中未觀測到該關係($P=0.62$)。單藥治療臂之關係的不存在可部分歸因於給藥時間間隔之不同(單藥治療臂中之MM-398劑量為每3週100 mg/m²，MM-398+5FU/LV臂中之MM-398劑量為每2週70 mg/m²)。

實例5：就MM-398而言之暴露量與安全性間的關係

基於353位經Onivyde處理之患者中的數據評估暴露量與安全性間的

關係。較高之未囊封SN-38 C_{max}係與較高之嗜中性白血球減少症之治療引起的不良事件之發病率及嚴重度之概率有關(圖6A)。較高之總伊立替康 C_{max}係與較高之觀測到3+級腹瀉之概率有關(圖6B)。此外，在與5FU/LV共同投與或不共同投與下觀測到不同的觀測到3+級嗜中性白血球減少症之概率。該等關係係用於評估欲在SCLC中測試之替代給藥方案之預測安全性。

實例6： 90 mg/m²劑量之安全性之預測

基於嗜中性白血球減少症(圖6A)及腹瀉(圖6B)之該等暴露量-安全性關係，3+級嗜中性白血球減少症及腹瀉之預測百分率提供於表5中。與呈單藥治療形式之70 mg/m²(游離鹼)之劑量相比，預測90 mg/m²(游離鹼)之劑量使得3+級嗜中性白血球減少症從8.4%增加至11.1%及腹瀉從14.3%增加至20.0%。該等百分率係基於可具有相比罹患SCLC之患者更高腹瀉風險之罹患胰臟癌疾病之患者中大多數(73%)之數據得到。

表5

藉由伊立替康微脂體注射劑量所預測之3級或更高級嗜中性白血球減少症及腹瀉

不良事件代碼	劑量(mg/m2)	預測百分比
>=3級嗜中性白血球減少症	70	8.4%
	90	11.1%
	100	13.9%
>=3級腹瀉	70	14.3%
	90	20.0%
	100	25.8%

實例7：nal-IRI(ONIVYDE®或MM-398)在鉑基第一線療法之時或之後已經進展的罹患小細胞肺癌之患者中之隨機化開放標記3期研究

研究設計之概述。此為伊立替康微脂體注射液相對IV拓樸替康在鉑基第一線療法之時或之後已經進展之罹患小細胞肺癌之患者中之隨機化開放標記3期研究。該研究將分兩部分進行實施。

部分1：

部分1a 部分1a之目標係：1)描述每2週投與的伊立替康微脂體注射液單藥療法之安全性及耐受性及2)確定該研究的部分1b及部分2之伊立替康微脂體注射液單藥療法劑量(90 mg/m²或70 mg/m²，每兩週投與)。

部分1b為nal-IRI(N=25)及IV拓樸替康(N=25)用於達成表徵伊立替康微脂體注射液及IV拓樸替康之初步效力及安全性之目的之平行研究。部分1b之目標係描述1) 12週時之無疾病進展存活率，2)客觀反應率(ORR)，3)無疾病進展存活期(PFS)，4)總存活期(OS)，及5)安全概況。

部分2：nal-IRI(N=210)相對拓樸替康之隨機化效力研究(N=210)。部分2之主要目標係將以伊立替康微脂體注射液治療後之總存活期與以IV拓樸替康治療後之總存活期進行比較。

部分2之次要目標係在治療臂間針對以下進行比較：1)無疾病進展存活期(PFS)，2)客觀反應率(ORR)，3)在咳嗽、呼吸困難及疲勞症(藉由歐洲癌症研究及治療組織生活品質問卷(EORTC QLQ-C30)及肺癌13(LC13)衡量)方面之症狀改良之患者的比例及4)安全概況。

探索性目標(部分1及部分2)包括：1)描述以伊立替康微脂體注射液(僅部分1)治療後之QTcF，2)研究以伊立替康微脂體注射液治療後之與效力及安全性相關之生物標記，3)描述UGT1A1基因型、SN-38濃度(僅經伊

立替康微脂體注射液治療之患者)及安全性間的關係，4)評估伊立替康微脂體注射液之血漿藥物動力學與該患者群體中之效力及安全性間的關係，5) CNS進展之發展速率/發展時間與新的CNS轉移之發展之比較，6)治療臂間疲勞治療時間(TTF)之比較及7)使用EORTC-QLQ-C30、EORTC-QLQ-LC13及EQ-5D-5L比較治療臂間患者報告之結果(PRO)。

部分1及部分2均由三個階段組成：篩選階段、治療/活性追蹤階段及長期追蹤階段。治療/活性追蹤階段為研究藥物之第一次給藥至決定長期中斷研究藥物治療之時期。長期追蹤階段為總存活期之每月追蹤。

部分1a

欲入選部分1a安全性測定之患者的初始數量為6位可安全性評估之患者。該初始患者群將每2週以伊立替康微脂體注射液70 mg/m²加以治療。將在治療的頭28天期間(或若存在治療延遲，則在研究治療之第2次給藥後14天)評估劑量限制性毒性(DLT)以確定劑量是否可耐受。若2位或更多位每2週接受伊立替康微脂體注射液70 mg/m²之患者具有DLT，則將宣告劑量不可耐受。在所有其他情況中，將入選以始於90 mg/m²之伊立替康微脂體注射液治療之另一6位患者群。若70 mg/m²群中經治療之初始6位患者之總體經驗經判斷係足夠安全以致可合理地預期90 mg/m²劑量在部分1研究者及資助者之評估中將係可耐受，則將僅入選90 mg/m²群。DLT之評估將遵照第一個群之相同指導。若2位或更多位患者在90 mg/m²劑量下具有DLT，則該劑量將被視為超過最佳安全性及耐受性標準，及70 mg/m²將被指定為部分1b之劑量及部分1b將開始投與70 mg/m²之伊立替康微脂體注射液。若90 mg/m²劑量在安全性評估期內存在0或1個DLT，則將由部分1研究者及資助者基於這兩個群的總體安全性經驗來決定哪種劑

量用於部分1b。

- 接受研究藥物之所有患者將係可針對DLT及安全性來評估。若以下不良事件發生在治療的頭28天期間(或根據部分6.2，若存在治療延遲，則在研究治療之第2次給藥後14天)且被認為與研究者之研究治療有關，則該等不良事件應被視為DLT：在7天內未解決的4級嗜中性球減少症或血小板減少症及任何持續時間之4級貧血

- 由於藥物相關毒性，不可在預定日期的14天內開始隨後的治療過程

- 3-4級嗜中性白血球減少症合併發熱 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (即發熱性嗜中性球減少症)及/或感染

- 除了以下以外之任何4級非血液性毒性：

- 疲勞/無力 < 2 週

- 噁心及嘔吐持續 ≤ 3 天持續時間(若其等在最佳止吐治療後持續 > 72 小時，則僅被視為係劑量限制性)

- 腹瀉 ≤ 3 天持續時間(若腹瀉在以最佳抗腹瀉方案治療後持續 > 72 小時，則僅被視為係劑量限制性)

- 除了以下以外之3級非血液性毒性：

- 任何胃腸疾病及脫水(及相關徵兆及症狀)，除非3級毒性不管最佳醫學管理仍持續 > 72 小時，

- 疼痛，除非3級毒性不管最佳醫學管理仍持續，

- 疲勞、發熱、流感樣症狀、感染及侵襲

- 輸注反應(及相關症狀)，除非其在類固醇術前用藥之後發生

- 肝功能及腎功能異常、及電解質異常，若彼等不管最佳醫學管理仍

持續

某一不良事件是否被認為係DLT將依研究者與資助者間的討論來判定且藉由安全審查委員會(即，部分1a研究者及資助者醫學監測者)證實。即使在安全審查委員會判斷下，被認為與研究治療有關之其他不良事件亦可視作DLT事件。研究者與資助者間的安全審查會議將在研究的部分1a期間定期地以至少每月會議或若需要則更頻繁進行。

部分1b

在確定部分1a之nal-IRI劑量之後，將開始該研究之部分1b。在部分1b中，將以1:1比在實驗臂(臂1a：每2週，90 mg/m²之nal-IRI)及對照臂(臂1b：每21天，連續5天，拓樸替康1.5 mg/m² IV)之間對約50位入選患者隨機分組。使用互動網絡反應系統(IWRS)在中央位置使患者隨機分組至治療臂。為減小與用於部分2隨機分組中分層之預後因素相關之不平衡性，部分1b中之隨機分組將使用說明部分2分層因素之最小化程序。

抗鉑患者定義為罹患在第一線含鉑療法期間或在其完成90天內進展之疾病之患者。對鉑敏感之患者定義為罹患在第一線含鉑療法完成90天後進展之疾病之患者。根據先前所公開的研究(von Pawel, 2014)，為保持第一線治療組鉑敏感性之分佈，將對部分1b中之鉑敏感性或抗鉑患者中不超過30位患者隨機分組。

部分1b之安全性及效力結果將決定研究是否繼續進入(或不進入)部分2。若滿足以下兩個停止標準，則將停止該研究：

伊立替康微脂體注射液之12週時之PFS(基於研究者評估)率小於50%及IV拓樸替康之12週時之PFS(基於研究者評估)率超過伊立替康微脂體注射液之PFS率至少5個百分點。

若不滿足停止標準，則將由資助者經與該研究之學術指導委員會磋商在考慮該研究之部分1之所有可用效力及安全性數據之後做出繼續進入至部分2之最終決策。

部分2：

若不滿足部分1b之停止標準且已做出繼續進入至該研究之部分2之決策，則將以1:1比在實驗臂(臂2a：90 mg/m²之伊立替康微脂體注射液)及對照臂(臂2b：IV拓撲替康)之間對約420位入選患者隨機分組。使用互動網絡反應系統(IWRS)在中央位置使患者隨機分組至治療臂。基於以下因素，將隨機分組分層：

- 診斷時之疾病階段(局限期對廣泛期)
- 地區(北美對亞洲對其他)
- 鉑敏感性(敏感性對抗性)
- 身體功能狀態(ECOG 0對1)
- 先前免疫療法(是對否)

僅地區及鉑敏感性對抗性將用於效力分析。

將每6週(+/-1週)藉由使用RECIST指導(1.1版)測定並記錄腫瘤反應。於基線下之腫瘤評估為使用造影劑之CT(所要求的胸部/腹部及若臨床上指定則腎盂)及使用造影劑之腦MRI(腦CT係可接受)。除非醫學上禁用，否則每一追蹤腫瘤評估應使用在基線下進行之相同評估。所有患者在基線下及在每次評估時將具有大腦之成像。因除了客觀疾病進展之外的原因而停用研究治療之患者應繼續進行追蹤直到獲得進行性疾病之放射影像文件。資助者將收集並儲存整個研究中所有患者之所有測量影像；然而，局部放射科專家及/或PI評估將決定疾病進展。掃描之回顧可由資助者進行以

用於獨立分析，包括PFS及/或ORR之分析。將至少每月追蹤所有患者直到死亡或研究結束，視何者先發生。

將僅在部分1b及部分2中使用EORTC-QLQ-C30、EORTC-QLQ-LC13及EuroQoL五維五層級健康狀況問卷(EQ-5D-5L)來進行生命品質評估。兩種儀器將在隨機分組之前及在開始治療後以6週時間間隔給藥之前及在停用治療下及在30-天追蹤訪問下施用。

將根據第4.03版美國國立癌症研究院通用不良事件術語標準(National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events)(CTCAE v4.03)評估不良事件(AE)。就AE之概述而言，將使用最新版MedDRA辭典對事件編碼。

當已發生至少333例OS事件時，計劃主要分析。計劃在30%資訊時間、在已發生至少100例OS事件之後進行針對無用性之期中分析。如果試驗繼續，期中分析將在已發生至少210例OS事件(63%之資訊時間，在所預期死亡事件之50%下)之情況下實施以評估由於實驗治療方案之效力所致早期停止之可能性。

部分2之安全性數據之定期回顧將由獨立數據監督委員會(DMC)實施。DMC將由獨立於資助者之腫瘤學及統計學專家組成。DMC之第一安全性回顧將於部分2中在第30位患者治療至少一個週期之後或第30位患者停用研究藥物之後(視何者先發生)發生。隨後的數據回顧之計時及細節將在DMC章節中詳述。基於定期回顧之條目將包括(但不限於)安全事件、PK測試之結果及來自中央測試之UGT1A1*28基因型，且特別注意要確定對就UGT1A1*28而言同型接合之患者是否需要修改任何研究程序。

藥物動力學

將在週期1中僅在以下時間點收集PK血漿樣本：

部分1a、及部分1b，臂1a(nal-IRI臂；僅週期1)：

- 第1天：給藥前
- 第1天：nal-IRI輸注結束時
- 第2天：在輸注結束後約24小時
- 第8天：週期1，第8天(+/-1天)，在當天的任何時間
- 第15天：給藥前
- 第15天：nal-IRI輸注結束時

部分1b，臂1b(拓樸替康臂；僅週期1)：

- 第1天：給藥前
- 第1天：拓樸替康輸注結束時
- 第1天、第2天或第3天：在開始輸注後1.5與4小時之間的兩個其他

樣本。每個樣本之收集必須間隔至少1小時。較佳在第1天收集該等樣本；然而，該等兩個其他樣本可在第2天或第3天收集。

部分2，臂2a(伊立替康微脂體注射液臂；僅週期1)：

- 第1天：給藥前
- 第1天：伊立替康微脂體注射液輸注結束時
- 第1天：在開始輸注後2.5與6小時之間
- 第2-6天(視需要)：在開始輸注後1天與5天之間的任何時間
- 第8天：週期1第8天(+/-1天)，在當天的任何時間。

研究群體

納入標準

疾病特異性納入標準1)根據國際肺癌研究學會(IASLC)組織病理學分

類組織病理學上或細胞學上證實小細胞肺癌。根據IASLC之混合或組合亞型係不允許的；2)藉由RECIST v1.1指導定義之可評估疾病(僅具有非標靶病灶之患者合格) 3)在用於治療局限期或廣泛期SCLC之第一線鉑基化學療法(卡鉑或順鉑)或化學放射(包括鉑基化學療法)之時或之後進展；及4)自任何先前化學療法、手術、放射療法或其他抗腫瘤療法之效應恢復(恢復至1級或更佳，禿頭症除外)。

血液學、生化學及器官功能納入標準：藉由以下證實保留適宜骨髓：

- 在不使用造血生長因素下ANC>1,500個細胞/ μ l；及
- 血小板計數>100,000個細胞/ μ l；及
- 血紅蛋白>9 g/dL；允許輸血

藉由以下證實適宜之肝功能：

- 在機構之正常範圍內之血清總白蛋白
- 天冬胺酸胺基轉移酶(AST)及丙胺酸胺基轉移酶(ALT) $\leq 2.5 \times$

ULN(若肝轉移存在，則 $\leq 5 \times$ ULN係可接受)

藉由血清肌酸酐 $\leq 1.5 \times$ ULN及肌酸酐清除率 ≥ 40 mL/min證實之適宜之腎功能。使用Cockcroft-Gault公式，肌酸酐清除率之計算應使用實際體重(僅除了在應改用瘦體重之情況下，具有身體質量指數(BMI)>30 kg/m²之患者)：

血清肌酸酐 (mg/min)

$$\frac{(140 - \text{年齡}(\text{年})) \times (\text{體重}(\text{kg}))}{72 \times \text{血清肌酸酐}(\text{mg/dL})} \times \frac{1.73}{\text{體表積}(\text{m}^2)}$$

其中男性性別=1及女性性別為0.85。

ECG，無任何臨床顯著發現

從任何先前化學療法、手術、放射療法或其他抗腫瘤療法之效應中

恢復

要求參與該試驗之轉譯研究部分(除非受到當地法規禁止)及提供已存檔之腫瘤組織(若可用)

至少18歲

能夠理解並簽署知情同意書(或有能夠如此做的法定代表人)

患者必須滿足上文所列的所有納入標準且無以下排除標準：

一般排除標準

1)被研究者認為極有可能會干擾患者簽署知情同意書、合作及參與研究之能力或干擾該等結果之解讀之任何醫學或社會條件；

2)妊娠或母乳餵養；育齡女性必須在入選時間基於尿液或血清驗孕測試測試妊娠陰性。具生育潛力的男性及女性患者均必須同意在研究期間及在最後一次投與研究藥物後4個月使用高度有效之生育控制方法。

疾病特異性排除標準

1)利用伊立替康、拓樸替康或任何其他拓樸異構酶I抑制劑(包括研究性拓樸異構酶I抑制劑)進行之先前治療方案；

2)罹患大細胞神經內分泌癌之患者；

3)已接受過超過一種先前細胞毒性化學療法方案之患者；

4)超過一線之免疫療法(例如納武單抗、帕姆單抗、易普利單抗、阿特珠單抗、曲美目單抗及/或度伐魯單抗)。一線之免疫療法定義為下列：單藥療法或呈下列任一者形式提供之免疫治療劑組合：(i)在第一線設置中於免疫療法保持後與化學療法組合，(ii)在應答第一線化學療法後僅呈保持形式或(iii)在進展之後呈第二線治療形式提供之免疫療法；

5)具有免疫療法引起之結腸炎病史之患者；

6)除了上述1線之含鉑療法或免疫療法之外之任何先前系統性治療；

7)具有以下CNS轉移之患者：

i)在預防性及/或治療性腦神經放射(全腦軀體立體定位放射)後已發展出新穎或進行性腦轉移之患者。

ii)具有症狀性CNS轉移之患者(接受腦神經放射療法之具有腦轉移之患者在腦神經放射療法之後神經學症狀無症狀 ≥ 2 週且CNS轉移之治療無皮質類固醇情況下入選。具有無症狀性腦轉移之患者適合直接入選該研究)。

iii)具有癌性腦膜炎之患者；

8)在接受伊立替康微脂體注射液之第一劑次給藥之前至少1週不可停止使用強CYP3A4或UGT1A1抑制劑或至少2週不可停止使用強CYP3A4誘導劑；

9)存在另一活性惡性疾病；或

10)在該研究之第一給藥安排日之前4週內或小於研究性藥劑之小於至少5個半衰期之時間間隔內投與之研究性療法，視何者較少。

血液學、生化學及器官功能排除標準

1)在納入之前少於6個月，重度動脈性血栓栓塞事件(例如心肌梗塞、不穩定的心絞痛、中風)；2)NYHA III類或IV類充血性心臟衰竭、室性心律失常或不可控制之血壓；3)活性感染(例如急性細菌感染、結核病、活性肝炎B或活性HIV)，依研究者意見可能損及患者在試驗中之參與或影響研究結果；4)已知之對伊立替康微脂體注射液任何組分、其他微脂體產物或拓樸替康之過敏反應；或臨床上顯著胃腸異常，包括肝臟異常、出血、發炎、阻塞或腹瀉 > 1 級。

研究時間

希望將治療患者直到疾病進展或不可接受之毒性。在治療之停用之後，患者將回到研究點以進行30天追蹤訪問。在該訪問之後，患者將通過手機繼續追蹤其整體存活狀態或每月一次到研究點訪問直到死亡或研究結束，視何者先發生。

將患者分配至治療組之方法

部分1a：

在已完成所有篩選評估及已完成首次患者自述結果評估之後，入選患者將進入部分1a。

部分1b：

部分1b將在部分1a之劑量選擇之後開始。

在已完成所有篩選評估及已完成首次患者自述結果評估之後，將使用電腦化互動網絡反應系統(IWRS)以1:1比使入選患者隨機分組至以下治療臂中之一者：部分1b之隨機分組將使用說明部分2分層因素之最小程序(McEntegart，2003)。

臂1a(實驗臂)：伊立替康微脂體注射液

臂1b(對照臂)：IV拓樸替康

隨機分組必需在所計劃給藥的7天內進行。

部分2：

部分2將在通過停止標準後及基於贊助者經與學術指導委員會磋商之決策基礎上開始。

在已完成所有篩選評估及已完成首次患者自述結果評估之後，將使用電腦化互動網絡反應系統(IWRS)以1:1比使入選患者隨機分組至以下治

療臂中之一者：

臂2a(實驗臂)：伊立替康微脂體注射液

臂2b(對照臂)：IV拓樸替康

隨機分組必需在所計劃給藥的7天內進行。隨機分組將基於以下預後因素分層：

- 地區(北美對亞洲對其他)
- 鉑敏感性(敏感性對抗性)
- 於診斷時之疾病階段(局限期對廣泛期)
- 身體功能狀態(ECOG 0對1)
- 先前免疫療法(是對否)

抗鉑患者定義為罹患在第一線含鉑療法期間或在其完成90天內進展之疾病之患者。鉑敏感性患者定義為具有在完成第一線含鉑療法90天後進展之疾病之患者。

伊立替康微脂體注射液之投與

部分1a：

伊立替康微脂體注射液將以70 mg/m²之劑量(強度以伊立替康游離鹼表示；約等於80 mg/m²之無水鹽)在6-週週期中每2週歷時90分鐘IV投與。70 mg/m²劑量應被認為耐受及探討90 mg/m²，伊立替康微脂體注射液應以90 mg/m²(強度以伊立替康游離鹼表示；約等於100 mg/m²之無水鹽)在6-週週期中每2週歷時90分鐘IV投與。

部分1b&部分2：

伊立替康微脂體注射液將以90 mg/m²之劑量(強度以伊立替康游離鹼表示；約等於100 mg/m²無水鹽)投與：IV，歷時90分鐘，每2週，6-週週

期(除非在部分1中被認為不可接受)。

在投與之前，適宜劑量之伊立替康微脂體注射液必須在5%葡萄糖注射液(D5W)或0.9%氯化鈉注射液中稀釋至500 mL之最終體積。應注意不要使用除了D5W或0.9%氯化鈉之外的任何稀釋劑。

UGT1A1*28監視

將對所有患者收集UGT1A1*28基因型及集中評估。將結果提供至研究點及贊助者。亦將要求研究點包括源自UGT1A1*28基因分型之基於SAE報告形式之結果。

經伊立替康微脂體注射液治療之所有患者(不論UGT1A1*28基因型之結果)將以相同起始劑量之伊立替康微脂體注射液治療及將遵循相同劑量減少規則。在研究期間患者之定期安全性監視中，此將由贊助方醫學監察者及由DMC(在部分2中)實施，將UGT1A1*28同型接合患者之安全性及PK與就UGT1A1*28而言非同型接合之彼等患者進行比較以確定就UGT1A1*28而言同型接合之患者是否需要任何不同給藥策略(諸如伊立替康微脂體注射液之較低起始劑量及/或不同劑量減小)。首次安全性DMC會議將在第30位患者完成一次治療週期或停用治療之後進行，視何者先發生。預期以拓樸替康治療之患者中UGT1A1*28與安全性間無關聯性。

研究治療

伊立替康微脂體注射液：

部分1a：(安全性論述)

伊立替康微脂體注射液70 mg/m²(強度以伊立替康游離鹼表示；約等於80 mg/m²之無水鹽)，在6週週期中每2週歷時90分鐘IV投與)或伊立替康微脂體注射液90 mg/m²(強度以伊立替康游離鹼表示；約等於100

mg/m²之無水鹽)，在6週週期中每2週歷時90分鐘IV投與。

部分1b及部分2：

臂1a及2a(實驗臂)：

伊立替康微脂體注射液90 mg/m²(強度以伊立替康游離鹼表示；約等於100 mg/m²之無水鹽)：在6週週期中每2週歷時90分鐘IV投與(除非在部分1中被認為不可接受)。

臂1b及2b(對照臂)：

拓樸替康1.5 mg/m²：在6週週期中每3週每天連續5天歷時30分鐘IV投與。

伊立替康微脂體注射液：

部分1a、部分1b臂1a及部分2臂2a：

支持性照護措施應遵循概述於ONIVYDE®處方資訊中之指導。出於毒性，允許伊立替康微脂體注射液之至多兩次劑量減少。基於研究者判斷，允許使用預防性G-CSF(基於研究者偏好，長效及短效生長因子皆係可接受)與第二或以後的劑量之伊立替康微脂體注射液。

拓樸替康：

部分1b臂1b及部分2臂2b(IV拓樸替康)

拓樸替康之所欲劑量為1.5 mg/m²，每3週連續5天IV投與。劑量、投藥及劑量減少應遵循概述於拓樸替康IV處方資訊中之指導。

隨機分組至拓樸替康治療之患者係在最後一次給藥(基於研究者偏好，短效及長效生長因子皆係可接受)之後24小時開始之所有週期中應視為用於預防性G-CSF。基於毒性，每位患者允許至多兩次減小拓樸替康劑量。允許劑量延遲以可從治療相關毒性恢復。針對處在高感染性併發症風險之患者推薦預防性抗生素。

研究性產品：

伊立替康微脂體注射液(亦稱為nal-IRI、聚乙二醇化微脂體三水合鹽酸伊立替康、MM-398、PEP02、BAX2398及ONIVYDE®)為無菌的白色至淡黃色之不透光等滲微脂體分散液。每10 mL單劑量小瓶裝納濃度為4.3 mg/mL之43 mg伊立替康游離鹼。該微脂體為直徑約110 nm之單層脂質雙層囊泡，其囊封含有呈如蔗糖八硫酸酯鹽之膠凝或沉澱狀態之伊立替康之水性空間。其應呈裝納4.3 mg/mL濃度之43 mg伊立替康游離鹼之無菌單次使用小瓶形式提供。伊立替康微脂體必須冷凍儲存(2至8℃，36至46°F)，且保護免遭光影響。不要冷凍。

部分1a

若6位患者之群組中具有DLT之患者人數不超過1，則某一劑量將決定可接受用於繼續進入部分1b。基於該規則，在劑量隨真實DLT概率比變化下繼續進入部分1b之概率顯示於表6中。

表6

不可接受之毒性之真實比	會進行隨機分組之概率
0.05	0.97
0.10	0.89
0.15	0.77
0.20	0.65
0.25	0.53
0.30	0.42
0.35	0.32
0.40	0.23

部分 1b

部分 1b之目的係在隨機分組配置中提供安全性及效力數據之試驗樣本。基於實際目的來選擇部分 1b之樣本尺寸以實現在觀察到伊立替康微脂體注射液在就效益/風險方面實質上不如拓樸替康之情況下縮短研究。

基於在12週時所觀察到PFS比率之效力規則係在該方案中依形式停止規則實施，而亦將考慮其他數據及亦可決定不繼續進入部分 2。下文描述形式停止規則(在部分 1b中提供研究設計)之操作特徵。

使用二項分佈進行粗略估計及假設對照組中12週時無疾病進展之患者的真實比例為0.55，研究將被停止之概率(隨伊立替康微脂體注射液臂之真實比變化)顯示於表 7 中。

表 7

12週時之伊立替康微脂體注射液PFS比	相對對照組之絕對Δ	概率停止給定規則
0.75	0.20	0.002
0.70	0.15	0.011
0.65	0.10	0.038
0.60	0.05	0.101
0.55	0	0.211
0.50	-0.05	0.363
0.45	-0.10	0.536
0.40	-0.15	0.698
0.35	-0.20	0.827

當已對部分 1b中之所有患者完成腫瘤評估時，將藉由對數秩測試進行PFS之最終治療比較。若假設設限率為10%，則預期45例事件將已在最終分析時發生。若PFS風險比為0.64(例如伊立替康微脂體注射液之中位數

PFS從3.5個月延伸至5.5個月)，則該分析將具有約75%能力來檢測與單尾0.20級檢驗間之治療差異。

部分2

主要終點為總存活期(OS)。

總共420位患者將依1:1比隨機分組至兩個治療臂。追蹤直到跨這兩個治療臂觀測到至少333例OS事件，使用分層對數秩測試(依地區(北美對亞洲對其他)及鉑敏感性(敏感性對抗性)分層)及0.025之整體1-側顯著性水平(經調整以用於期中分析)，提供至少85%能力來檢測 $HR \leq 0.714$ 之真實風險比(mOS：7.5對10.5個月)。

假設入選歷時25個月，每月增加至21位患者及跨兩個治療臂之追蹤失敗率為5%，預期主要分析之時間安排在39個月。

當在治療意向(ITT)群體中已觀測到所計劃OS事件最終數量的約30%(例如，333例OS事件中有100例)時，將實施針對無用性之期中分析。如果該研究繼續進行，當已發生約210例OS事件(整個研究群體所計劃OS事件之63%及預期事件之50%)時，將進行第二期中分析以評估無用性及效力。

綜述：

類別變數將藉由頻率分佈(患者的人數及百分比)概述及連續變數將藉由描述性統計學(平均值、標準偏差、中位數、最小值、最大值)概述。

將使用如部分2中之相同結果測量描述性報告部分1中nal-IRI之效力及安全性。此外，將詳細描述發生於該研究之部分1中之不良事件。

入選且以部分1中之研究藥物治療之患者將包括部分1安全性群體。將描述性地呈現此等患者之安全性及效力。

部分2中隨機分組之患者將包括治療意向(ITT)群體。該群體將係以比較方式評估來評估實驗臂之效力之群體。在效力之ITT分析中，每位患者將被認為係依隨機治療分配。接受任何研究藥物之任何部分之患者將界定部分2安全性群體。

就分層分析而言，分層因素將係地區(北美、亞洲、其他)及鉑敏感性(敏感性、抗性)之隨機分層因素。分層因素之分類將係依隨機分組。

主要效力分析(部分2)：

OS定義為自隨機分組之日起至死亡之日的月數。主要分析之時未觀察到死亡之患者將具有設限OS(根據最後活著記錄日期)。

該主要分析將使用比較兩個治療臂間OS差異(1-側顯著性水平在0.025)之分層對數秩測試進行。分層因素將包括隨機分組分層因素及分類將根據隨機分組。卡普蘭-邁爾(Kaplan-Meier)法將用於估計中位數OS(具有95%置信區間)及以圖形方式呈現OS時間。分層考克斯(Cox)比例風險模型將用於估計風險比及其對應之95%置信區間。針對OS之敏感性分析將述於統計分析計劃(SAP)中。

關鍵次要分析(部分2)：

關鍵次要終點為PFS、ORR、呼吸困難、咳嗽及疲勞症狀改良之患者的比例。

將不超過一次測試關鍵次要終點。若OS之主要終點在中期時具統計學顯著性，則會在中期時測試次要終點之測試。若發現OS在該分析下具統計學顯著性，則將依最終OS分析測試其他次要終點。關鍵次要終點之假設性測試將依逐步階層方法(Glimm, E等人，Statistics in Medicine 2010 29:219-228)進行。

用於PFS之比較的標稱水平將取決於試驗是否在中期時或在所計劃最後的分析時進行及將併入類似於用於OS之 α -消耗函數之 α -消耗函數。若OS及PFS均具顯著性，則ORR及EORTC-QLQ症狀將在1-側0.025層級(基於消耗函數調整之標稱 α ，如針對PFS所述)下進行測試，且各p-值係使用Benjamini-Hochberg校正(Benjamini & Hochberg, J. Royal Statistical Soc.B 2005 57, 289-300)調整以進行4次所計劃比較之單側 α 層級測試。使用SAS PROC MULTTEST與FDR選項或等效演算法，將報告經調整之p-值。統計學上非顯著之任何參數將視為具描述性及探索性。

無疾病進展存活期：

無疾病進展存活期係自隨機分組至使用RECIST v1.1首次記錄的客觀疾病進展(PD)或因任何原因引起之死亡之時間，視何者先發生。PFS之確定將係每一次研究者評估。若既沒有觀測到死亡也沒有觀測到疾病進展，則將數據設限於最後觀測腫瘤評估日。隨機分組時未有效腫瘤反應評估之患者將設限於隨機分組之日。在備有文件證明的PD之前開始新穎抗腫瘤治療之患者將設限於在開始新穎治療之前的最後一次所觀測到腫瘤評估之日。在不可接受之長時間間隔(即，2次或更多次錯過或中間的所計劃評估)之後具有備有文件證明的PD或死亡之患者將設限於在疾病進展或死亡之前的最後一次所觀測到非-PD腫瘤評估之日。

將使用分層對數秩測試評估治療間之PFS差異。卡普蘭-邁爾方法將用於估計中位數PFS(具有95%置信區間)及以圖形方式呈現PFS時間。分層考克斯比例風險模型將用於估計PFS風險比及其對應之95%置信區間。

將使用分層對數秩測試(依地區及鉑敏感性分層)評估治療間之PFS差異。卡普蘭-邁爾法將用於估計中位數PFS(具有95%置信區間)及以圖形方

式呈現PFS時間。分層考克斯比例風險模型將用於估計PFS風險比及其對應之95%置信區間。PFS之敏感性分析將述於SAP中。

客觀反應：

客觀反應率(ORR)為依RECIST v1.1指導達成部分反應或完全反應之患者的比例。將計算得ORR之估值及其95% CI。將使用科克倫-曼特爾-亨塞(Cochran-Mantel-Haenszel)法(依地區及鉑敏感性分層)來比較治療組間之ORR差異。

肺癌症狀改良之患者的比例：

該次要分析會考慮咳嗽、呼吸困難及疲勞之患者自述EORTC-QLQ-LC13症狀量表，因為該等量表最為清楚地被視為係疾病相關且係可就具有改良之患者的比例方面之治療影響加以評估。將依探索性分析法評估其餘EORTC-QLQ症狀範疇。

症狀改良定義為達成及6-週維持低於基線至少10個百分點的標度(在轉化至0-100標度之後)之症狀子標度得分。反應分類將藉由治療組製表及統計分析將會比較所給症狀反應者之比例。

就各種症狀而言，具有改良之患者的比例將藉由治療組以95%置信區間基於常態逼近進行製表。具有症狀改良之患者的比例差異將隨對應之95%置信區間呈現。將使用科克倫-曼特爾-亨塞法，依地區及鉑敏感性分層，比較治療方案間具有症狀改良之患者的比例。

安全性分析：

將使用安全性群體(定義為所有患者接受任何研究藥物)進行安全性分析法(不良事件及實驗室分析法)。治療分配將係根據所接受的實際治療。將使用最新版MedDRA辭典對不良事件編碼。嚴重度將依第4.03版NCI CTCAE分級。

治療突發不良事件(TEAE)定義為從首次研究藥物暴露之日至研究藥物暴露最後一天之後30天所報告的任何不良事件。患者之頻率及百分比將針對以下加以概述：任何等級之TEAE，第3等級或更高等級之TEAE、與研究藥物有關之TEAE、嚴重TEAE、導致劑量調整之TEAE及導致研究藥物停用之TEAE。不良事件將藉由系統器官類別(System Organ Class)及較佳術語概述。所有不良事件數據將由患者列出。

實驗室數據將依參數類型概述。在適用的情況下，將基於第4.03版NCI CTCAE標準指派針對於實驗室安全性參數之毒性分級。

QTcF分析法：

將在該研究之部分1中接受伊立替康微脂體注射液之患者中評估藉由伊立替康微脂體注射液治療延長QTcF之潛力。就初步QTcF延長分析而言，預測之QTcF變化將使用混合效應模型化從暴露量-QTcF關係獲得。敏感性分析法將藉由時間點評估及類別分析法實施。

EORTC-QLQ結果

EORTC-QLQ-C30問卷之分析將依EORTC指導(Fayers, 2001)進行。EORTC QLQ-C30及QLQ-LC13之子量表將基於EORTC評分手冊進行評分。評分將經過標準化以使對EORTC QLQ-C30或QLQ-LC13之較高評分將代表較高(「更好」)水平之功能及/或較高(「更差」)水平之症狀。

具有症狀改良之患者的比例之分析法述於關鍵次要分析(Key Secondary Analysis)(部分11.5.2.3)中。

各QLQ-C30及QLQ-LC13子量表將報告就具有症狀改良之患者的比例而言之治療組之頻率表。其他EORTC-QLQ分析法之細節將提供於統計分析計劃(Statistical Analysis Plan)中。

將報告初始標準化子量表評分及經時自基線之變化。將描述性地比較治療組間之平均評分變化及可經由縱向模型化(即，協方差分析及重複

測量模型化)研究

EQ-5D-5L：

將報告初始評分及經時自基線之變化。將描述性地比較治療組間之平均評分變化且經由縱向模型化(即，協方差分析及重複測量模型化)研究。

至CNS進展之時間：

其定義為從隨機分組至藉由RANO-BM工作組(Lin等人，Lancet Oncology 2015)定義之CNS進展之發展之時間。至CNS進展之時間將藉由Kaplan-Meier法描述及將使用分層對數秩測試比較治療。

藥物動力學(PK)及藥效動力學(PD)分析：

將使用非線性混合效應模型化自濃度樣本定量總伊立替康、SN-38及拓樸替康之血漿藥物動力學(PK)。初始PK分析將使用經驗貝葉斯(Bayesian)估算，然而，將會進行其他協方差分析以評估對SCLC具特異性之替代基線因素。所得PK估值將用於評估PK與PD間的關係(效力及安全性終點)。拓樸替康PK將用於提供其他數據以瞭解部分1b之結果，藉由將該研究中之分佈及PK與效力/安全性之關係與以往的值進行比較。

劑量調整

所有劑量調整應基於最糟糕的上述毒性。

表8：伊立替康微脂體注射液之所推薦劑量調整

毒性NCI CTCAE v4.03級別 ^b	產生	起始劑量	
		70 mg/m ²	90 mg/m ²
嗜中性球減少症、白血病或血小板減少症第3級或第4級 嗜中性球減少性發熱	第一次發生	50 mg/m ²	70 mg/m ²
	第二次發生	43 mg/m ²	50 mg/m ²
	第三次發生	停用治療	

● 不應開始新的治療週期直到絕對嗜中性粒細胞計數為 $\geq 1500/\text{mm}^3(1.5 \times 10^9/\text{L})$ ● 不應開始新的治療週期直到血小板計數為 $\geq 100,000/\text{mm}^3(100 \times 10^9/\text{L})$		
非血液學毒性：		
所有非血液學毒性(無力及厭食除外)：第3級或第4級	保持ONIVYDE。任何嚴重度之遲發型腹瀉之起始洛哌丁胺(loperamide)。靜脈內或皮下投與 0.25 至 1 mg 阿托品(atropine)(除非臨床上禁用)以用於任何嚴重度之早發型腹瀉。在恢復至<1級後，如下恢復ONIVYDE：	
	第一次發生	50 mg/m ² 70 mg/m ²
	第二次發生	43 mg/m ² 50 mg/m ²
	第三次發生	停用治療
● 不應開始新的治療週期直到血清化學參數恢復至≤ 1級。 ● 不應開始新的治療週期直到非血液學毒性恢復至≤ 1級。 ● 就≥ 3級噁心及嘔吐而言，只有在不管最佳止吐治療仍發生的情況下才減少劑量 ● 無力及3級厭食不需要任何劑量調整		
間質性肺病	第一次發生	停用治療
重度過敏性反應	第一次發生	停用治療

^a所述的任何劑量係基於伊立替康游離鹼計

^b美國國立癌症研究院通用不良事件術語標準，第4.03版

用於注射之拓樸替康

拓樸替康應僅在具有大於或等於1,500/mm³(1.5x10⁹/L)之基線嗜中性粒細胞計數及大於或等於100,000/mm³(100x10⁹/L)之血小板計數之患者中開始。

除非嗜中性粒細胞計數為≥1 x 10⁹/l，血小板計數為≥100 x 10⁹/l，及血紅蛋白含量為≥9 g/dl(若需要，則在輸血之後)，否則不應在隨後的週期中投與拓樸替康。應延遲治療以允許足夠的時間來恢復及在恢復之後，應根據下表9中之指導投與治療。

在以下毒性情況下進行拓樸替康劑量之減小：

- 第4級嗜中性白血球減少症(ANC<500/mm³或<0.5x10⁹/L)；
- 第4級血小板減少症(血小板計數<25,000/mm³或<0.5x10⁹/L)
- 第3級或第4級非血液學毒性，噁心及嘔吐之外。在噁心及嘔吐情況下，若第3級或第4級毒性不管醫學管理仍發生則應進行劑量之減小

劑量減小之決策應基於最糟糕的前述毒性。允許從劑量程度0移至劑量程度2。針對處在高感染性併發症風險之患者推薦預防性抗生素。

基於毒性，允許每位患者至多兩次拓樸替康劑量減小，如表9中所顯示。若需要第三次劑量減小以管理毒性，則應停用拓樸替康治療。

表9：所推薦的用於隨後的週期之拓樸替康劑量調整方案

劑量程度	劑量調整
0	1.5 mg/m ² IV 第1-5天
-1	1.25 mg/m ² IV 第1-5天
-2	1.0 mg/m ² IV 第1-5天

若肌酸酐清除率介於20與39 mL/min之間，則應將患者中之拓樸替康劑量減小至0.75 mg/m²/天，連續五天。

若證實間質性肺病之新的診斷，則應停用拓樸替康。

實例8：微脂體伊立替康之製備

微脂體伊立替康可以多步驟法進行製備。首先，將脂質溶解於經加熱之乙醇中。該等脂質可包括以3:2:0.015莫耳比組合之DSPC、膽固醇及MPEG-2000-DSPE。較佳地，微脂體可囊封蔗糖八硫酸伊立替康(SOS)，其囊封於由以3:2:0.015莫耳比組合之DSPC、膽固醇及MPEG-2000-DSPE組成之囊泡中。在可有效形成含有囊封於由經溶解脂質形成之囊泡中之經取代胺(呈銨形式)及聚陰離子之具恰當尺寸(例如80-120 nm)之基本上單層微脂體之條件下將所得乙醇-脂質溶液分散於含有經取代胺及聚陰離子之水性介質中。分散可例如藉由將脂質乙醇溶液與含有經取代之胺及聚陰離子之水溶液在超過脂質轉化溫度之溫度(例如，60-70℃)下混合，及在壓力下透過具有界定孔徑(例如50 nm、80 nm、100 nm或200 nm)之一或多個徑跡蝕刻(例如聚碳酸酯)膜過濾器擠出所得氫化脂質懸浮液(多層微脂體)。經取代之胺可為三乙胺(TEA)及聚陰離子可為以化學計量比(例如，TEA8SOS)組合之約0.4-0.5N濃度之蔗糖八硫酸酯(SOS)。然後，移除(例如，藉由凝膠-過濾、透析或超過濾)所有或實質上所有未包埋TEA或SOS，接著使微脂體與伊立替康在可有效允許伊立替康進入該微脂體之條件下接觸以與TEA交換而使TEA離開微脂體。該等條件可包括一或多個選自由以下組成之群的條件：添加滲透劑(例如，5%葡萄糖)至微脂體外部介質以平衡經包埋TEA-SOS溶液之滲透壓及/或防止加載、調整及/或選擇pH(例如至6.5)期間微脂體滲透破裂以減少加載步驟期間藥物及/或脂質降解，及增加溫度超過微脂體脂質之轉化溫度(例如，至60-70℃)以加速TEA與伊立替康之跨膜交換。藉由跨微脂體與TEA交換來加載伊立替康較

佳繼續直到所有或實質上所有TEA從微脂體移除，藉此消除其跨微脂體之濃度梯度。較佳地，伊立替康微脂體加載過程繼續直到伊立替康與八硫酸酯之克-當量比為至少0.9、至少0.95、0.98、0.99或1.0(或約0.9-1.0、0.95-1.0、0.98-1.0或0.99-1.0範圍)。較佳地，伊立替康微脂體加載過程繼續直到TEA為至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或更多TEA從微脂體內部移除。伊立替康可於微脂體中以約8:1莫耳比形成伊立替康八硫酸酯，諸如伊立替康及蔗糖八硫酸酯。接下來，使用例如凝膠(尺寸排除)層析、透析、離子交換或超過濾法，移除任何殘留額外微脂體伊立替康及TEA以獲得伊立替康微脂體。微脂體外部介質改由可注射之藥理學上可接受之流體(例如，緩衝等滲鹽水)替代。最終，將微脂體組合物滅菌(例如，藉由0.2-微米過濾)，分配至劑量小瓶中，標記並儲存(例如，在2-8°C下冷凍)直至使用。微脂體外部介質可在移除殘留的額外微脂體伊立替康及TEA之同時改由藥理學上可接受之流體替代。該組合物之額外微脂體pH可經調整或另外經選擇以提供所需儲存穩定性(例如，以在歷時180天在4°C下儲存期間減少微脂體內溶血-PC之形成)，例如藉由製備約6.5-8.0 pH或其間的任何適宜pH值(包括，例如，7.0-8.0、及7.25)之組合物。具有額外微脂體pH值、伊立替康游離鹼濃度(mg/mL)及各種濃度之蔗糖八硫酸酯之伊立替康微脂體可依本文所述所詳細提供進行製備。

分別稱出對應於3:2:0.015莫耳比(例如1264 mg/412.5 mg/22.44 mg)的量之DSPC、膽固醇(Chol)及PEG-DSPE。將脂質溶解於氯仿/甲醇(4/1 v/v)中，徹底混合，並分為4個等分試樣(A-D)。使用旋轉蒸發器在60°C將各樣本蒸發至乾燥。藉由在室溫置於真空(180微托)下12小時自脂質移除殘餘氯仿。在60°C將經乾燥之脂質溶解於乙醇中，且添加適宜濃度之經預

加熱的TEA8SOS以使最終醇含量為10%(v/v)。脂質濃度為75 mM。脂質分散液在約65°C使用Lipex熱桶擠出機(Northern Lipids, Canada)經過2個堆疊之0.1 μm 聚碳酸酯膜(Nucleopore)擠出10次，以產生具有95-115 nm之典型平均粒徑(藉由準彈性光散射測定)之脂質體。視需要用1 N NaOH將擠出微脂體之pH調整至pH 6.5。藉由離子交換層析及尺寸排除層析之組合來純化該等微脂體。首先，用1 N NaOH處理Dowex™ IRA 910樹脂，接著用去離子水洗3次，且然後接著用3 N HCl洗3次，之後用水洗多次。使脂質體穿過所製得的樹脂，且藉由使用流式細胞電導計(Pharmacia, Upsalla, Sweden)測定洗脫溶離份之導電率。若導電率小於15 $\mu\text{S}/\text{cm}$ ，則認為該等溶離份可接受用於進一步純化。接著將脂質體洗脫物施加至以去離子水平衡之Sephadex G-75(Pharmacia)管柱，且測定所收集脂質體溶離份之導電率(通常小於1 $\mu\text{S}/\text{cm}$)。藉由添加40%葡萄糖溶液至5%(w/w)之最終濃度，且自原液(0.5 M, pH 6.5)添加緩衝劑(Hepes)至10 mM之最終濃度，來達成跨膜等滲壓。

考慮到自各批次分析憑證獲得之水含量及雜質含量，藉由將伊立替康•HCl三水合物粉末溶解於去離子水中形成15 mg/mL無水伊立替康-HCl來製備伊立替康之原液。藥物加載係藉由添加500 g/mol微脂體磷脂之伊立替康且在熱水浴中加熱至 $60 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 30分鐘來起始。該等溶液自水浴移除時藉由浸入冰冷水中而快速冷卻。額外脂質體藥物係藉由尺寸排除層析使用以Hepes緩衝鹽水(10 mM Hepes, 145 mM NaCl, pH 6.5)平衡並洗脫之Sephadex G75管柱移除。該等樣品係藉由HPLC分析伊立替康且藉由Bartlett法(參見磷酸酯之測定)分析磷酸酯。就儲存而言，將該等樣品分成4 mL等分試樣，且使用1 N HCl或1 N NaOH調整pH如結果中所示，在無

菌條件下無菌過濾，繼而填充至無菌透明玻璃小瓶中，其在氬下用Teflon®襯裡螺紋蓋密封並置於4°C之恆溫控制冰箱中。在限定的時間點，自各樣品移取一等分試樣並測試外觀、尺寸、藥物/脂質比、及藥物及脂質化學穩定性。微脂體尺寸係以經稀釋之樣品藉由使用Coulter奈米粒度儀(Coulter Nano-Sizer)在90°角下動態光散射測定，並以平均值±標準偏差(nm)(藉由累積法獲得)表示。

實例9：ONIVYDE (MM-398)微脂體伊立替康

本文所述之儲存穩定之微脂體伊立替康之一個較佳實例為將以ONIVYDE(伊立替康微脂體注射液)出售之產品。ONIVYDE為經三水合鹽酸伊立替康調配成微脂體分散液之拓撲異構酶抑制劑，其適合靜脈內使用。ONIVYDE指示在疾病進展之後依基於吉西他濱(gemcitabine)之療法治療胰臟之轉移性腺癌。

ONIVYDE為具有約7.25之pH之儲存穩定之微脂體。ONIVYDE產品包含囊封於微脂體中之伊立替康硫糖酯，其係自三水合鹽酸伊立替康起始物質獲得。伊立替康之化學名稱為(S)-4,11-二乙基-3,4,12,14-四氫-4-羥基-3,14-二側氧基1H-吡喃[3',4':6,7]-吡嗪[1,2-b]喹啉-9-基-[1,4'二哌啶]-1'-羧酸酯。ONIVYDE之劑量可基於相等量的用於製備伊立替康微脂體之三水合鹽酸伊立替康起始物質或基於該量的含於微脂體中之伊立替康加以計算。每克三水合鹽酸伊立替康有約866 mg伊立替康。例如，基於三水合鹽酸伊立替康起始物質的量計80 mg之ONIVYDE劑量實際上包含約 $0.866 \times (80 \text{ mg})$ 之含在最終產品中之伊立替康游離鹼(即，基於鹽酸伊立替康起始物質的重量計之80 mg/m²劑量之ONIVYDE等效於約70 mg/m²之含在最終產品中之伊立替康游離鹼)。ONIVYDE為無菌白色至淡黃色不透光

等滲微脂體分散液。每10 mL單劑量小瓶裝納4.3 mg/mL濃度之43 mg伊立替康游離鹼。微脂體為直徑約110 nm的單層脂質雙層囊泡，其囊封含有呈如蔗糖八硫酸酯鹽之膠凝或沉澱狀態之伊立替康之水性空間。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甲氧基封端之聚乙二醇(MW 2000)-二硬脂醯基磷脂醯基乙醇胺(MPEG-2000-DSPE)組成。每mL中亦包含4.05 mg/mL作為緩衝劑之2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸(HEPES)及8.42 mg/mL作為等滲試劑之氯化鈉。每一ONIVYDE小瓶裝納呈白色至淡黃色不透光微脂體分散液之43 mg/10 mL伊立替康游離鹼於單劑量小瓶中。

在一個實例中，ONIVYDE單位劑型為包含提供總量約90 mg/m²伊立替康游離鹼之囊封伊立替康之微脂體之量或等效於100 mg/m²三水合鹽酸伊立替康之伊立替康之量之醫藥組合物。單位劑型可為藉由將濃度約4.3 mg伊立替康游離鹼/mL可注射流體之單位劑型(例如，小瓶)稀釋成總體積約500 mL獲得之靜脈內調配物。ONIVYDE係藉由如下稀釋來自小瓶之等滲微脂體分散液製備以進行投與：取計算體積之來自小瓶之ONIVYDE。將ONIVYDE稀釋於500 mL 5%葡萄糖注射液、USP或0.9%氯化鈉注射液、USP中及藉由輕輕倒轉將經稀釋溶液混合；保護經稀釋之溶液免受光影響及當在室溫儲存時在製備4小時內或當在冷凍條件[2°C至8°C (36°F至46°F)]下儲存時在製備24小時內投與經稀釋之溶液。

實例10：與患者衍生之異種移植(PDX)模型(CRC、SCLC及胰臟)比較，在SCLC細胞系衍生之異種移植(CDX)模型(NCI-H1048、DMS-114、H841)中評估Nal-IRI遞送伊立替康及SN-38至腫瘤之能力。將伊立替康微脂體注射液經靜脈內投與具有異種移植腫瘤之小鼠。在投與後24小

時，殺死小鼠並獲得腫瘤。藉由高效液相層析(HPLC)測定腫瘤中之伊立替康及SN-38。將數據標準化至每份腫瘤重量之注射劑量。圖7A顯示增加之腫瘤SN-38含量與增加之腫瘤沉積有關，藉由SCLC小鼠異種移植模型(H841、H1048及DMS-53)中投與後24小時之腫瘤CPT-11評估。圖7B顯示CRC、SCLC及胰臟PDX腫瘤中之羧酸酯酶(CES)活性，顯示SCLC PDX腫瘤具有與伊立替康具活性之其他適應症相當之CES活性。在SCLC細胞系(DMS114、NCI-H1048)中，SN-38之治療使細胞存活率減小>90%。如圖7C(就NCI-H1048細胞)中所顯示，在1-10 nM之間觀察到有效細胞生長抑制作用，且在長達88小時之時間過程，細胞殺死隨暴露時間之增加而增加。細胞殺死開始發生之SN-38濃度範圍(其與在投與伊立替康微脂體注射液後72小時自具有各種實體腫瘤患者取得之腫瘤生檢測得之SN-38的量一致(範圍：3 - 163 nM；Ramanathan等人，Eur.J. Cancer，2014年11月；50:87))與時間依賴性SN-38生長抑制曲線(以虛線內的區域顯示)重疊。在DMS-114細胞中觀測到相似的效應。SN-38該等在細胞系中之細胞生長抑制動力學係使用IncuCyte® ZOOM系統測定。圖7D為顯示細胞敏感性的圖；Topo1抑制劑之細胞毒性隨著暴露而增加。圖7E為顯示拓撲替康投與嚴重地受到毒性限制，因此相較於Onivyde介導之長時間SN-38暴露限制topo1之持續抑制作用之圖。

實例11.用於評估罹患小細胞肺癌之患者中伊立替康微脂體注射液(nal-IRI，MM-398)之臨床前支持

在DMS-53及NCI-H1048異種移植模型中評估作為單藥療法之nal-IRI之抗腫瘤活性。將細胞經皮下植入NOD-SCID小鼠之右脇中；當腫瘤已達到約280 mm³時開始治療。Nal-IRI係以16 mg/kg鹽，q1w投與，此等效於

所提出的90 mg/m²游離鹼之臨床劑量，q2w。每7天第1-2天以0.83 mg/kg/週投與拓樸替康，此接近1.5 mg/m²之臨床劑量強度(每21天，第1-5天)。在注射後24小時，使用以往確認的高效液相層析法，測定nal-IRI及非微脂體伊立替康之腫瘤代謝物含量。DMS-53中單藥療法治療之結果顯示於圖8A中及NCI-H1048中之結果顯示於圖8B中。在圖8A及8B中，垂直虛線指示給藥天數及反應率係基於自基線之腫瘤體積變化來確定：CR：腫瘤體積變化(TV) < -95%；PR：-95% ≤ TV變化 < -30%；SD：-30% ≤ TV變化 < 30%；PD：TV變化 ≥ 30%。基於腫瘤生長動力學及總存活期，Nal-IRI顯示明顯大於拓樸替康之抗腫瘤活性。另外，相較於7隻經拓樸替康處理之小鼠中0隻，經nal-IRI處理之NCI-H1048模型中7隻小鼠中7隻在4個治療週期後經歷完全腫瘤消退及在最後一次給藥後維持至少50天。

SCLC模型中羧酸酯酶活性及對SN-38敏感性與已證實nal-IRI或伊立替康HCl臨床上有效之適應症(例如胰臟癌、結腸直腸癌)中羧酸酯酶活性及對SN-38敏感性相當。與其他腫瘤類型相比，發現Nal-IRI於SCLC腫瘤中遞送伊立替康至腫瘤之程度相似或更大。nal-IRI (16 mg/kg鹽)之腫瘤伊立替康及SN-38含量分別係比非微脂體伊立替康(30 mg/kg鹽)高12至57倍及5至20倍。相較於具有有限腫瘤生長控制之拓樸替康，Nal-IRI證實在SCLC之兩種異種移植模型中在臨床相關劑量程度下之抗腫瘤活性，及導致在4個治療週期後完全或部分反應。

MM-398(Onivyde)在SCLC之H841大鼠原位異種移植模型中之抗腫瘤活性顯示於圖8C中，圖8C為顯示接種後經對照、Onivyde(30或50 mg/kg鹽)、伊立替康(25 mg/kg)或拓樸替康(4 mg/kg)處理數天之大鼠之存活百分比的圖。經30及50 mg/kg之Onivyde處理之大鼠顯示比經對照、

伊立替康或拓撲替康處理之大鼠更長的存活時間。在多種SCLC異種移植模型中，MM-398具有抗腫瘤活性。在臨床相關劑量(16 mg/kg/wk MM-398、0.8 mg/kg/wk拓撲替康)下，MM-398具有比拓撲替康更大的抗腫瘤活性及延長之存活期。

該等研究證實在SCLC臨床前模型中在臨床相關劑量下，nal-IRI比拓撲替康更具活性，及因此支持在先前鉑基療法時已進展之罹患SCLC之患者中所提出的nal-IRI對拓撲替康之隨機化3期試驗。

實例12

在具有SCLC腫瘤之異種移植模型DMS-53及NCI-H1048中將nal-IRI之腫瘤代謝產物含量與非微脂體伊立替康進行比較(圖9A及9B)。基於體表面積給藥及按體重調整，小鼠中nal-IRI及非微脂體伊立替康HCl之臨床相關劑量分別為約16 mg/kg(鹽)及30 mg/kg(鹽)。以16 mg/kg鹽(q1w)給藥之Nal-IRI等效於所提出的90 mg/m²游離鹼之臨床劑量，q2w。以30 mg/kg，q1w投與之伊立替康HCl接近300 mg/m²之臨床劑量強度(q3w)，此導致在第二線SCLC患者中與拓撲替康(當前照護標準)相似的效力(Zhao ML、Bi Q、Ren HX、Tian Q、Bao ML.Clinical observation of irinotecan or topotecan as second-line chemotherapy on treating 43 patients with small-cell lung cancer.Chin Oncol.2011；21:156–158)。

使用高效液相層析法，在注射(靜脈內，藉由尾部靜脈)後24小時測定CPT-11(圖9A)及活性代謝產物SN-38(圖9B)之腫瘤含量。在兩種SCLC模型中，nal-IRI遞送伊立替康至腫瘤之程度比非微脂體伊立替康HCl更大。nal-IRI (16 mg/kg鹽)之腫瘤CPT-11及SN-38含量分別係比非微脂體伊立替康(30 mg/kg鹽)高12至57倍及5至20倍。藉由nal-IRI所遞送之腫瘤CPT-

11及SN-38之增加係歸因於由於微脂體囊封所致之循環之延長及微脂體-伊立替康在腫瘤中之局部活化(PMID 25273092:Preclinical activity of nanoliposomal irinotecan is governed by tumor deposition and intratumor prodrug conversion.Kalra AV1、Kim J1、Klinz SG1、Paz N1、Cain J1、Drummond DC1、Nielsen UB1、Fitzgerald JB)

實例13：伊立替康及SN-38於活體內之伊立替康微脂體注射液介導之腫瘤遞送

相較於其他腫瘤類型之CDX及患者衍生之異種移植(PDX)模型，在SCLC細胞系衍生之異種移植(CDX)模型(NCI-H1048、DMS-114、H841)中評估MM-398遞送伊立替康及SN-38至腫瘤之能力。伊立替康微脂體注射液係經靜脈內投與至具有異種移植腫瘤之小鼠。在投與後24小鼠，殺死小鼠及獲取腫瘤。藉由高效液相層析(HPLC)測定腫瘤中之伊立替康及SN-38。將數據標準化至每份腫瘤重量之注射劑量。如圖19中所顯示，自SCLC細胞系衍生之腫瘤具有相比其他腫瘤類型類似或更高程度之伊立替康微脂體注射液沉積，藉由伊立替康含量評估。另外，SN-38含量之分析指示增加之伊立替康遞送與增加之SN-38含量有關。該等發現係與所提出的微脂體沉積機制及腫瘤內伊立替康至SN-38之局部轉化一致。

實例14：在第二線SCLC之臨床前模型中，伊立替康微脂體注射液、非微脂體伊立替康及拓樸替康之抗腫瘤活性

Nal-IRI係經設計以用於相對非微脂體伊立替康延長之循環及利用滲漏腫瘤管系統以增進藥物至腫瘤之遞送。於腫瘤沉積之後，吞噬細胞吸收nal-IRI，接著伊立替康釋放出來且在腫瘤中轉化至其活性代謝產物SN-38。假設延長之SN-38遞送對拓樸異構酶1(TOP1)之持續抑制作用實現相

比傳統TOP1抑制劑優異之抗腫瘤活性。拓撲替康(TOP1抑制劑)目前係小細胞肺癌(SCLC)之第二線治療之標準照護。

如下文所述，以卡鉑加上依託泊苷(SCLC之第一線方案)處理具有NCI-H1048 SCLC腫瘤之小鼠。一旦腫瘤逃避卡鉑加上依託泊苷之生長控制，則立刻將小鼠隨機分組以繼續卡鉑加上依託泊苷之治療或切換至伊立替康微脂體注射液、非微脂體伊立替康或拓撲替康中任一者之第二線治療。

每週用30 mg/kg卡鉑加上25 mg/kg依託泊苷之組合處理具有NCIH1048 SCLC異種移植腫瘤之NOD/SCID小鼠。當腫瘤達到約1200 mm³時，將小鼠隨機分組以每週接受拓撲替康(1.66 mg/kg/wk，在第1天及第2天以等份IP投與)、非微脂體伊立替康(33 mg/kg/wk，在第1天IV投與)、伊立替康微脂體注射液(16 mg/kg/wk，在第1天IV投與)之治療，繼續卡鉑加上依託泊苷或媒劑對照之治療。垂直虛線指示每週給藥之開始。伊立替康微脂體注射液劑量係基於伊立替康HCl表示。在腫瘤在卡鉑加上依託泊苷之第一線治療之時進展之後，伊立替康微脂體注射液展示相較於依託泊苷及伊立替(分別就拓撲替康及伊立替康而言，在第70天， $p=0.0002$ 及在第84天， $p=0.0002$)明顯的抗腫瘤活性。在經卡鉑加上依託泊苷治療之SCLC腫瘤中：Nal-IRI保留活性且傾向於完全反應；非微脂體伊立替康治療具活性，但在第3個週期之後，一些腫瘤具再生長傾向；拓撲替康(在2x臨床相關劑量下)在1-2個週期之後看起來具活性但在第3次給藥之後快速進展；卡鉑加上依託泊苷到第5個週期不可耐受。如圖21A中所顯示，伊立替康微脂體注射液在第二線配置中具有抗腫瘤活性及另外，具有顯著大於非微脂體伊立替康及拓撲替康之抗腫瘤活性。圖21B為每次治療時小鼠之存活圖。

實例15：伊立替康微脂體注射液具有相較於活體內非微脂體伊立替康HCl及拓撲替康改良之抗腫瘤活性。

在臨床相關劑量下於兩種CDX模型(DMS-114及NCI-H1048)中直接比較伊立替康微脂體注射液、非微脂體伊立替康及拓撲替康之活性及於一個CDX模型(DMS-53)中直接比較伊立替康微脂體注射液及拓撲替康之活性。臨床相關劑量係藉由使用標準表面積與重量比換算依NCI指導加以計算。

圖23表示每週以伊立替康微脂體注射液、拓撲替康及非微脂體伊立替康(三者中之兩者)處理之具有SCLC異種移植腫瘤之小鼠之腫瘤生長動力學。在DMS-114及NCI-H1048模型中，伊立替康微脂體注射液展示顯著大於非微脂體伊立替康及拓撲替康二者之抗腫瘤活性。在DMS-53模型中，伊立替康微脂體注射液展示顯著大於拓撲替康所展示之抗腫瘤活性。另外，相較於以拓撲替康處理之10隻小鼠中0隻，在以伊立替康微脂體注射液處理之NCI-H1048模型中處理之10隻小鼠10隻均經歷其腫瘤之完全消退。

圖23顯示獲自藉由皮下(圖23A)DMS-53、(圖23B)DMS-114或(圖23C)NCI-H1048之NOD/SCID小鼠之數據。以IV nal-IRI(16 mg/kg；三角形)、IV伊立替康(33 mg/kg；菱形)、IP拓撲替康(0.83 mg/kg/wk 第1-2天；正方形)或媒劑對照(圓形)處理SCLC異種移植腫瘤。就DMS-114及NCI-H1048而言，所有組均具有n=10；對於DMS-53，就對照、拓撲替康及nal-IRI而言，分別地，n=4、5及5。垂直虛線指示每週給藥之開始及誤差槓指示平均值之標準誤差。伊立替康微脂體注射液劑量係基於伊立替康HCl表示。於處理之後，伊立替康微脂體注射液展示相較於拓撲替康(就

DMS-114而言，在第52天， $p < 0.0001$ ，及就NCI-H1048而言，在第59天， $p < 0.0001$ ；非參數t-檢驗)及伊立替康(就DMS-114而言，在第65天， $p < 0.0001$ ，及就NCI-H1048而言，在第84天， $p < 0.0001$ ；非參數t-檢驗)顯著的抗腫瘤活性。

除了CDX模型外，亦使用皮下患者衍生之異種移植檢驗PDX模型。

以IV nal-IRI(16 mg/kg；三角形)、IV伊立替康(33 mg/kg；菱形)、IP拓撲替康(0.83 mg/kg/wk 第1-2天；正方形)或媒劑對照(圓形)處理具有皮下患者衍生之異種移植(圖23D)LUN-182、(圖23E)LUN-081及(圖24F)LUN-164之Balb/c裸小鼠。就所有PDX模型而言，所有組均具有 $n=5$ 。垂直虛線指示每週給藥之開始及誤差槓指示平均值標準誤差。

公告本**【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，其係用於製造使用於治療經診斷為罹患小細胞肺癌(SCLC)且在SCLC於第一線鉑基療法之時或之後疾病進展之人類患者之藥物，其中該先前第一線鉑基療法已停用，其中該藥物係作為抗腫瘤療法以每兩週一次投與該人類患者，及其中該抗腫瘤療法係由提供相當於70 mg/m²伊立替康游離鹼之劑量的微脂體伊立替康所組成。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該鉑基療法包括先前曾停止投與順鉑或卡鉑以治療該經診斷為罹患SCLC之人類患者。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該人類患者在投與微脂體伊立替康之前，於未使用造血生長因子下具有大於1,500個細胞/微升之血液絕對嗜中性白血球計數(absolute neutrophil count (ANC))。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該人類患者在投微脂體伊立替康之前具有大於100,000個細胞/微升之血液血小板計數。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該人類患者在投與微脂體伊立替康之前具有大於9 g/dL之血液血紅蛋白。

【請求項6】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該人類患者在投與微脂體伊立

替康之前，具有小於或等於1.5倍正常值上限(upper limit of normal (ULN))之血清肌酸酐及大於或等於40 mL/min之肌酸酐清除率。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該人類患者在投與微脂體伊立替康之前尚未接受過拓撲異構酶I抑制劑。

【請求項8】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該人類患者在投與微脂體伊立替康之前尚未接受過多於一次之鉑基療法。

【請求項9】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該抗腫瘤療法包括以下步驟：

(a)製備醫藥上可接受之可注射組合物，藉由將微脂體伊立替康稀釋至500 mL 5%葡萄糖注射液(D5W)或0.9%氯化鈉注射液以獲得該可注射組合物；及

(b)以輸注對該患者投與來自步驟(a)的該可注射組合物。

【請求項10】

如請求項1至3中任一項之用途，其中在每一次投與該抗腫瘤療法之前對該人類患者投與皮質類固醇及止吐藥。

【請求項11】

如請求項10之用途，其中該皮質類固醇為地塞米松(dexamethasone)，且該止吐藥為5-HT3阻斷劑。

【請求項12】

如請求項9之用途，其中來自步驟(a)的該可注射組合物係以90-分鐘輸注對該患者投與。

【請求項13】

如請求項1之用途，其中該藥物係作為抗腫瘤療法在一個六週週期中以每兩週一次投與該人類患者。

【請求項14】

如請求項13之用途，其中該鉑基療法包括先前曾停止投與順鉑或卡鉑以治療該經診斷為罹患SCLC之人類患者。

【請求項15】

如請求項14之用途，其中該人類患者在投與微脂體伊立替康之前具有下列中之一或多者：

- (a) 在未使用造血生長因子下，大於1,500個細胞/微升之血液絕對嗜中性白血球計數(**absolute neutrophil count (ANC)**)；
- (b) 大於100,000個細胞/微升之血液血小板計數；
- (c) 大於9 g/dL之血液血紅蛋白；及
- (d) 小於或等於1.5倍正常值上限(**upper limit of normal (ULN)**)之血清肌酸酐及大於或等於40 mL/min之肌酸酐清除率。

【請求項16】

如請求項15之用途，其中該人類患者在投與微脂體伊立替康之前尚未接受過拓撲異構酶I抑制劑；及該人類患者在投與微脂體伊立替康之前尚未接受過多於一次之鉑基療法。

【請求項17】

如請求項16之用途，其中該抗腫瘤療法係進行至少三個六週週期。

【請求項18】

如請求項13之用途，其中該抗腫瘤療法包括以下步驟：

(a)製備醫藥上可接受之可注射組合物，藉由將微脂體伊立替康稀釋至500 mL 5%葡萄糖注射液(D5W)或0.9%氯化鈉注射液以獲得該可注射組合物；及

(b)以輸注對該患者投與來自步驟(a)的該可注射組合物。

【請求項19】

如請求項18之用途，其中在每一次投與該抗腫瘤療法之前對該人類患者投與皮質類固醇及止吐藥。

【請求項20】

如請求項19之用途，其中該皮質類固醇為地塞米松，且該止吐藥為5-HT3阻斷劑。

【請求項21】

如請求項18之用途，其中來自步驟(a)的該可注射組合物係以90-分鐘輸注對該患者投與。

【請求項22】

如請求項1之用途，其中該藥物係作為抗腫瘤療法以每兩週一次投與該人類患者總計至少三個六週週期；及

其中該人類患者在投與每一次微脂體伊立替康之抗腫瘤療法之前具有下列：

- (a) 在未使用造血生長因子下，大於1,500個細胞/微升之血液絕對嗜中性白血球計數(absolute neutrophil count (ANC))；
- (b) 大於100,000個細胞/微升之血液血小板計數；
- (c) 大於9 g/dL之血液血紅蛋白；及
- (d) 小於或等於1.5倍正常值上限(upper limit of normal (ULN))之血

清肌酸酐及大於或等於40 mL/min之肌酸酐清除率。

【請求項23】

如請求項22之用途，其中：

(e) 該人類患者在投與微脂體伊立替康之前尚未接受過拓撲異構酶I抑制劑，且在投與微脂體伊立替康之前尚未接受過多於一次之鉑基療法；及

(f) 在每一次投與該抗腫瘤療法之前對該人類患者投與皮質類固醇及止吐藥。

【請求項24】

如請求項23之用途，其中該皮質類固醇為地塞米松，且該止吐藥為5-HT3阻斷劑。

【請求項25】

如請求項23之用途，其中該抗腫瘤療法包括以下步驟：

(i) 製備醫藥上可接受之可注射組合物，藉由將微脂體伊立替康稀釋至500 mL 5%葡萄糖注射液(D5W)或0.9%氯化鈉注射液以獲得該可注射組合物；及

(ii) 以輸注對該患者投與來自步驟(i)的該可注射組合物。

【請求項26】

如請求項25之用途，其中來自步驟(i)的該可注射組合物係以90分鐘輸注對該患者投與。

【請求項27】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該微脂體伊立替康包含單層脂質雙層囊泡，該單層脂質雙層囊泡係囊封含有呈如蔗糖八硫酸酯鹽之膠凝或沉澱狀態之伊立替康之水性空間。

【請求項28】

如請求項27之用途，其中該囊泡包含磷脂醯膽鹼、膽固醇及聚乙二醇衍生之磷脂醯基乙醇胺。

【請求項29】

如請求項28之用途，其中該聚乙二醇衍生之磷脂醯基乙醇胺中之該聚乙二醇係經甲氧基封端且具有2000之分子量，且該磷脂醯基乙醇胺係二硬脂醯基磷脂醯基乙醇胺。

【請求項30】

如請求項28之用途，其中該聚乙二醇衍生之磷脂醯基乙醇胺於該伊立替康微脂體中之量係大約每200個磷脂分子一個聚乙二醇衍生之磷脂醯基乙醇胺分子。

【請求項31】

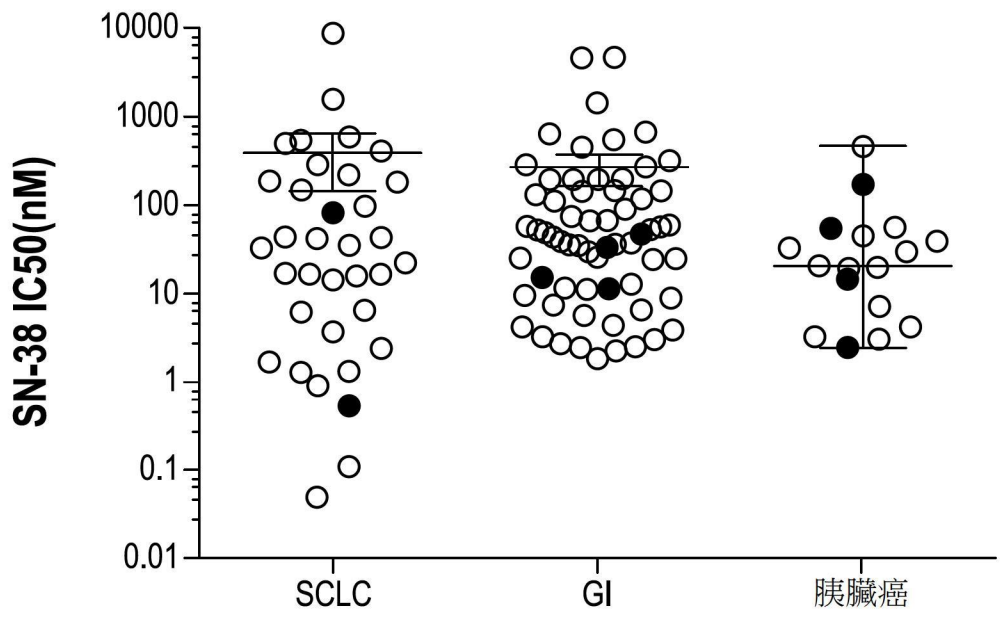
如請求項27之用途，其中該囊泡包含莫耳比為3：2：0.015之磷脂醯膽鹼、膽固醇及聚乙二醇衍生之磷脂醯基乙醇胺。

【請求項32】

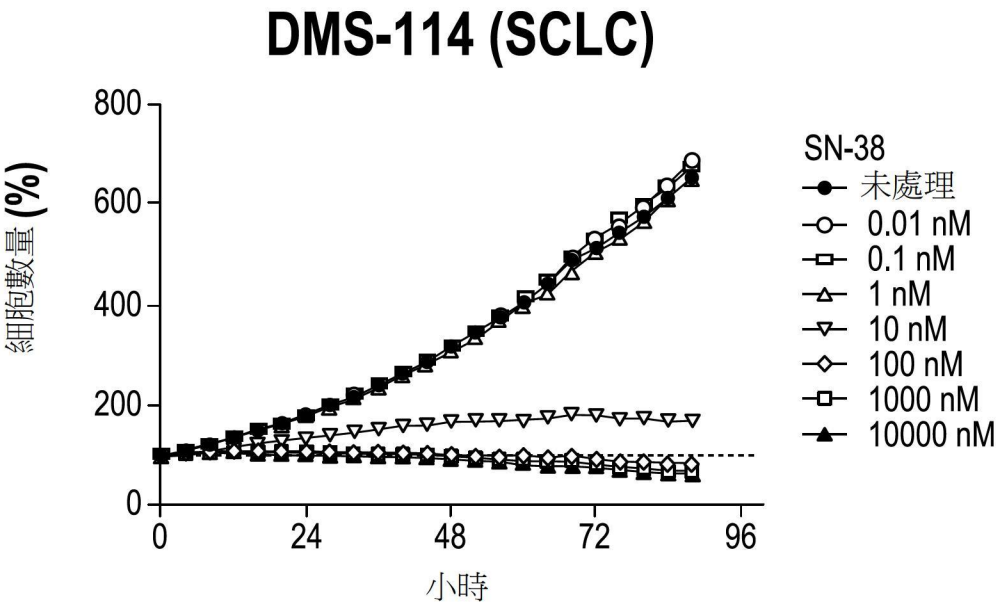
如請求項27之用途，其中該囊泡包含1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)、膽固醇及經甲氧基封端之聚乙二醇(MW 2000)-二硬脂醯基磷脂醯基乙醇胺(MPEG-2000-DSPE)。

【請求項33】

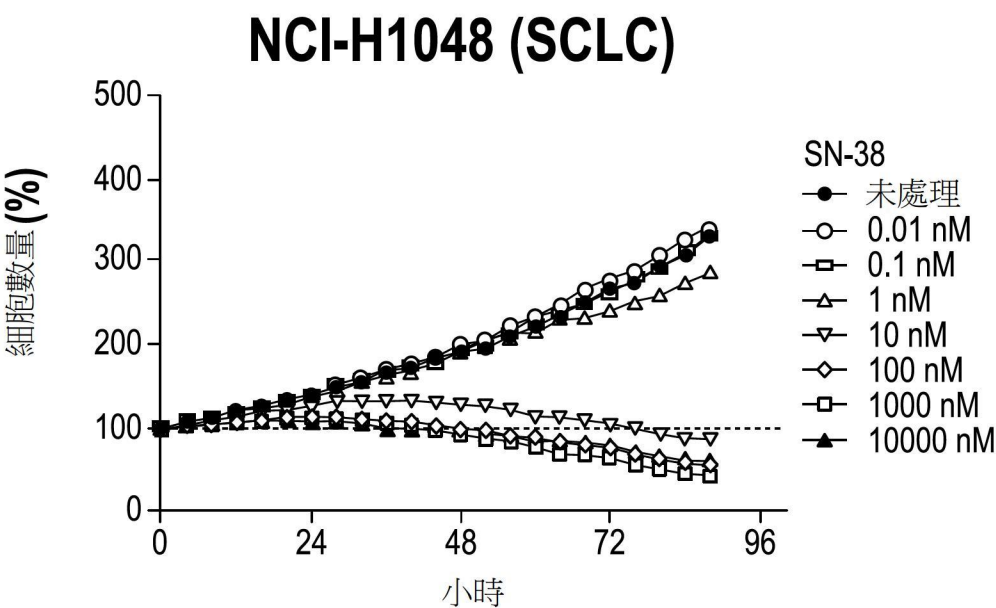
如請求項27之用途，其中該囊泡包含莫耳比為3：2：0.015之1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)、膽固醇及經甲氧基封端之聚乙二醇(MW 2000)-二硬脂醯基磷脂醯基乙醇胺(MPEG-2000-DSPE)。



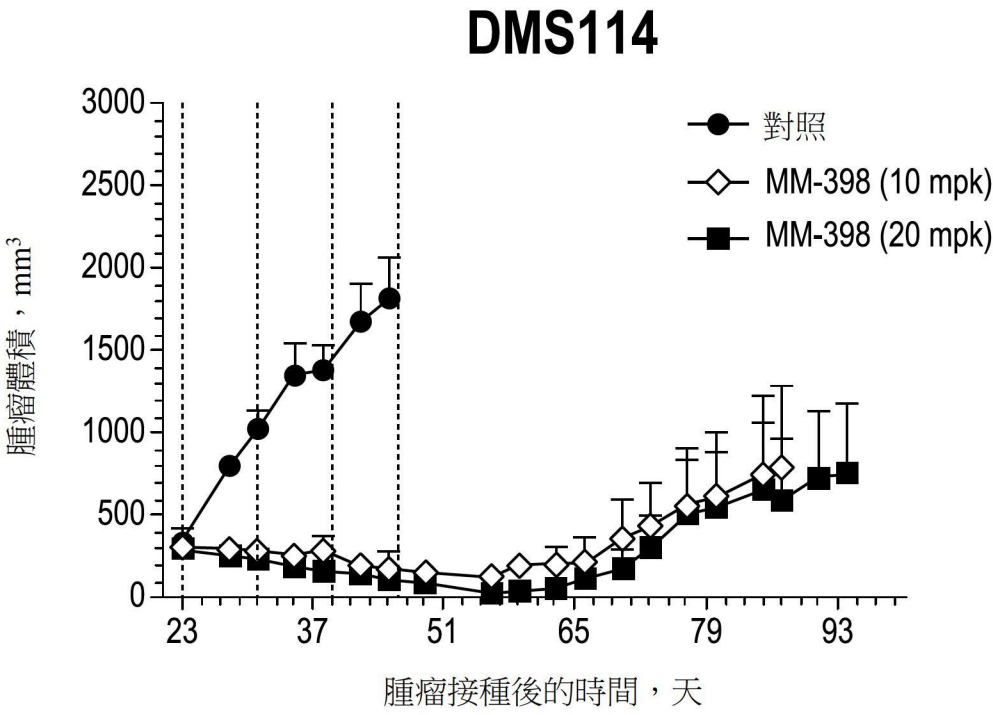
【圖1】



【圖2A】

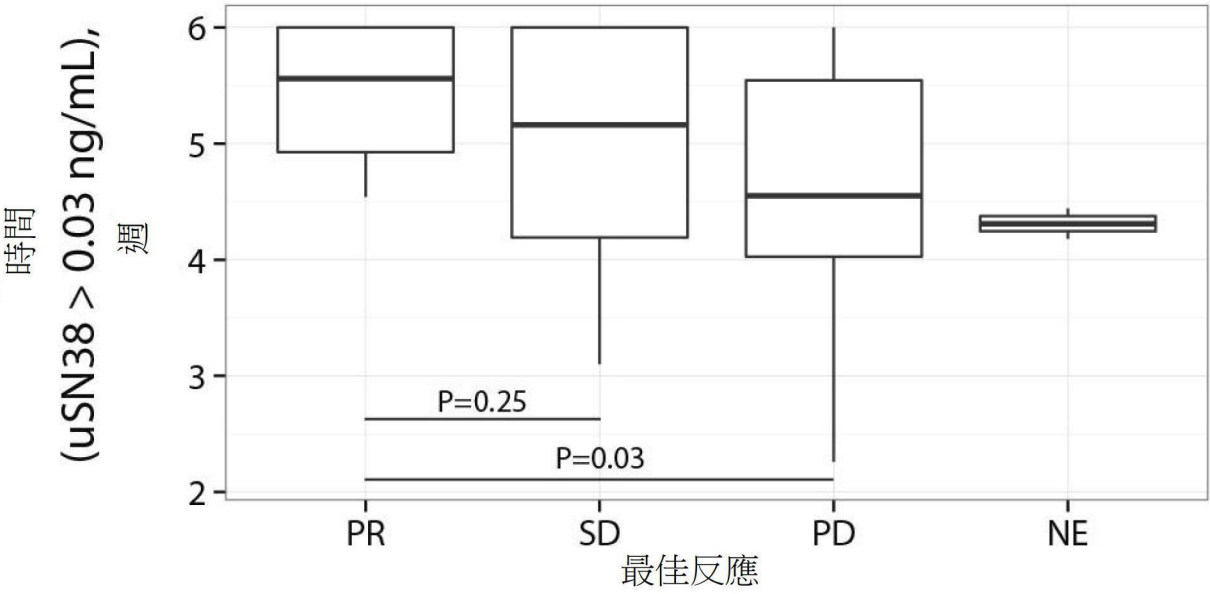


【圖2B】

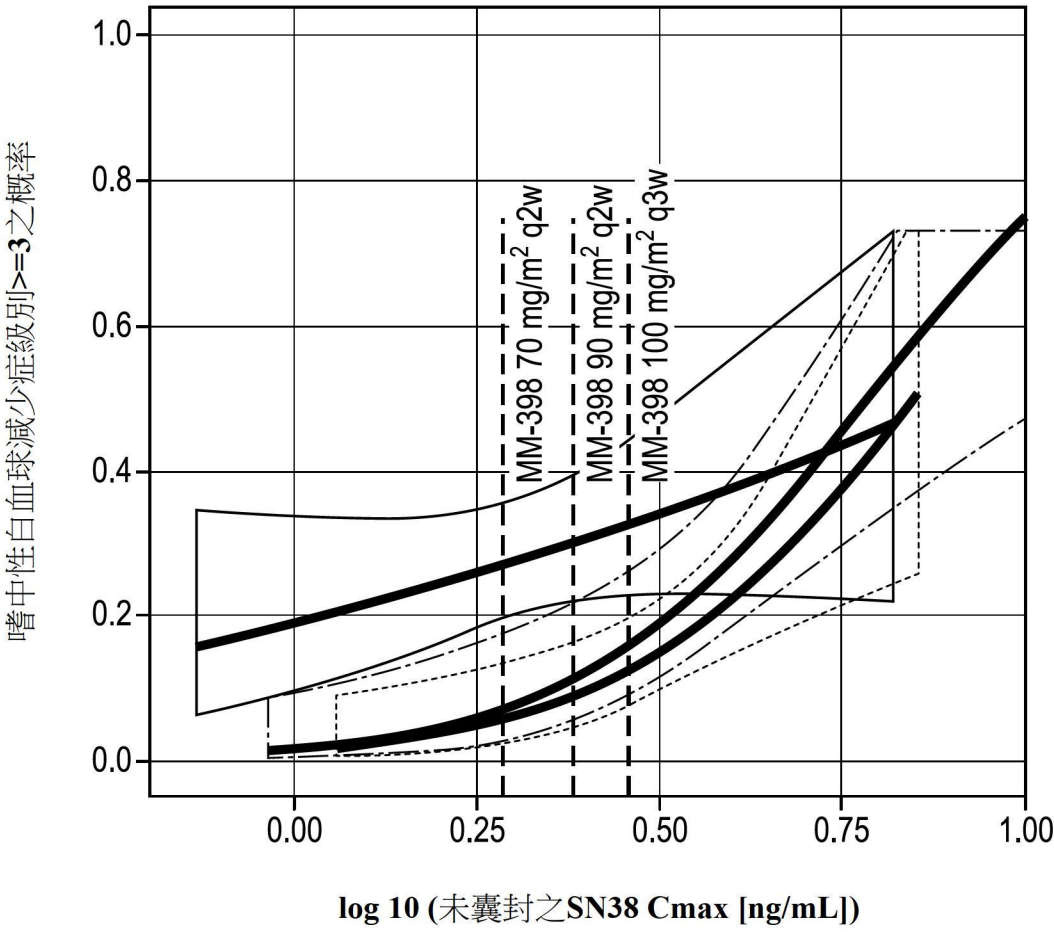


【圖3】

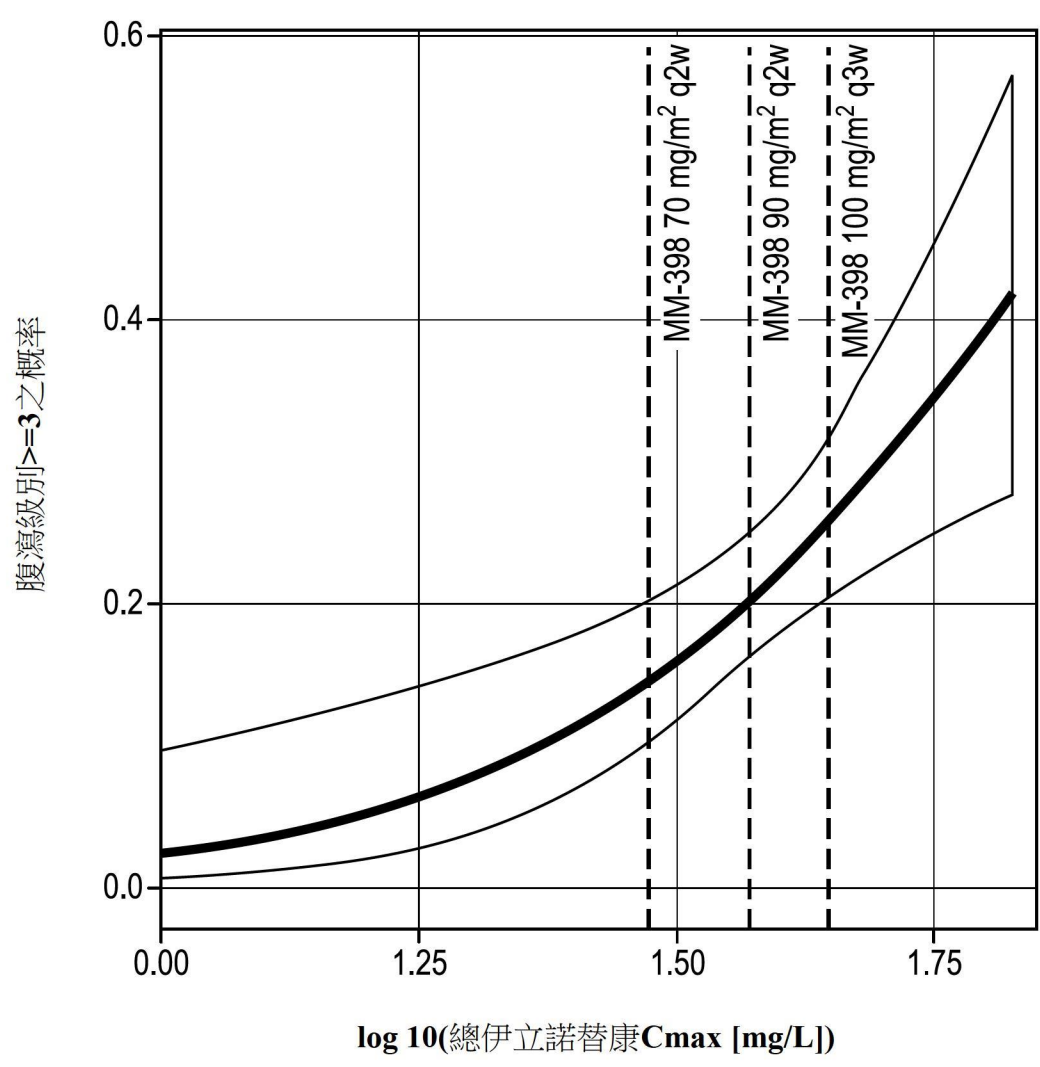




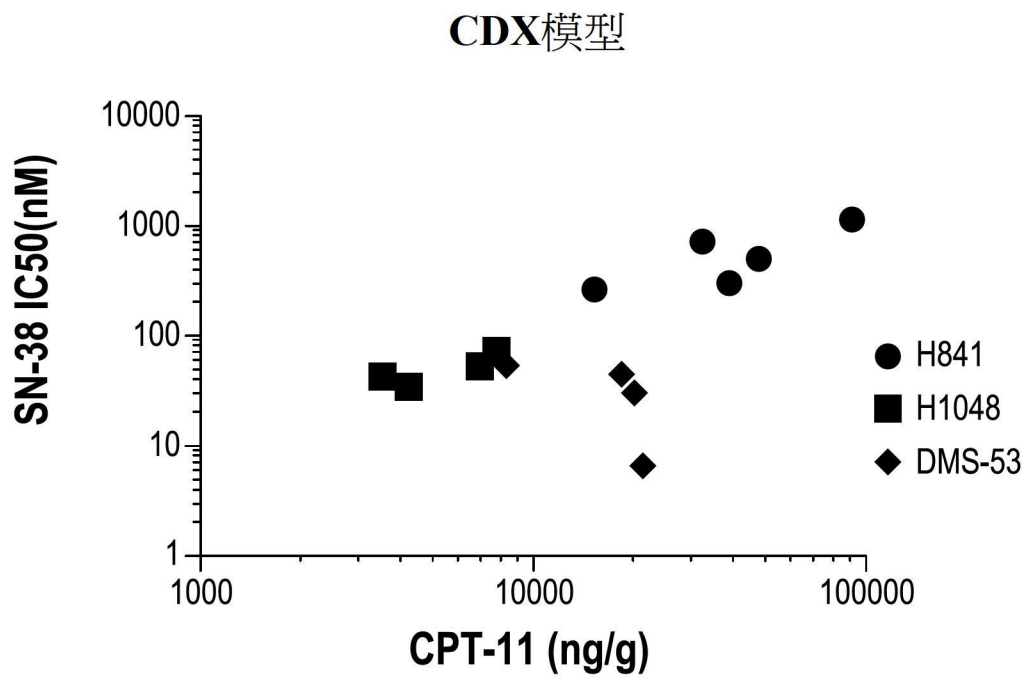
【圖5】



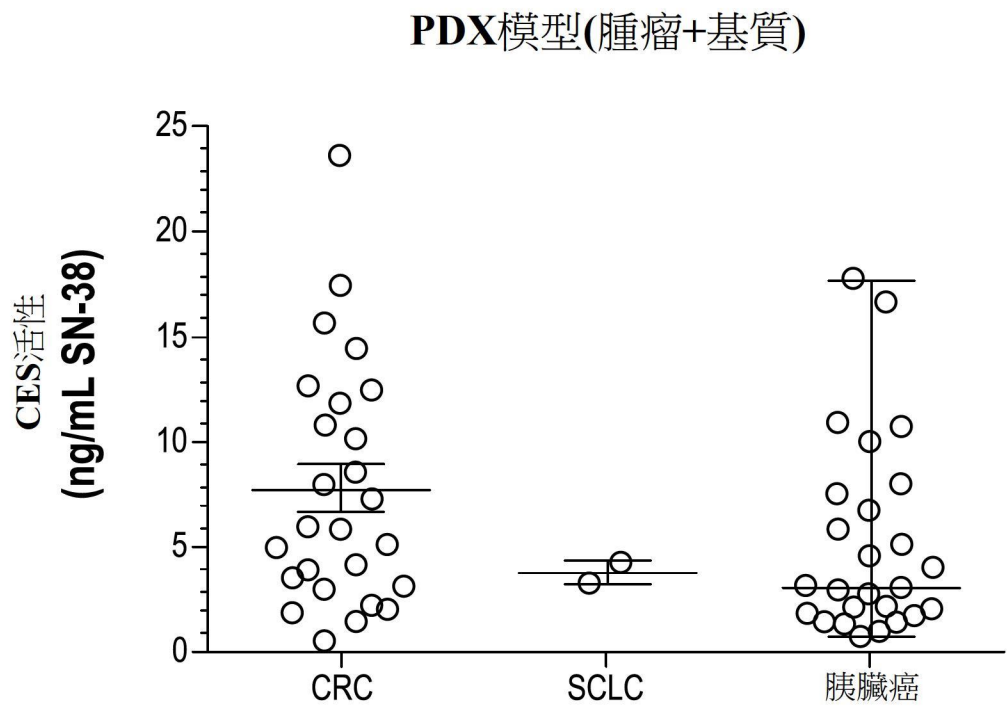
【圖6A】



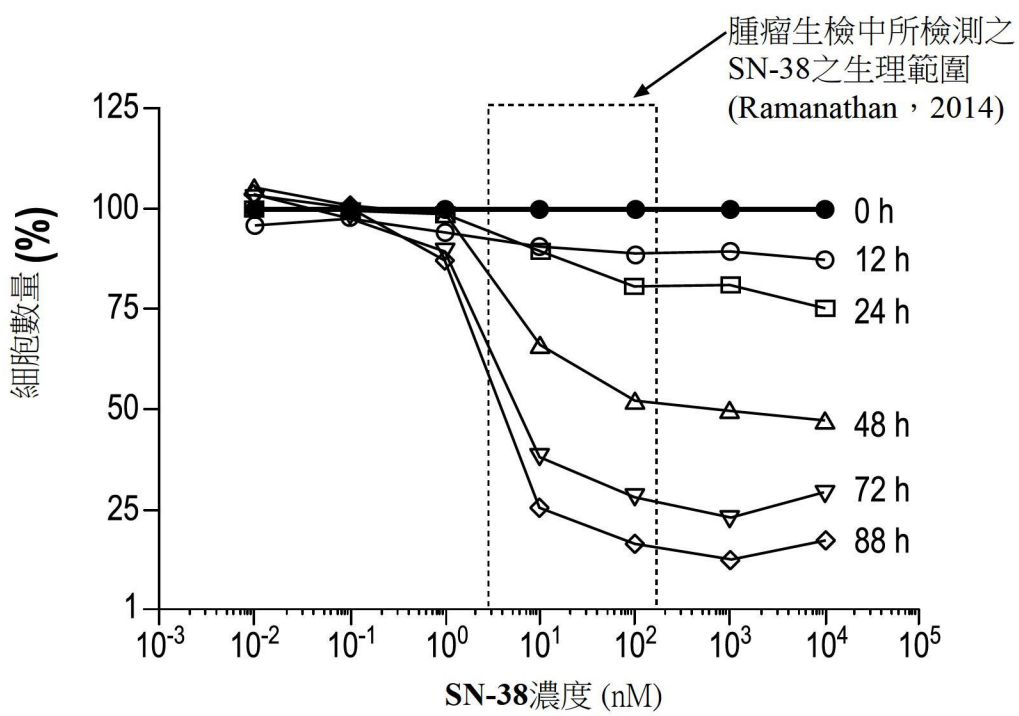
【圖6B】



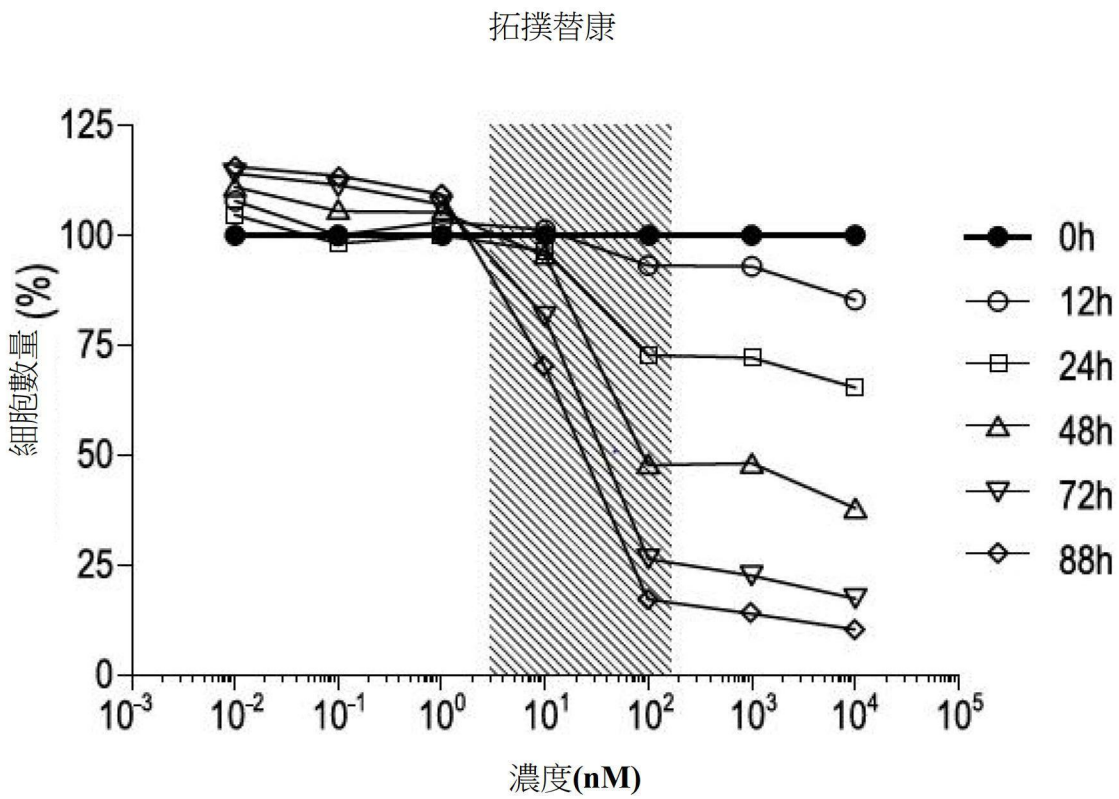
【圖7A】



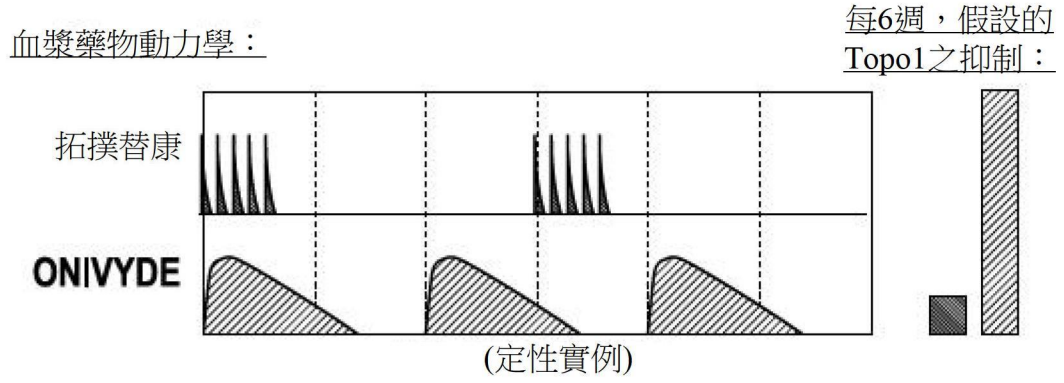
【圖7B】



【圖7C】

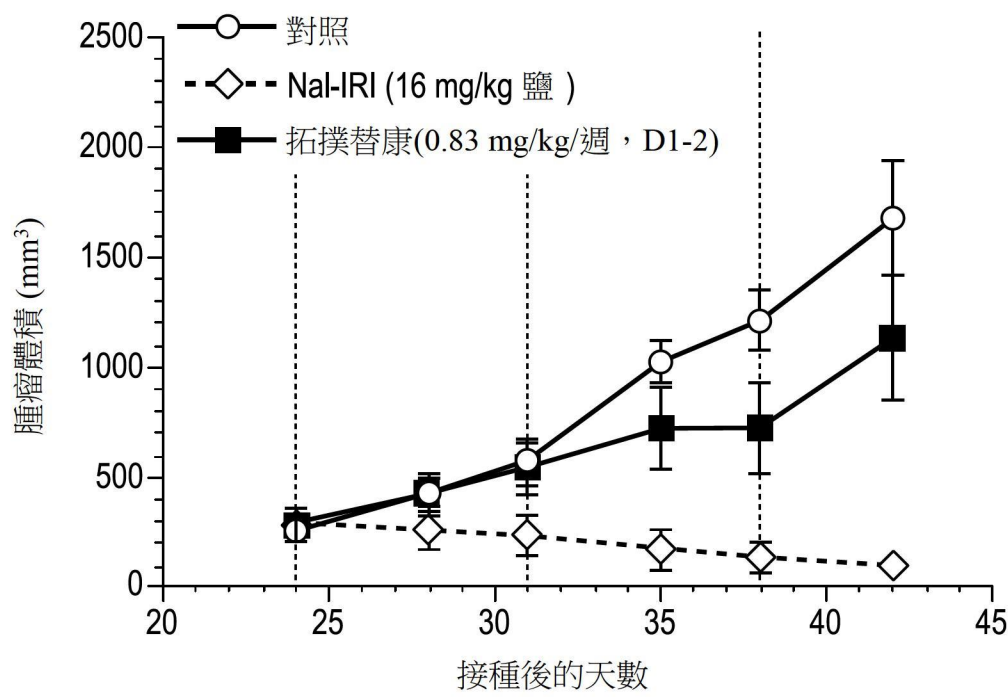


【圖7D】



【圖7E】

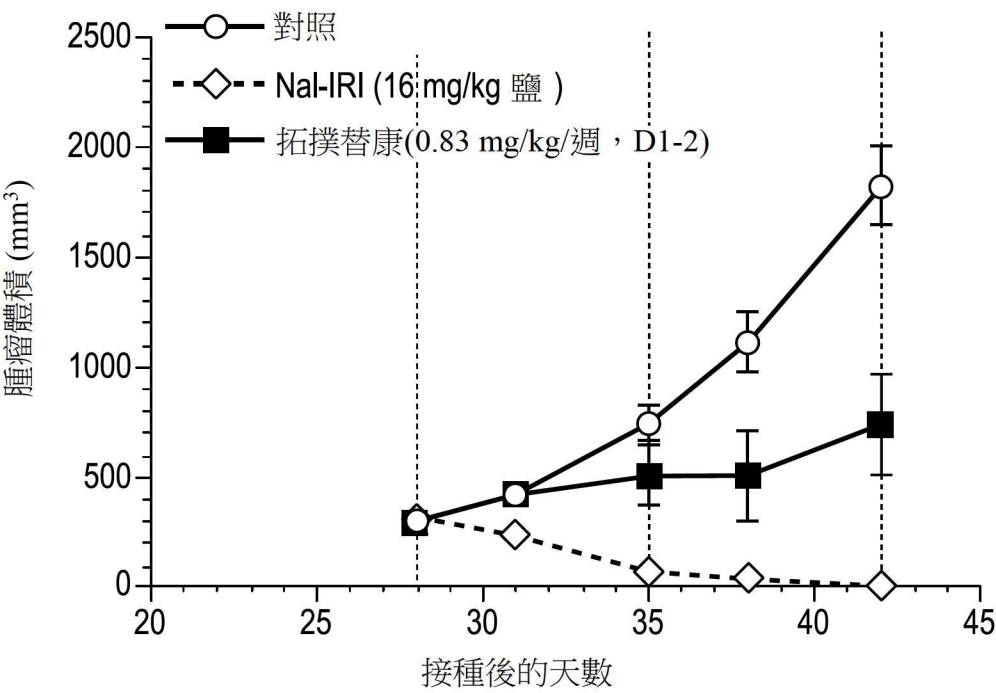
DMS-53 SCLC 小鼠異種移植 (s.c.)



第42天時的反應**	PD	SD	PR	CR
對照	100% (5/5)	0% (0/5)	0% (0/5)	0% (0/5)
NaI-IRI	0% (0/5)	0% (0/5)	100% (5/5)	0% (0/5)
拓撲替康	100% (5/5)	0% (0/5)	0% (0/5)	0% (0/5)

【圖8A】

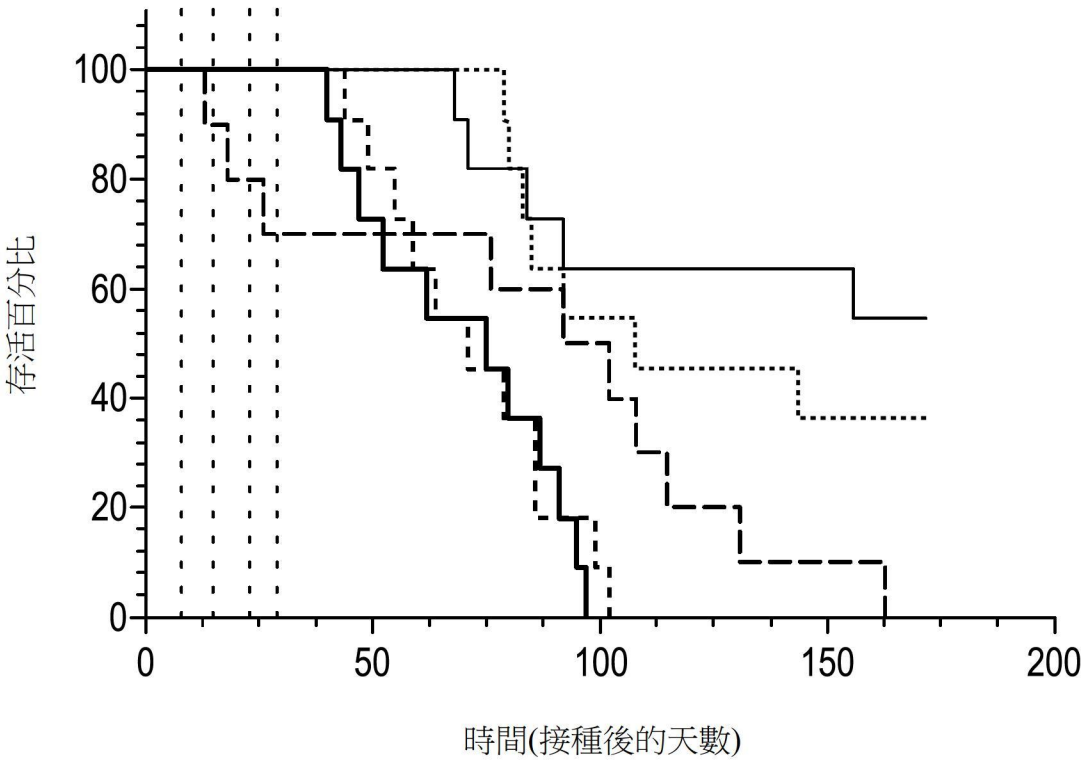
NCI-H1048 SCLC 小鼠異種移植 (s.c.)



第42天時的反應**	PD	SD	PR	CR
對照	100% (6/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
NaI-IRI	0% (0/7)	0% (0/7)	0% (0/7)	100% (7/7)
拓撲替康	86% (6/7)	14% (1/7)	0% (0/7)	0% (0/7)

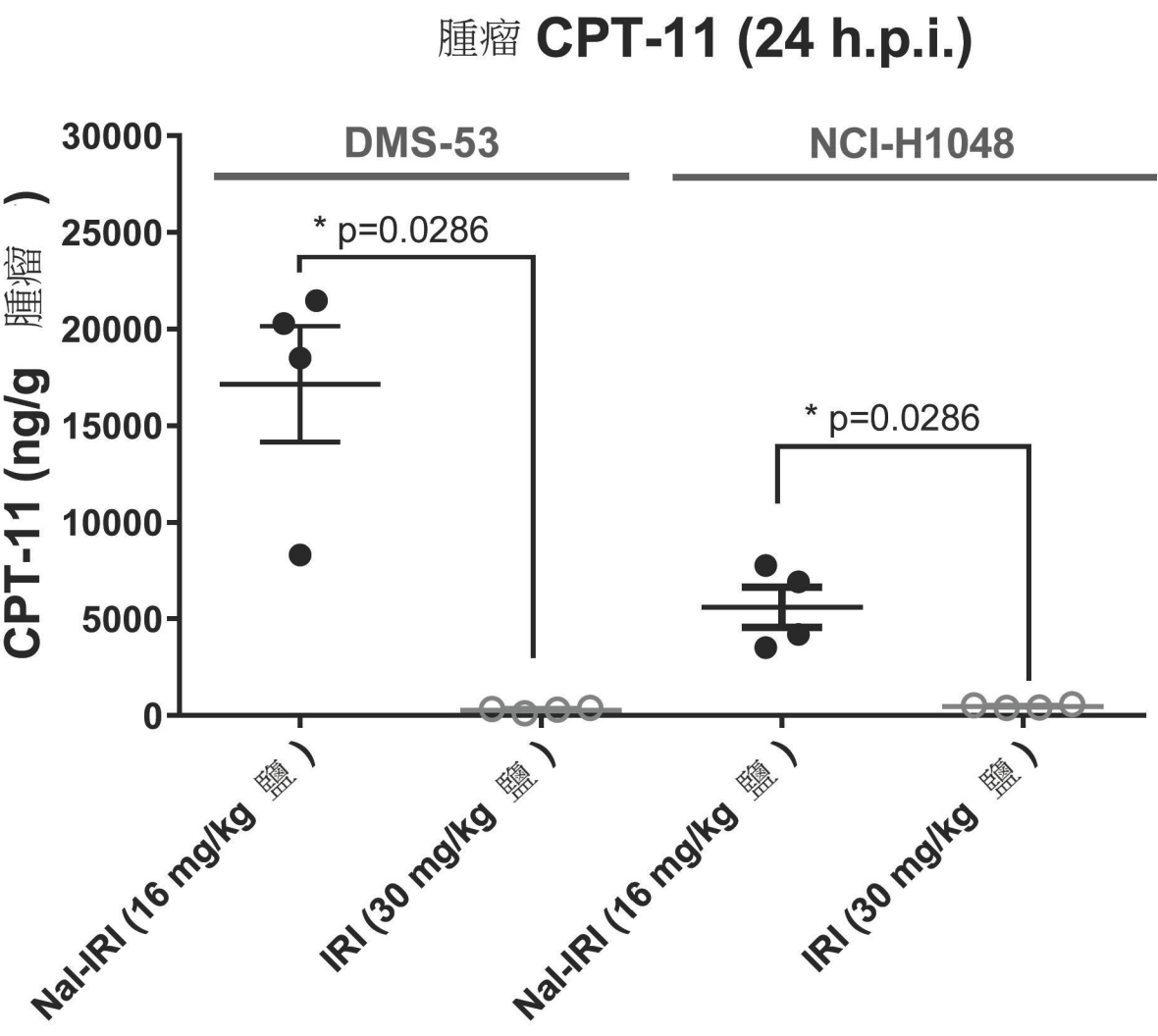
【圖8B】

大鼠原位SCLC模型(H841)

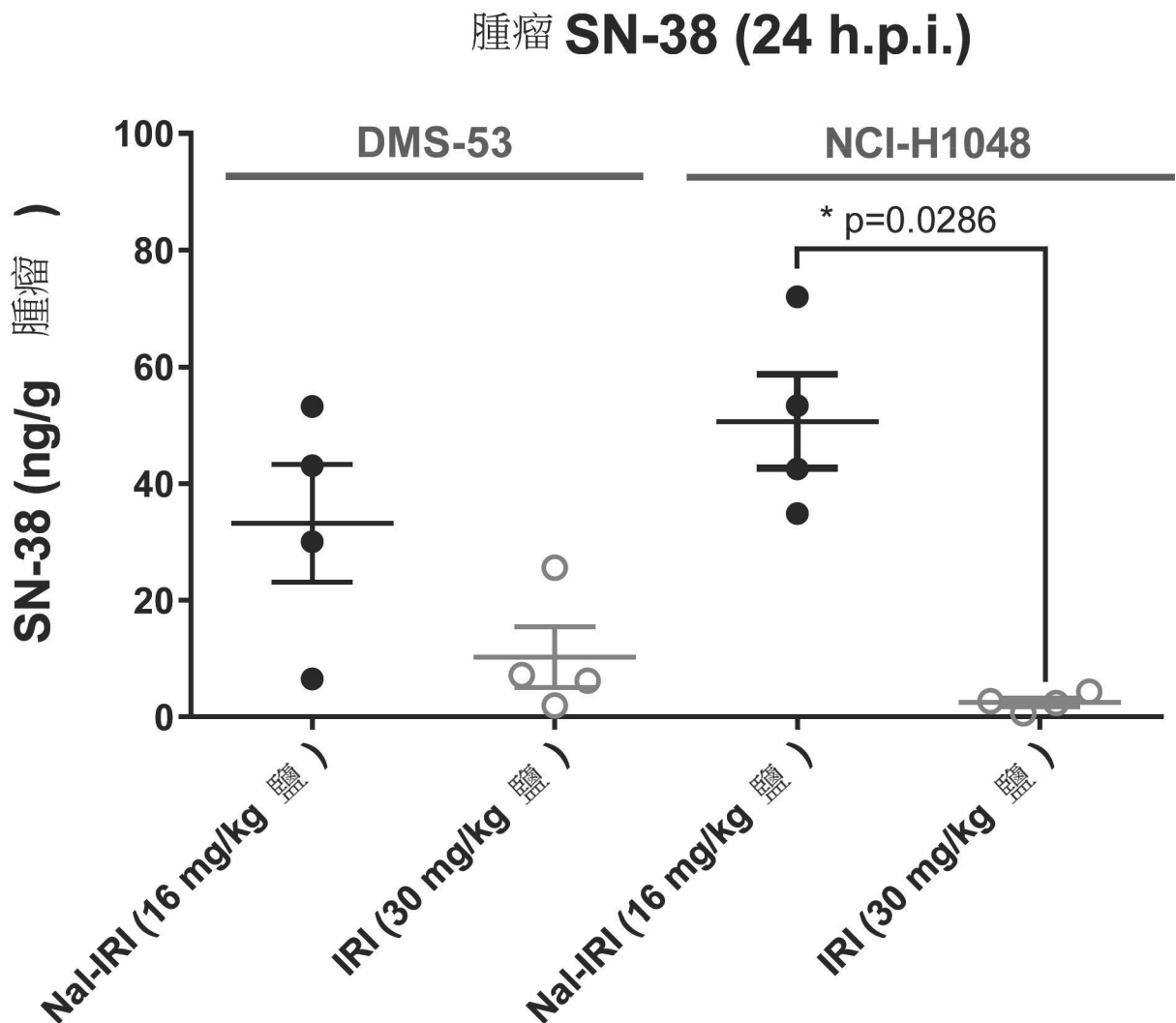


- 對照
- ONIVYDE (30 mg/kg 鹽)
- ONIVYDE (50 mg/kg 鹽)
- · · · · 伊立諾替康(25 mg/kg)
- - - - 拓撲替康 (4 mg/kg)

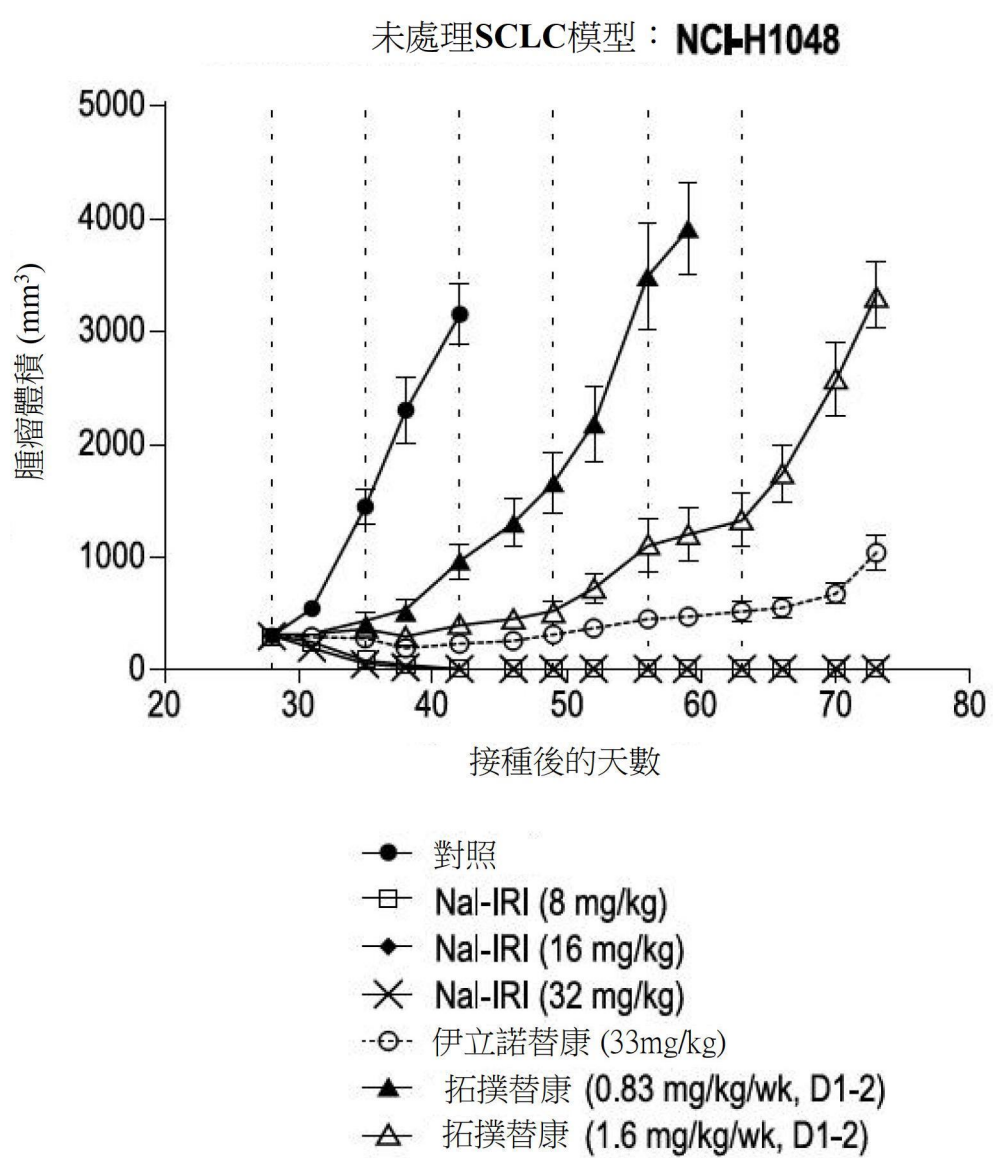
【圖8C】



【圖9A】



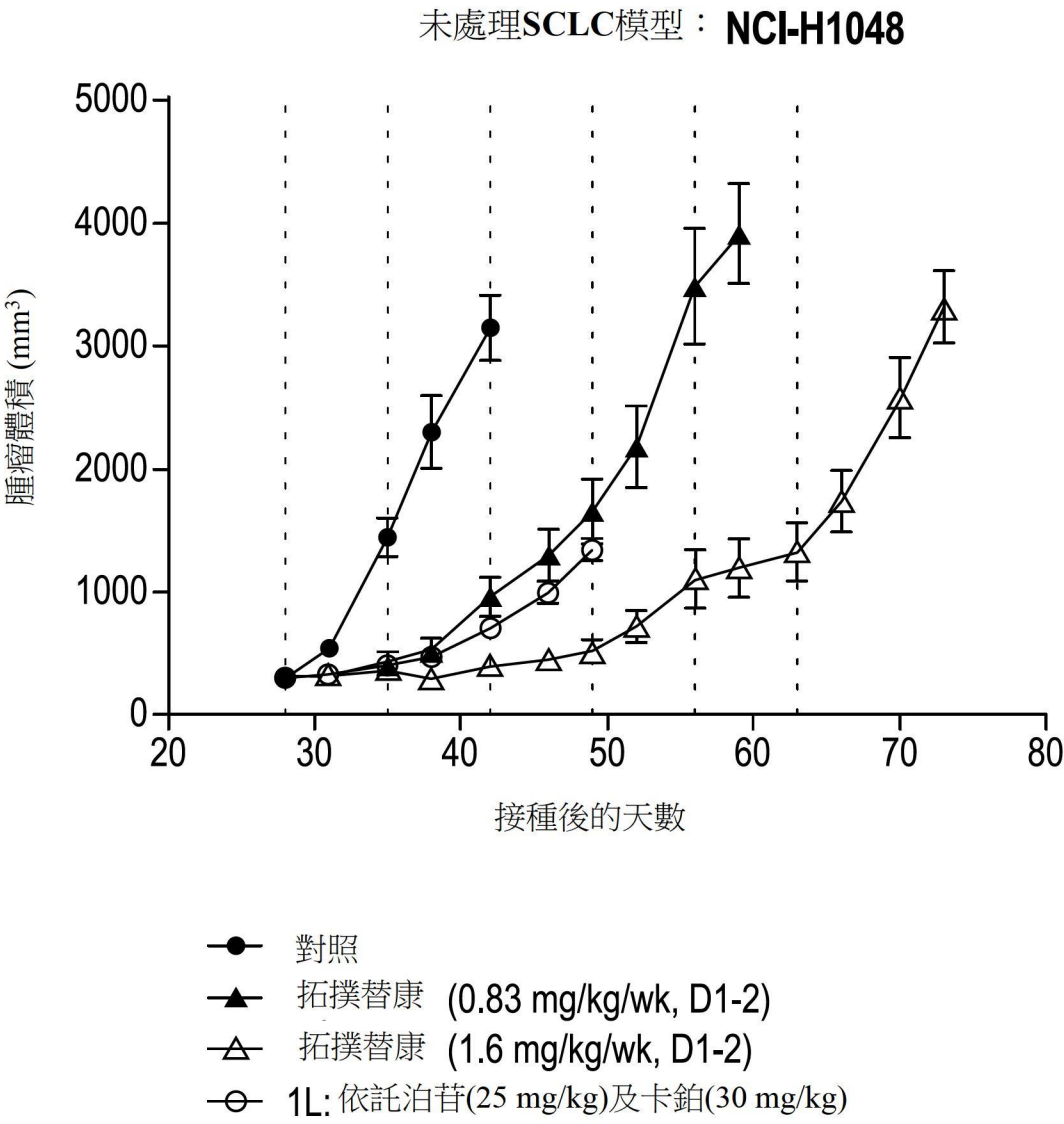
【圖9B】



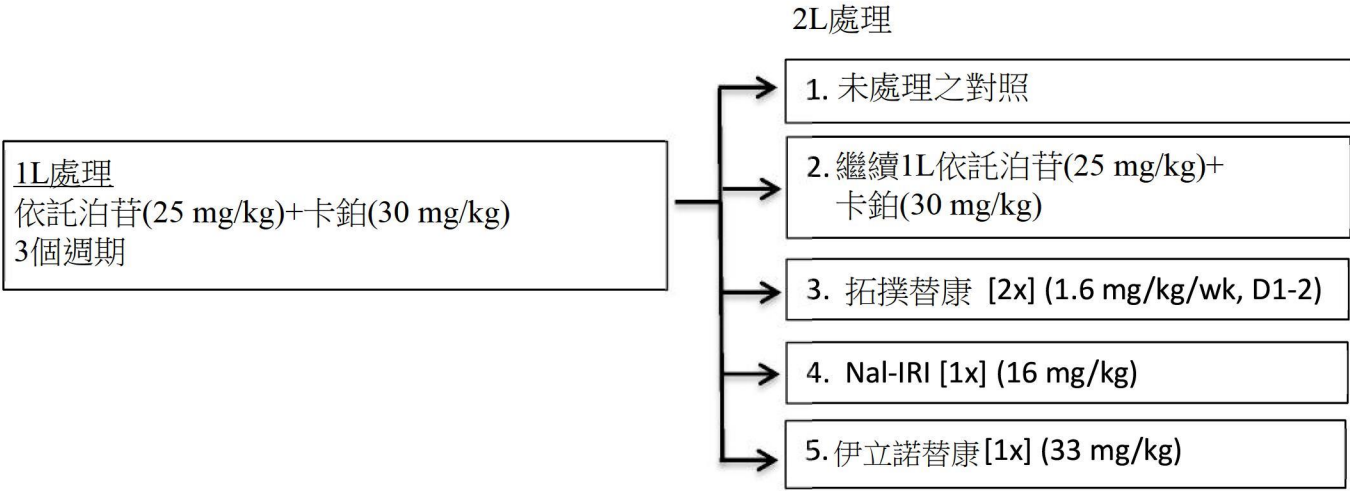
【圖10A】

完全反應之數量 (Nal-IRI)			
Nal-IRI 劑量:	8 mg/kg	16 mg/kg	32 mg/kg
第38天	0/10 (0%)	1/10 (10%)	5/10 (50%)
第42天	8/10 (80%)	9/10 (90%)	9/10 (90%)
第46天	10/10 (100%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)

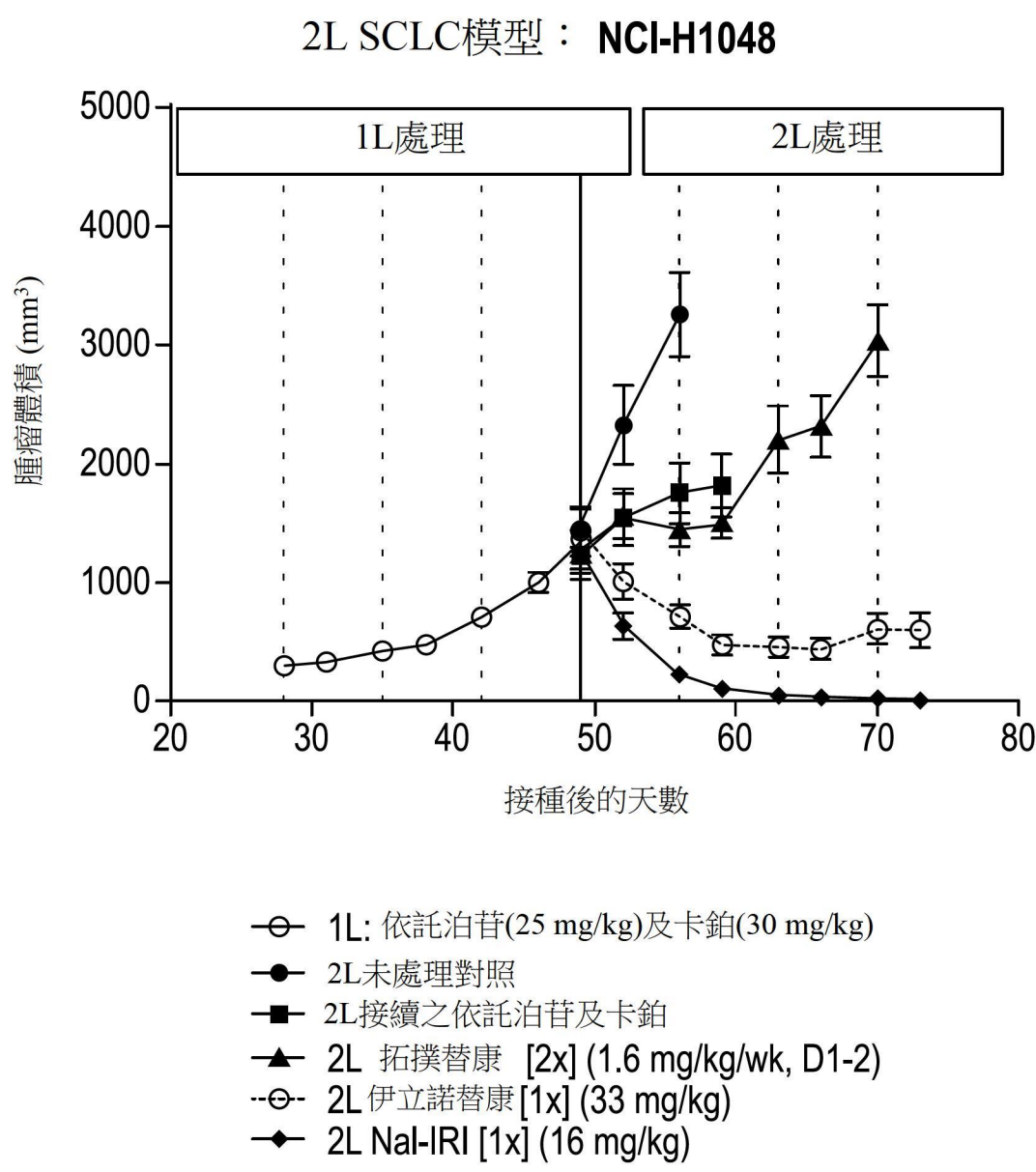
【圖10B】



【圖11A】

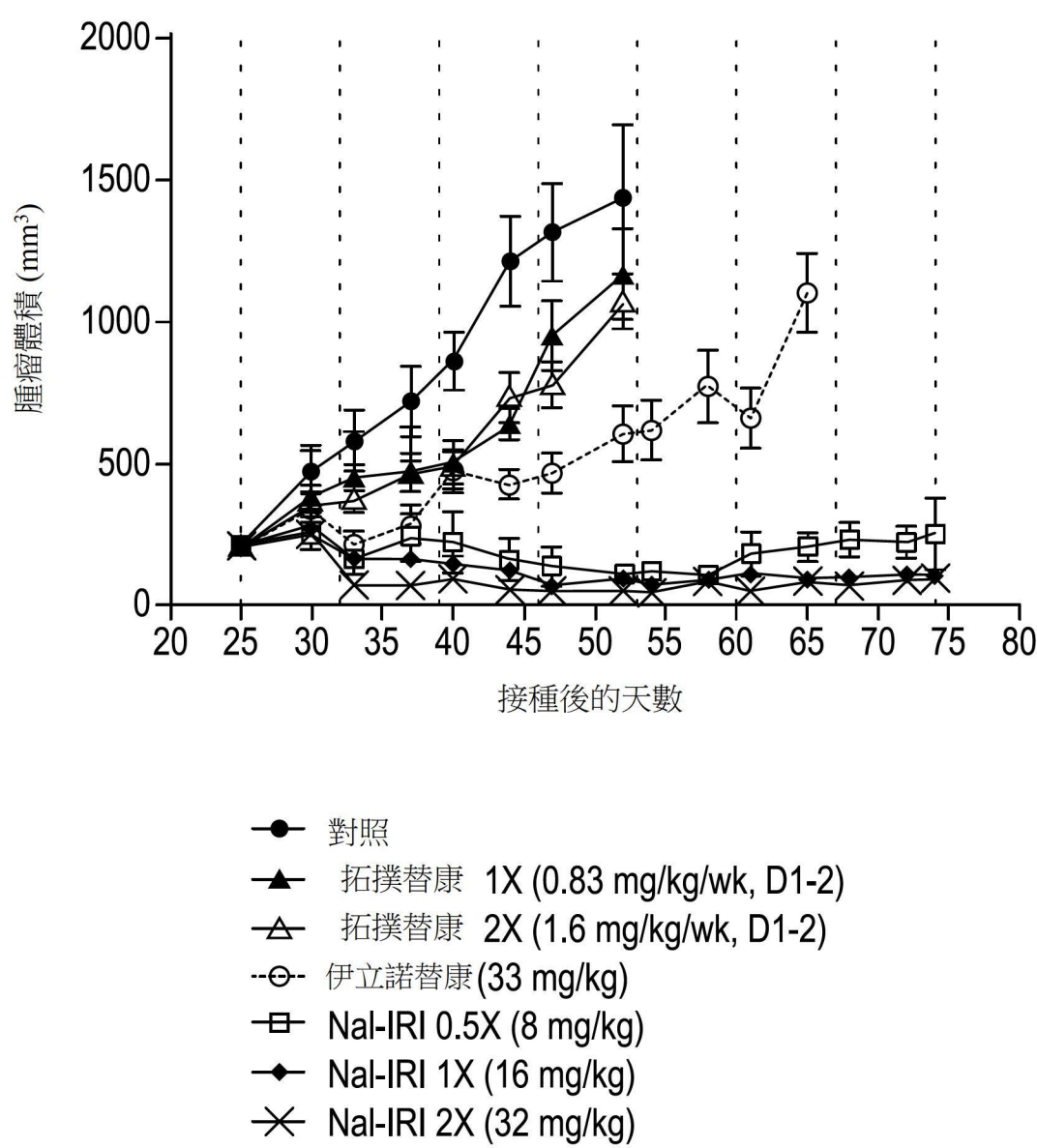


【圖11B】

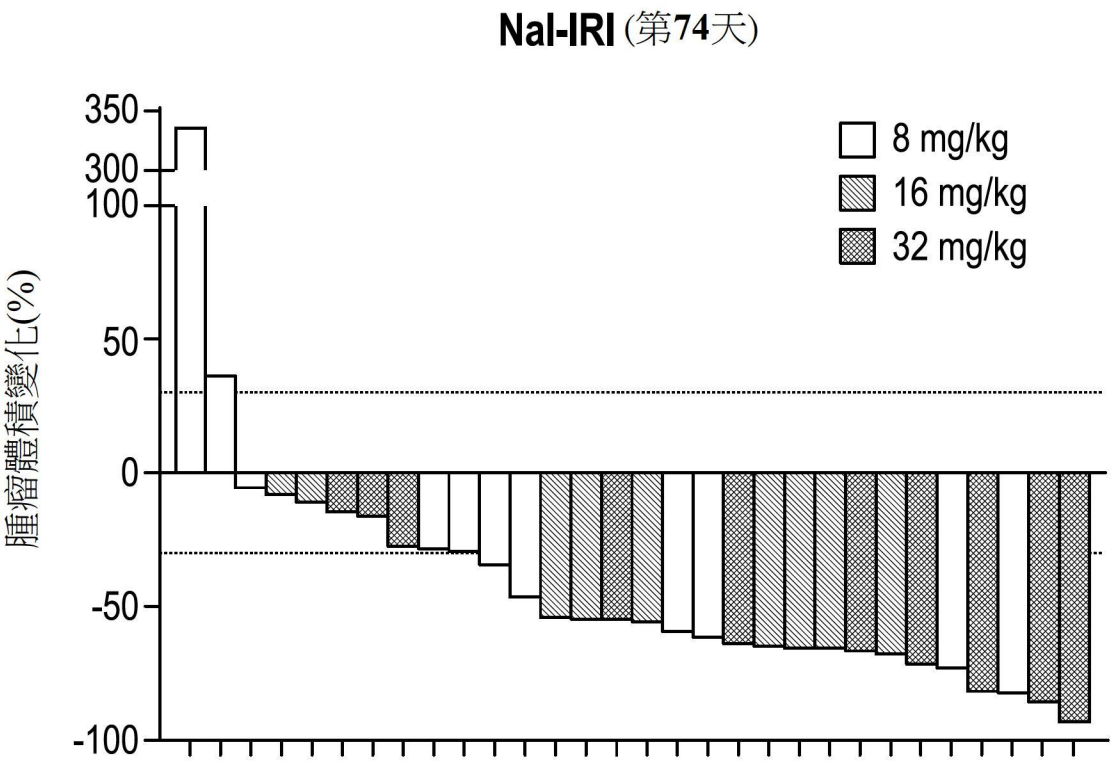


【圖12】

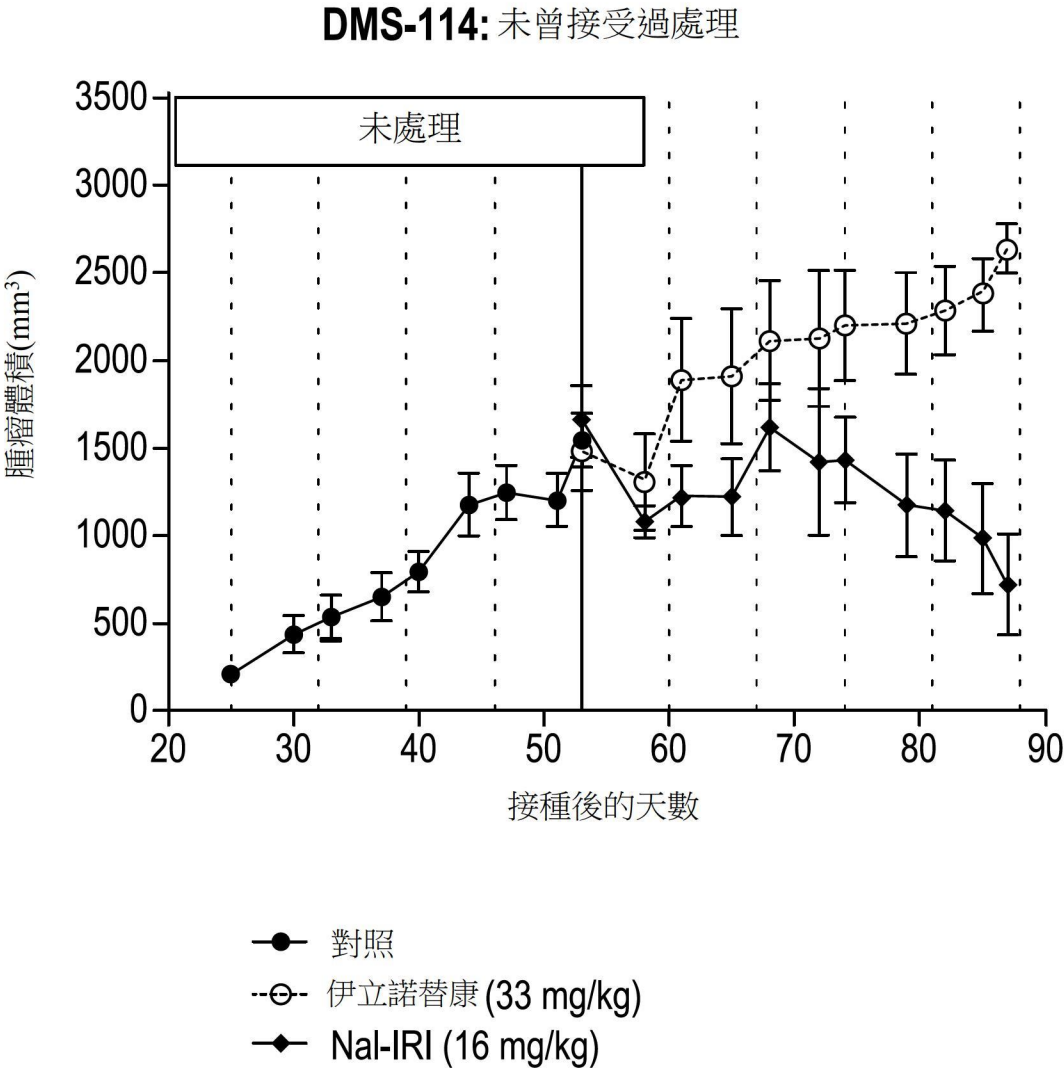
DMS-114 SCLC 小鼠異種移植 (s.c.)



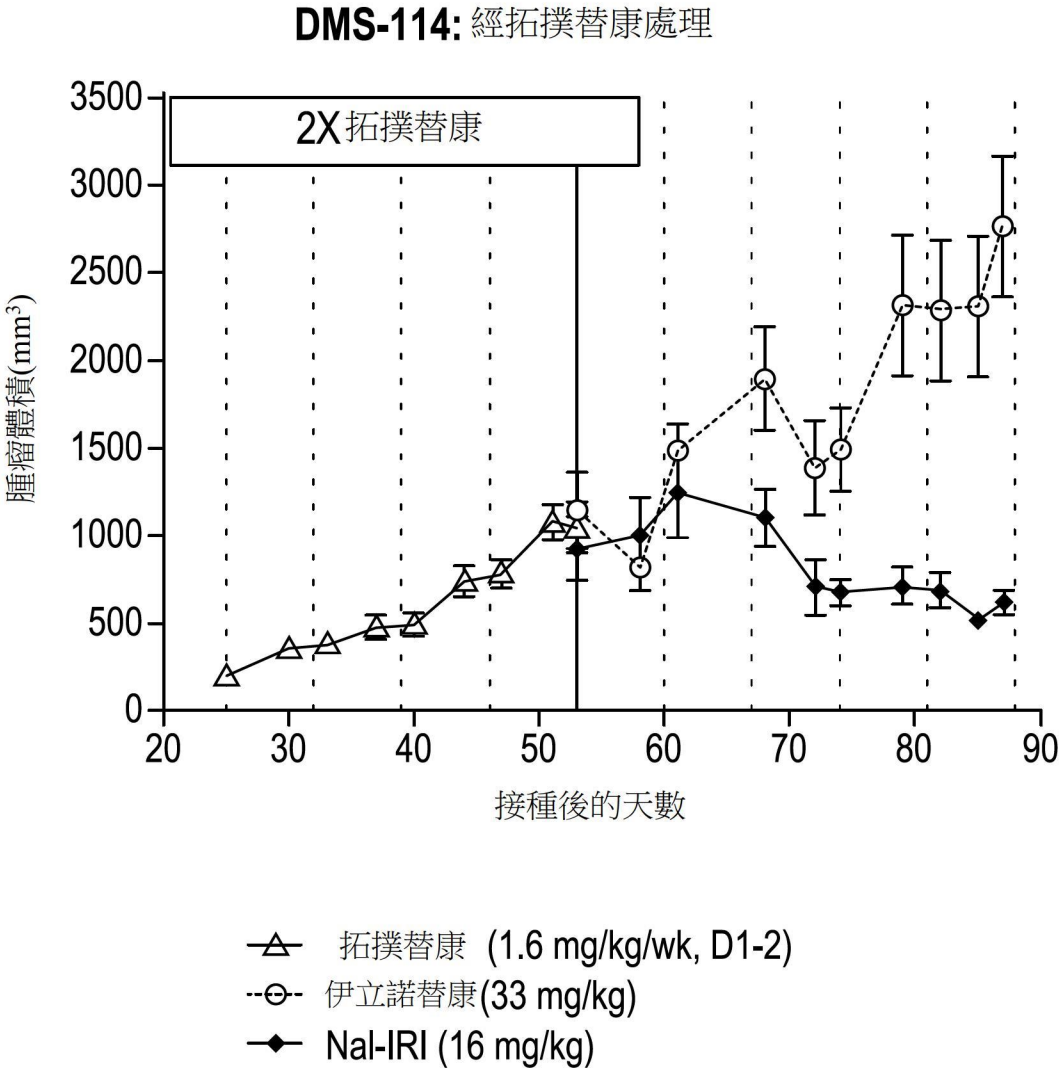
【圖13A】



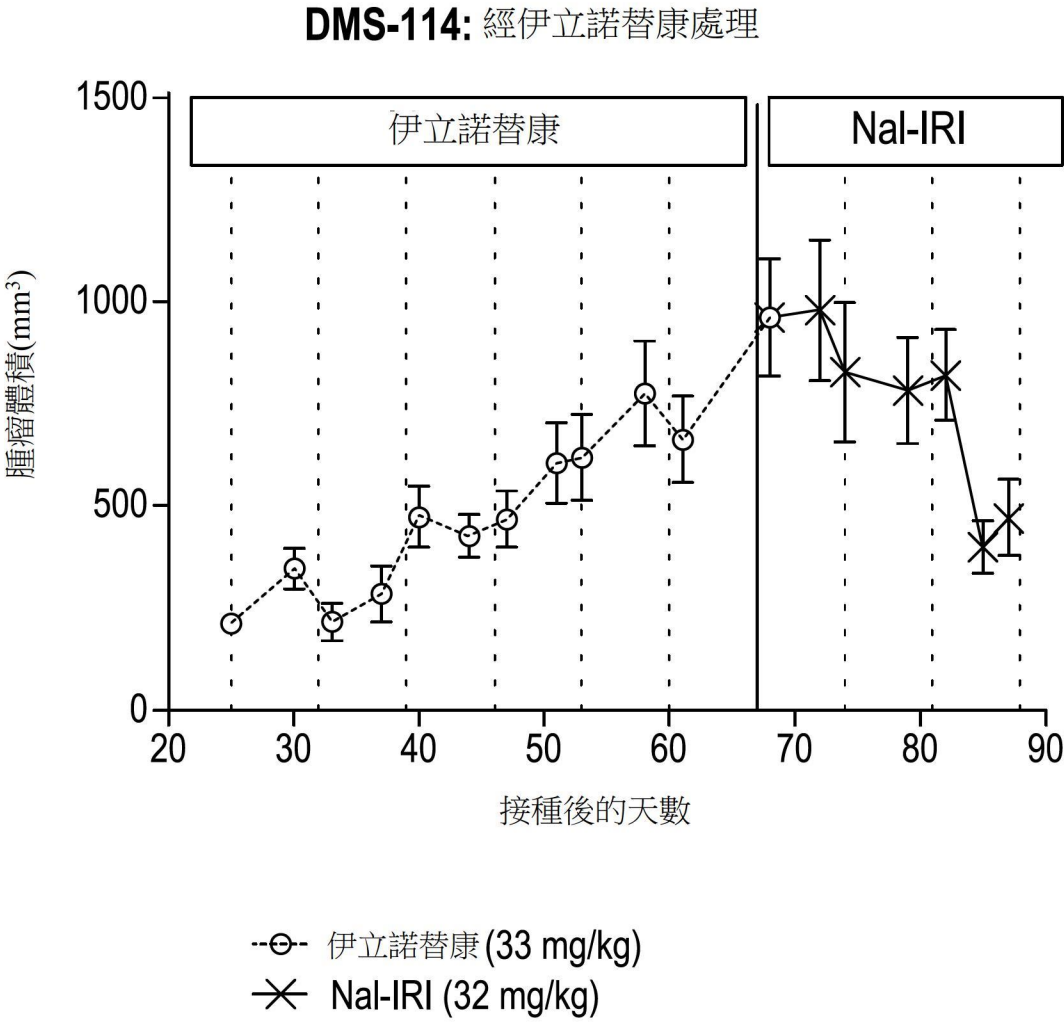
【圖13B】



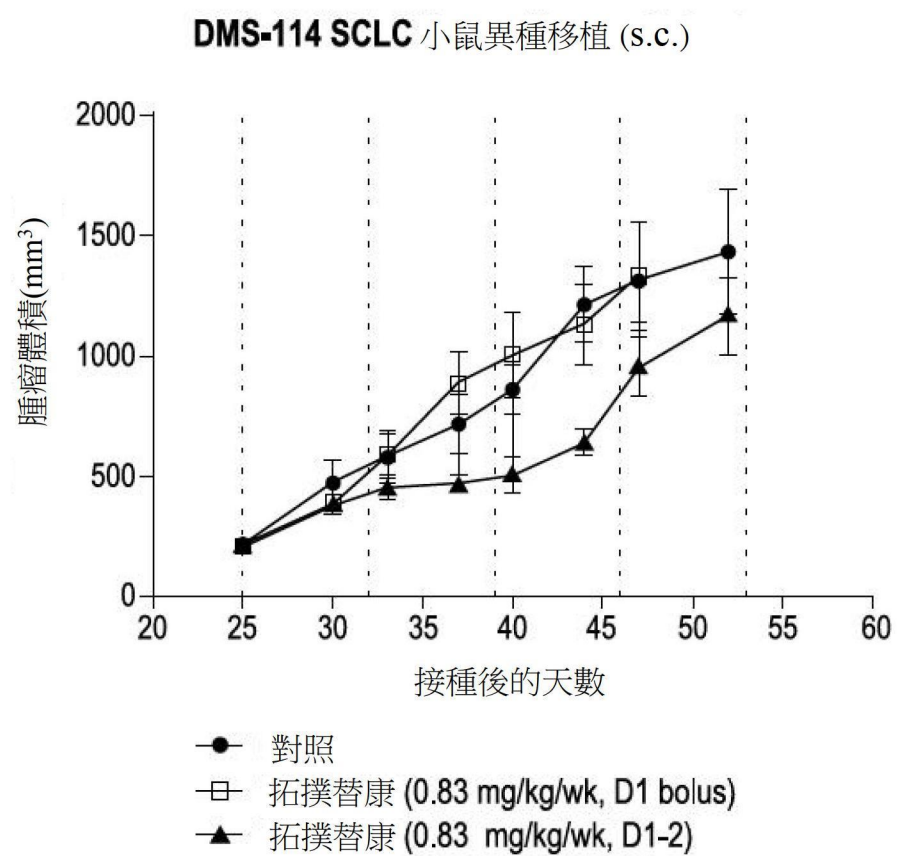
【圖14A】



【圖14B】

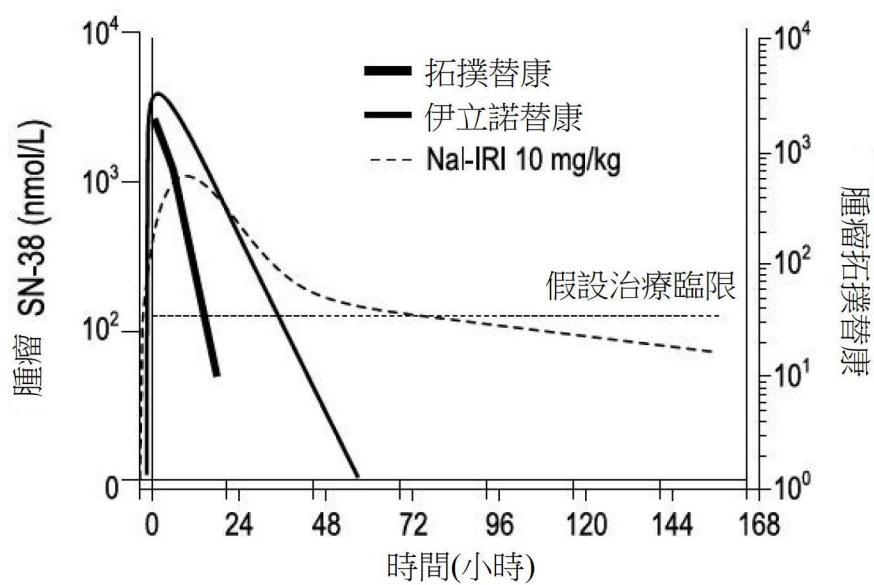


【圖14C】

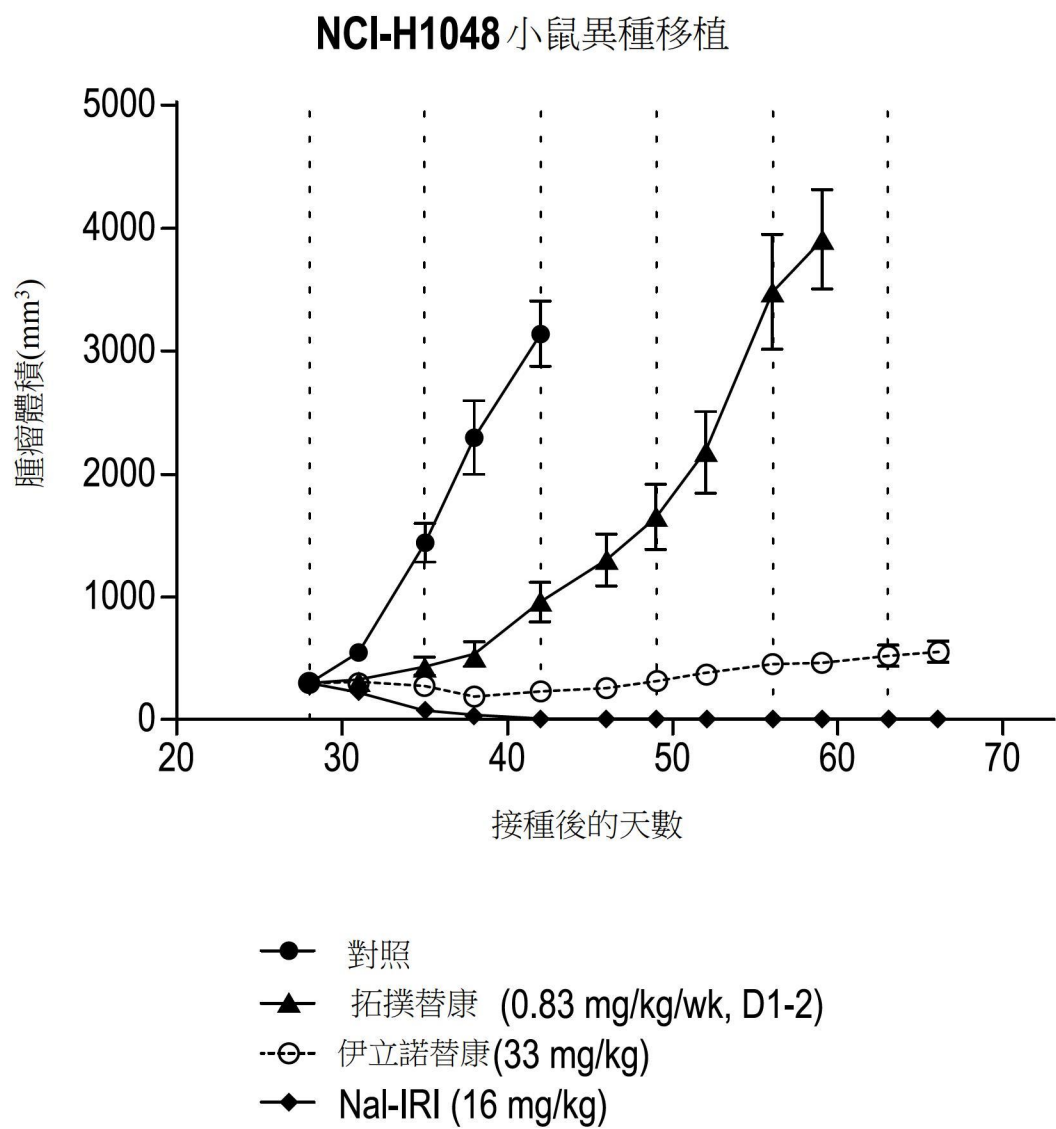


【圖15A】

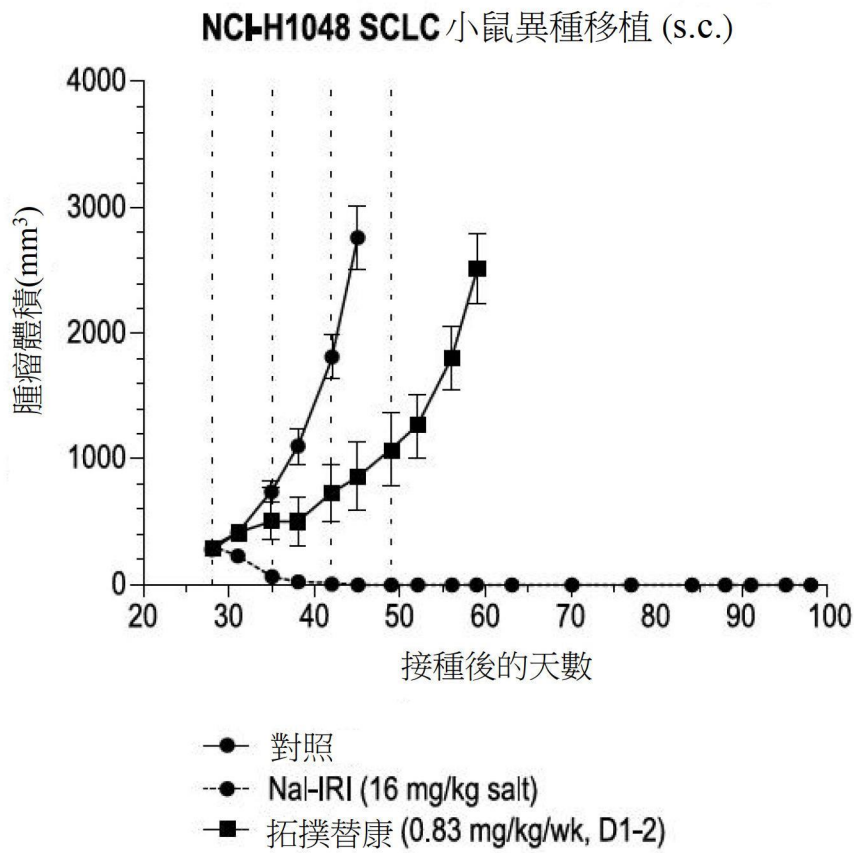
假設的腫瘤暴露



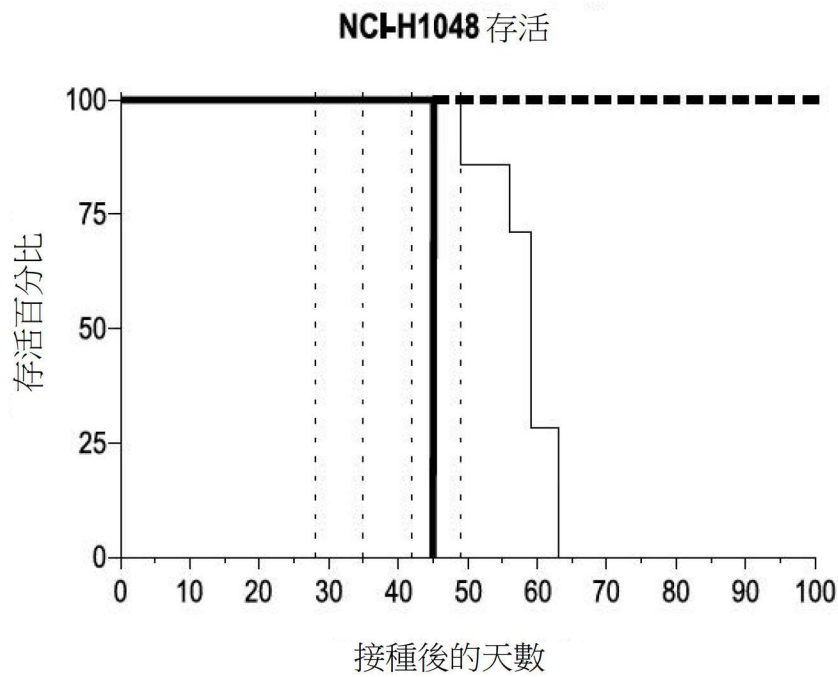
【圖15B】



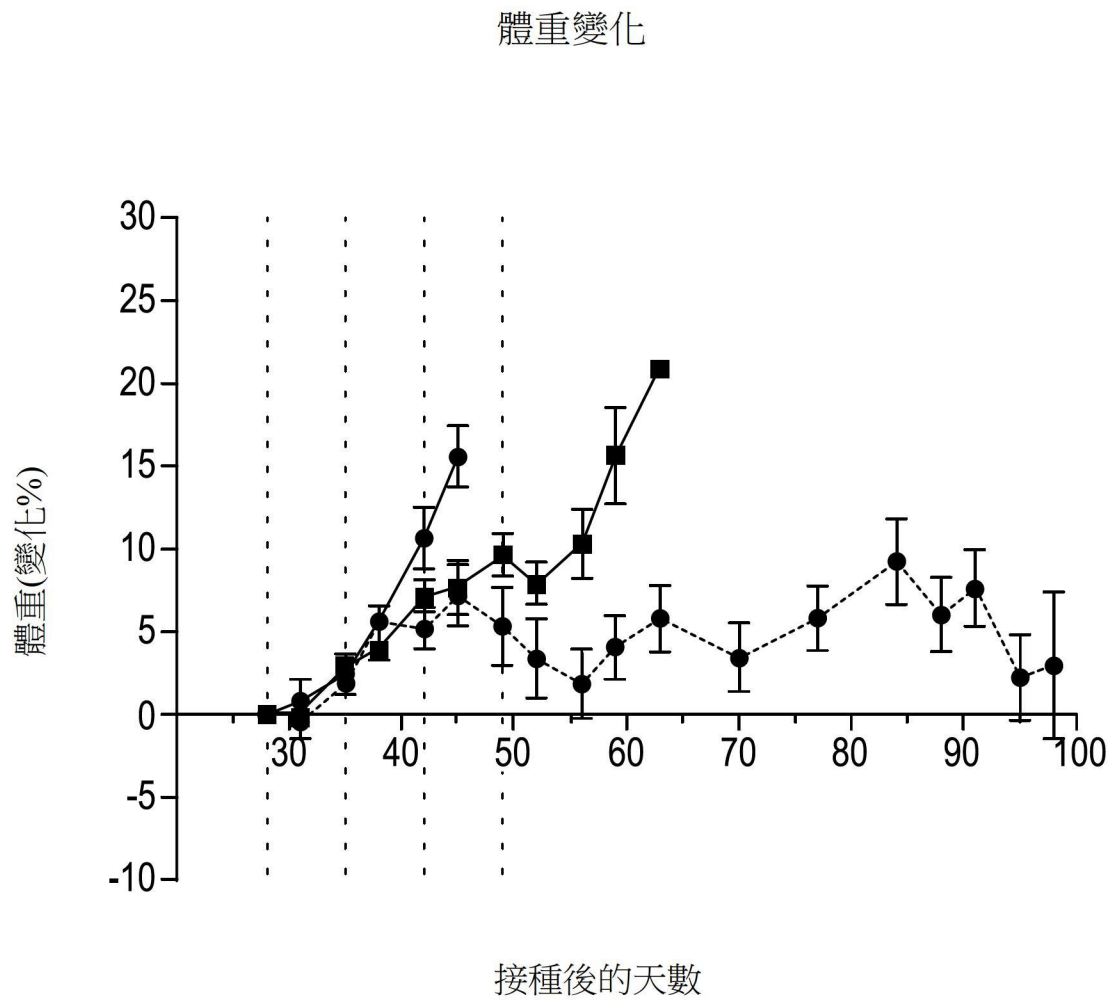
【圖15C】



【圖16A】



【圖16B】



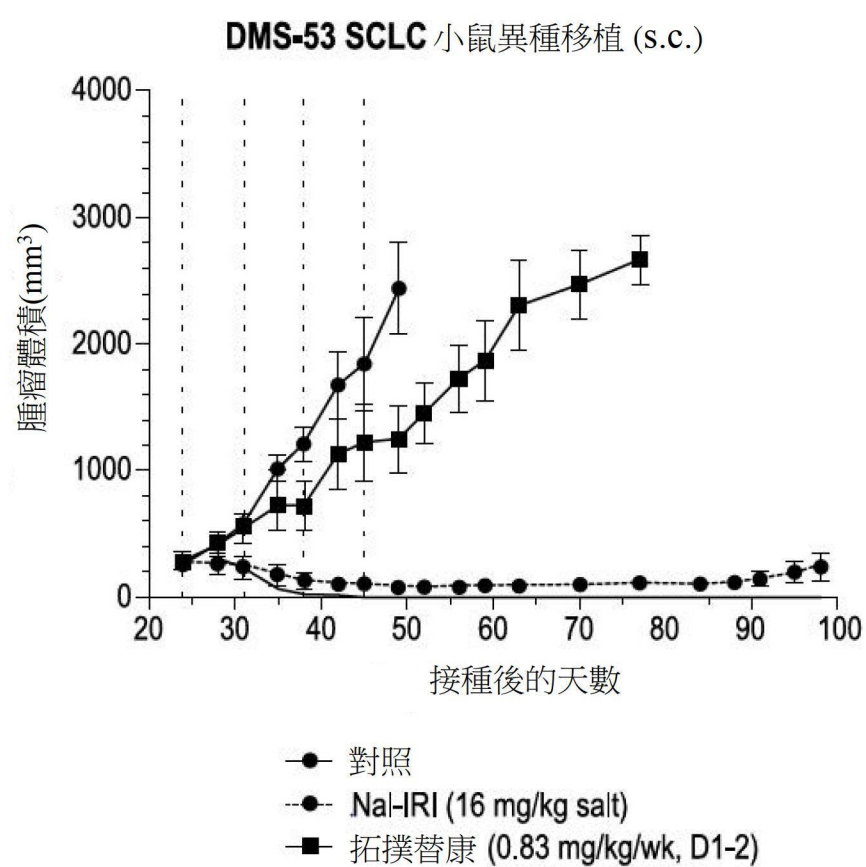
【圖16C】

第98天時的反應**	CR	PR	SD	PD
對照	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	100% (6/6)
Nal-IRI	100% (7/7)	0% (0/7)	0% (0/7)	0% (0/7)
拓撲替康	0% (0/7)	0% (0/7)	0% (0/7)	100% (7/7)

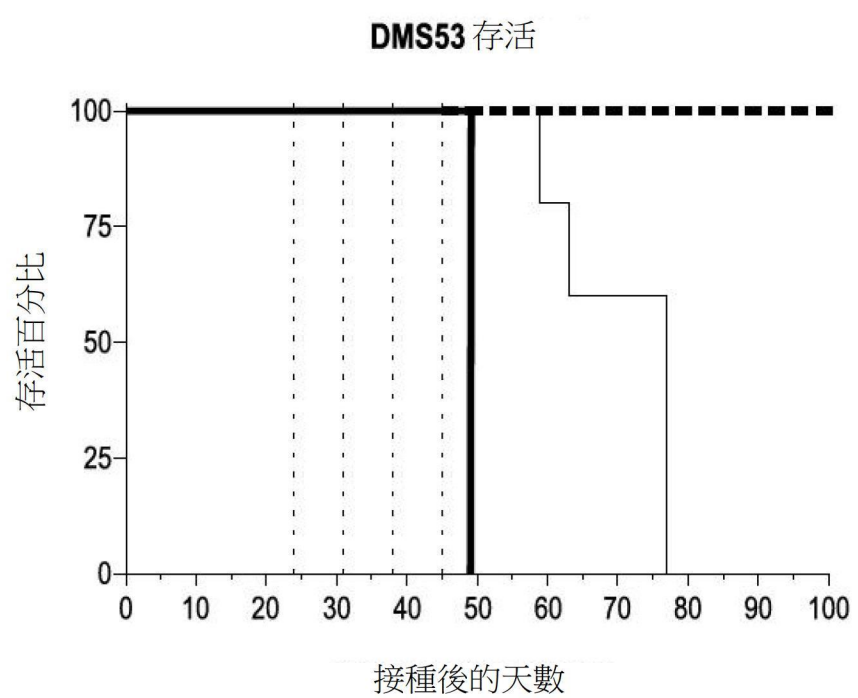
**基於自基線之腫瘤體積變化所測定之反應率：

- CR: $\Delta TV < -95\%$
- PR: $-95\% \leq \Delta TV < -30\%$
- SD: $-30\% \leq \Delta TV < 30\%$
- PD: $\Delta TV \geq 30\%$

【圖16D】



【圖17A】



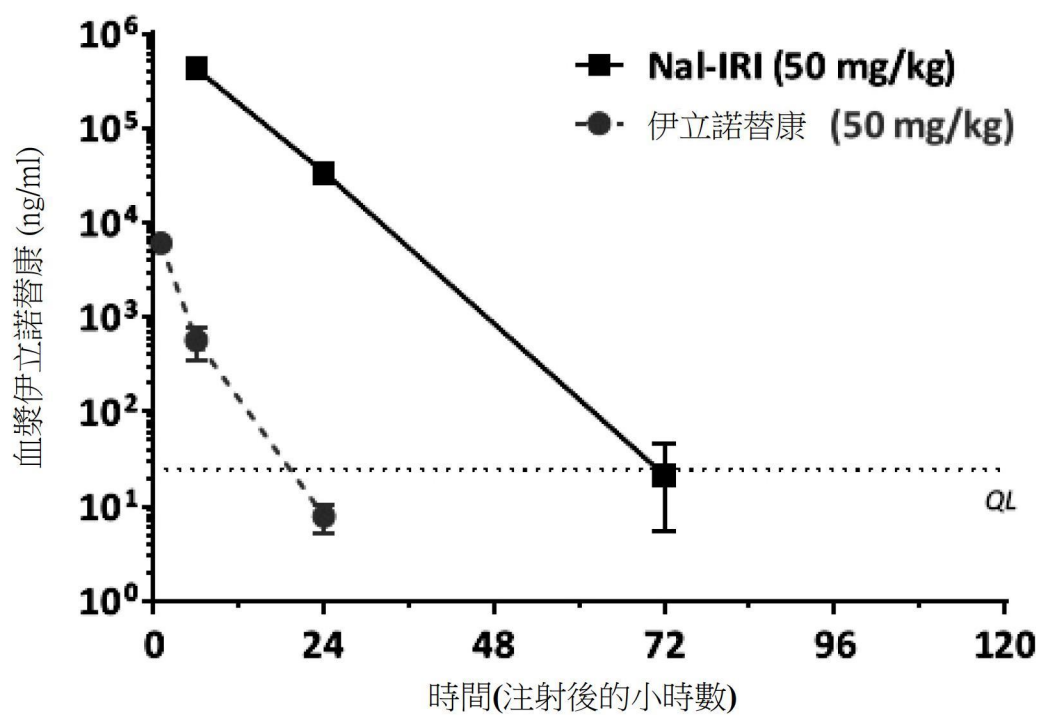
【圖17B】

第98天時的反應**	CR	PR	SD	PD
對照	0% (0/5)	0% (0/5)	0% (0/5)	100% (5/5)
Nal-IRI	0% (0/5)	60% (3/5)	40% (2/5)	0% (0/5)
拓撲替康	0% (0/5)	0% (0/5)	0% (0/5)	100% (5/5)

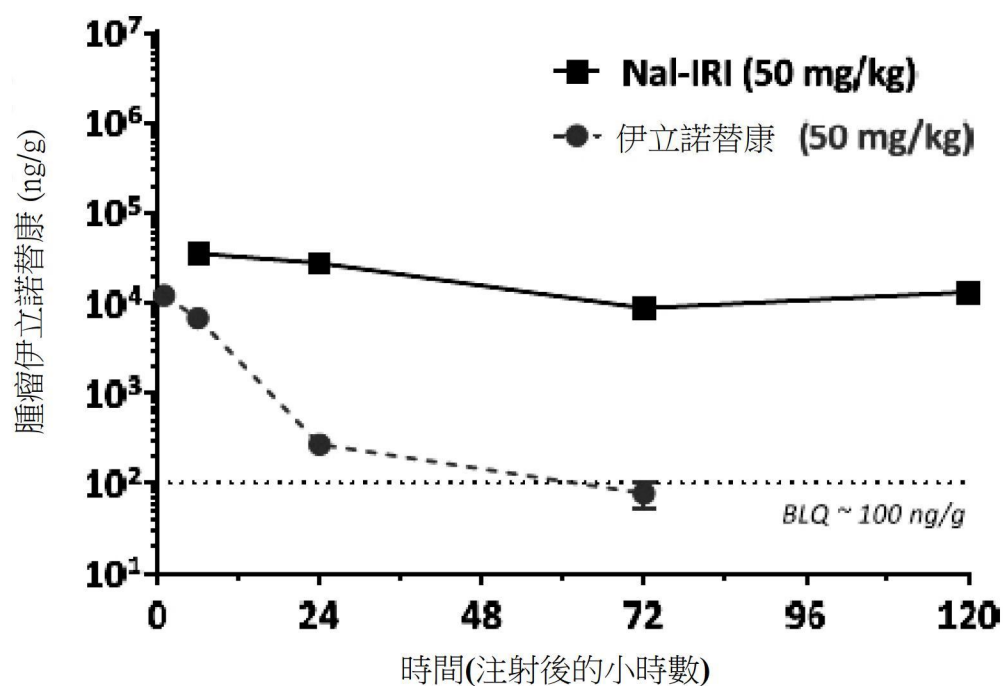
**基於自基線之腫瘤體積變化所測定之反應率：

- CR: $\Delta TV < -95\%$
- PR: $-95\% \leq \Delta TV < -30\%$
- SD: $-30\% \leq \Delta TV < 30\%$
- PD: $\Delta TV \geq 30\%$

【圖17C】

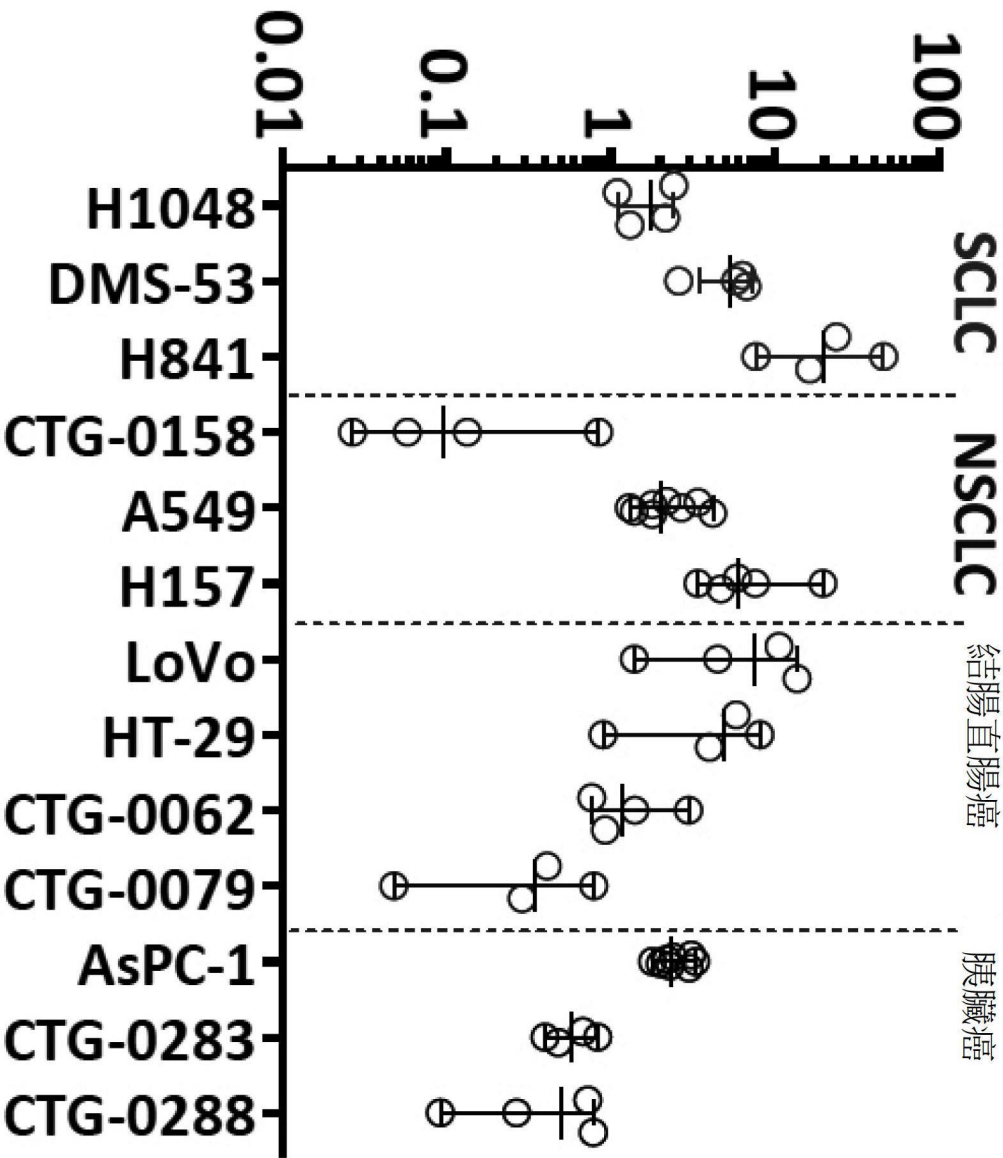


【圖18A】

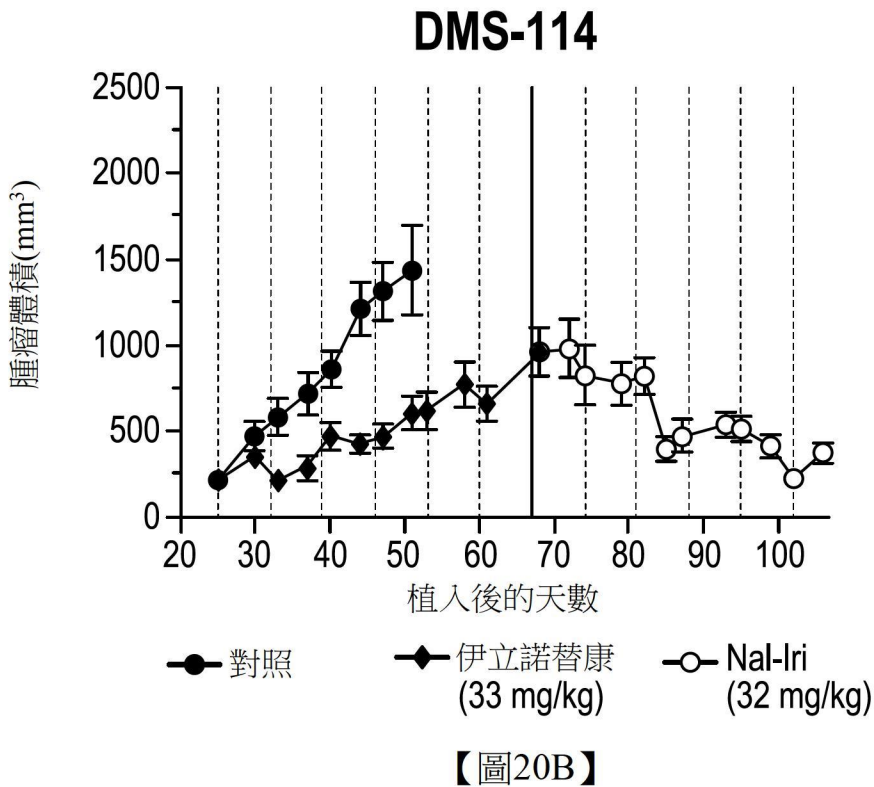
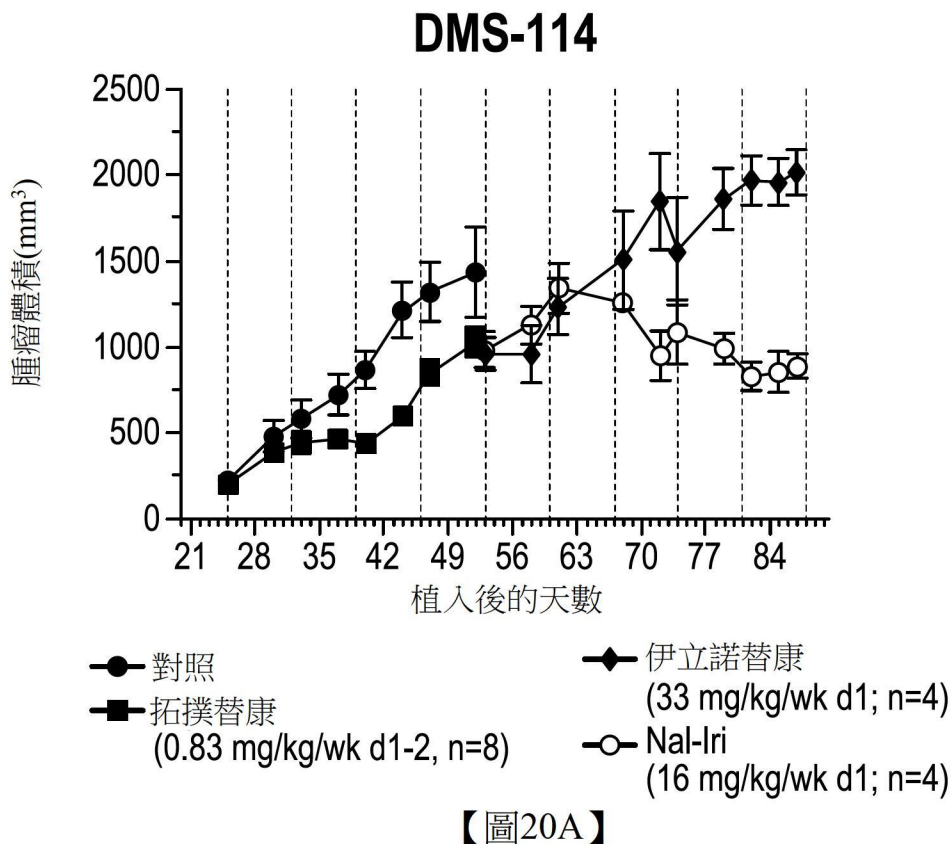


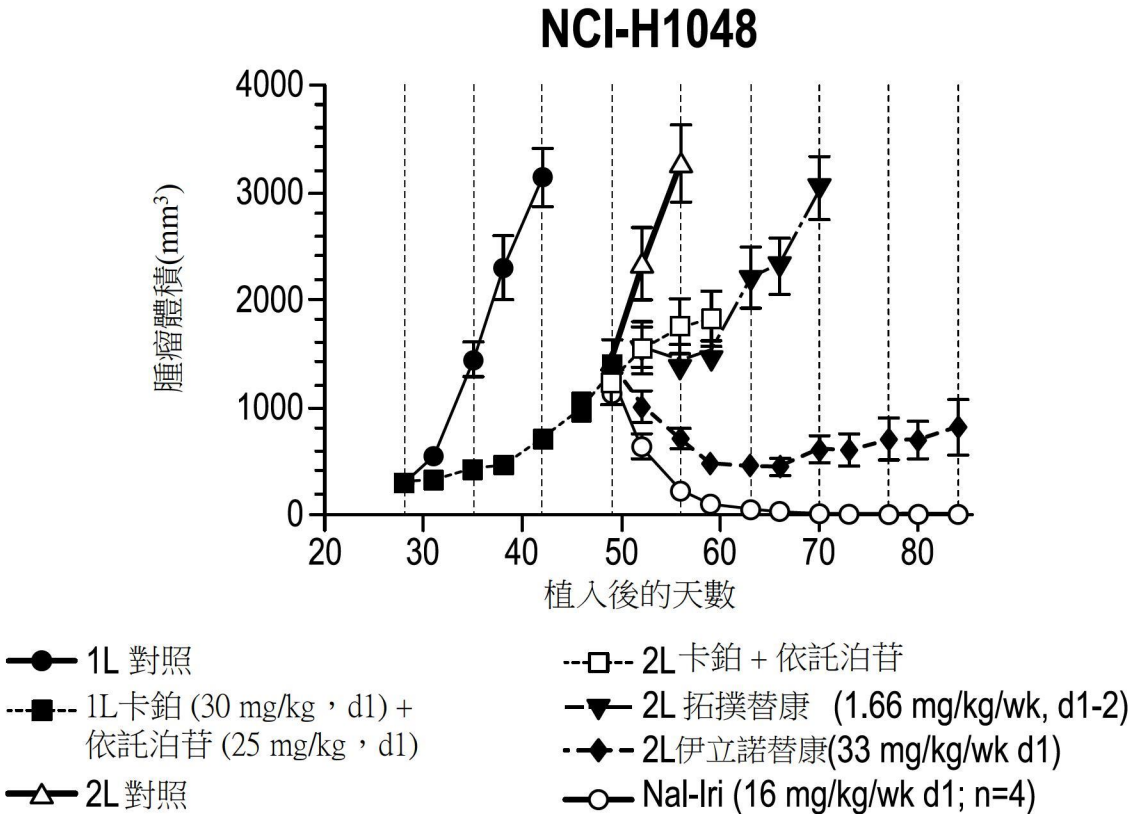
【圖18B】

24小時的腫瘤伊立諾替康(ID/g%)

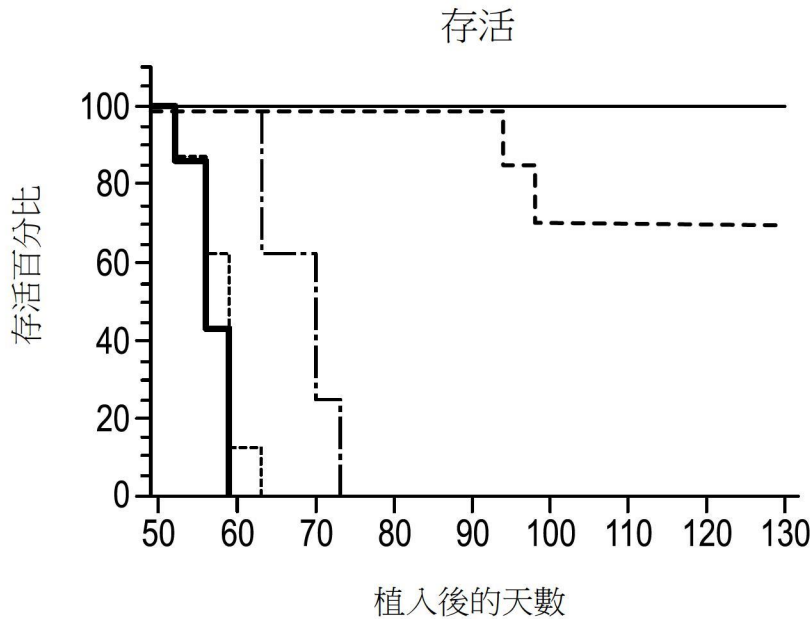


【圖19】

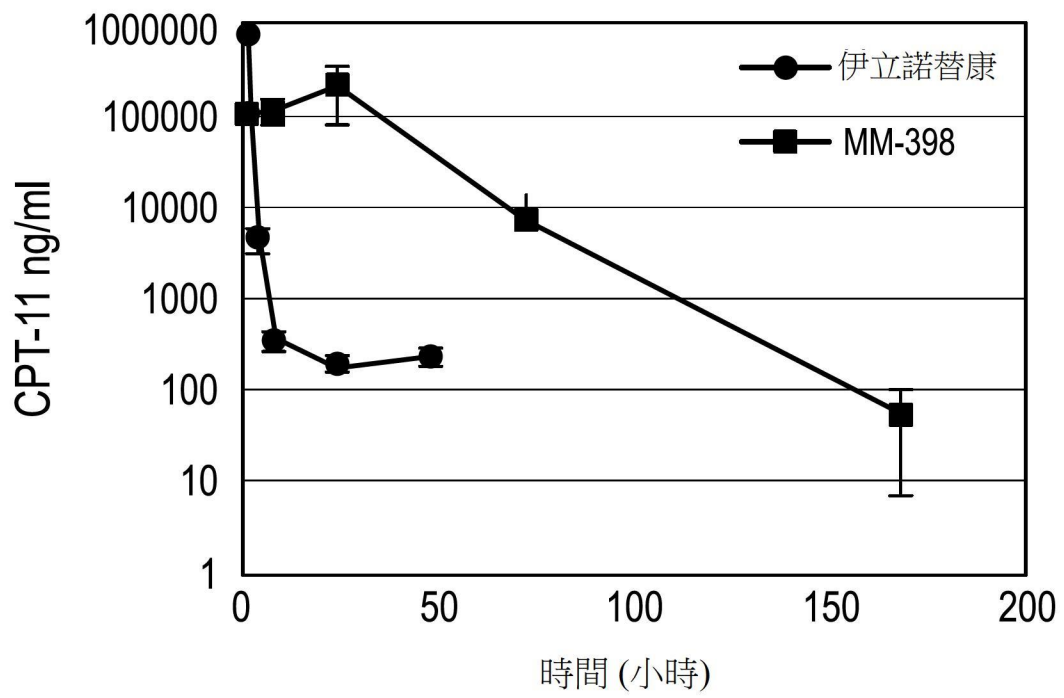




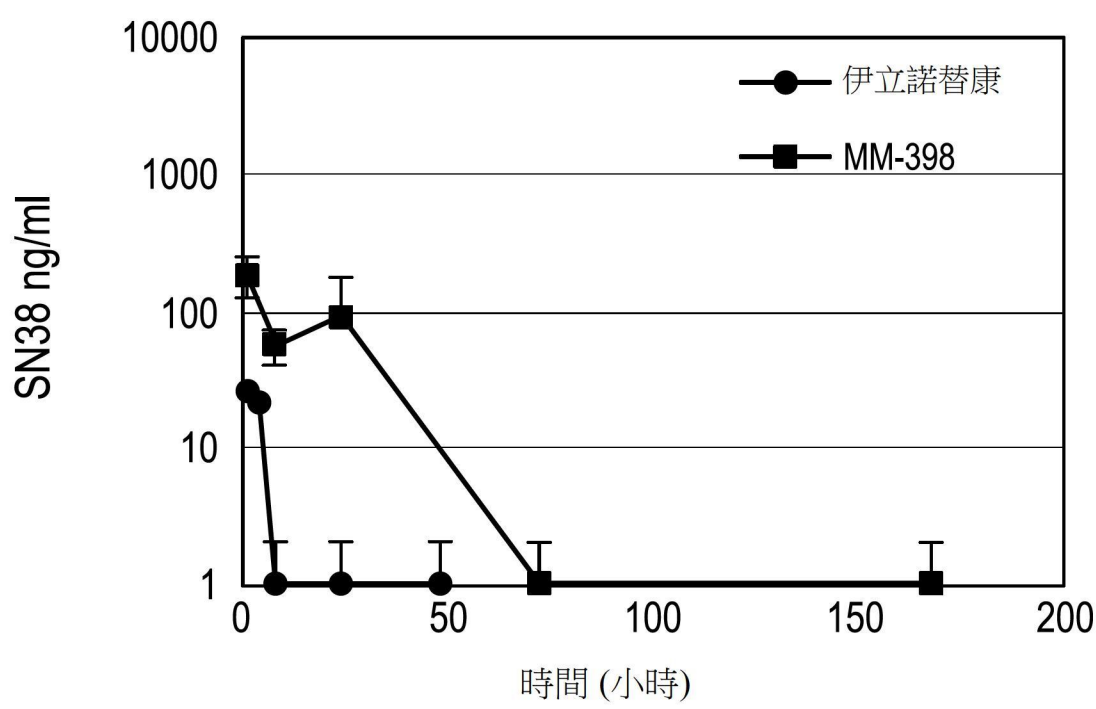
【圖21A】



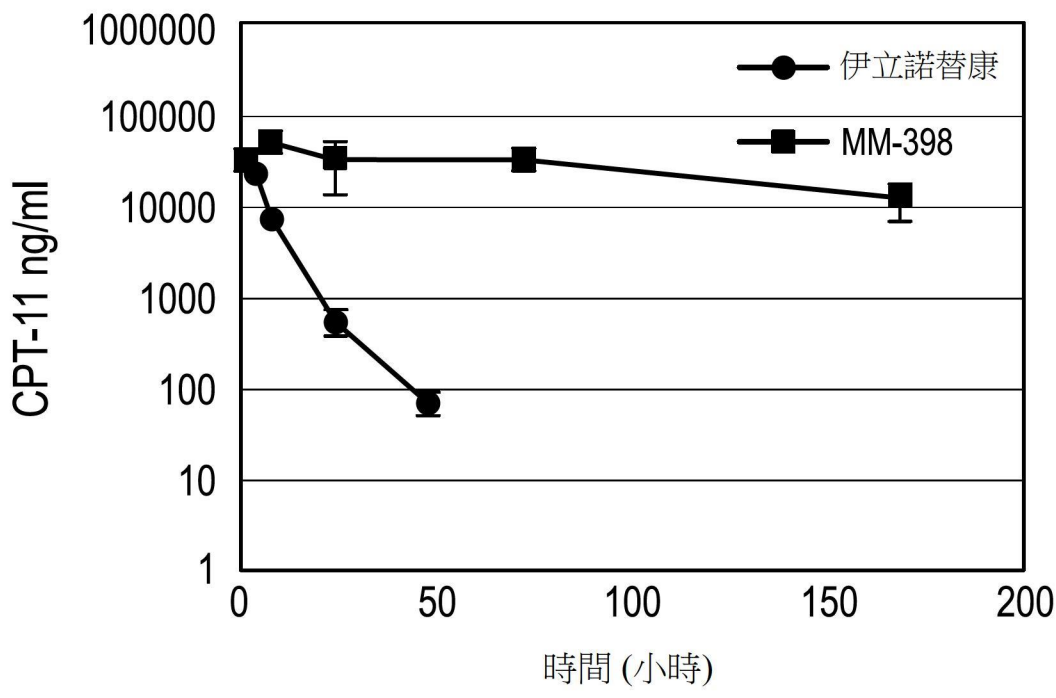
【圖21B】



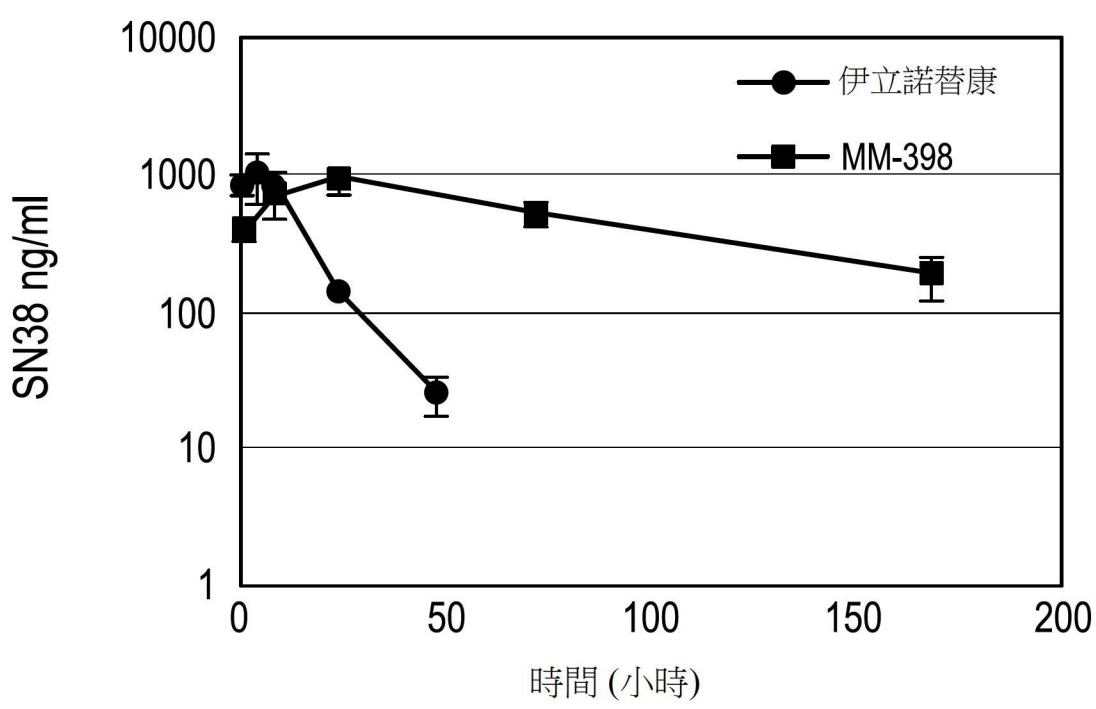
【圖22A】



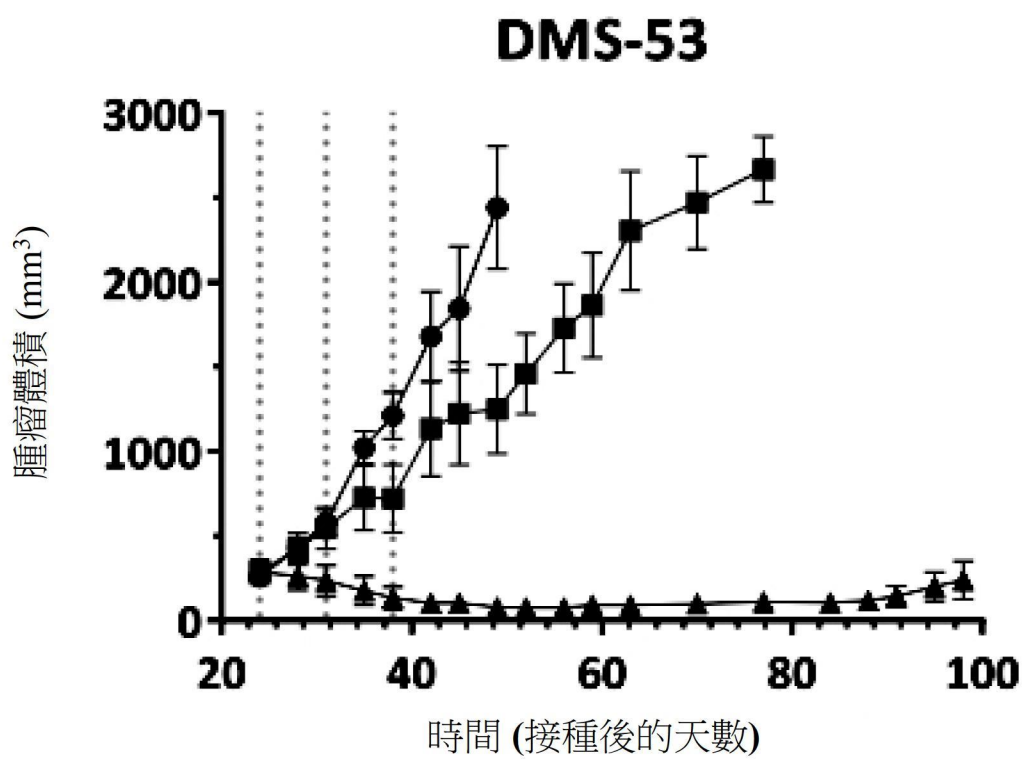
【圖22B】



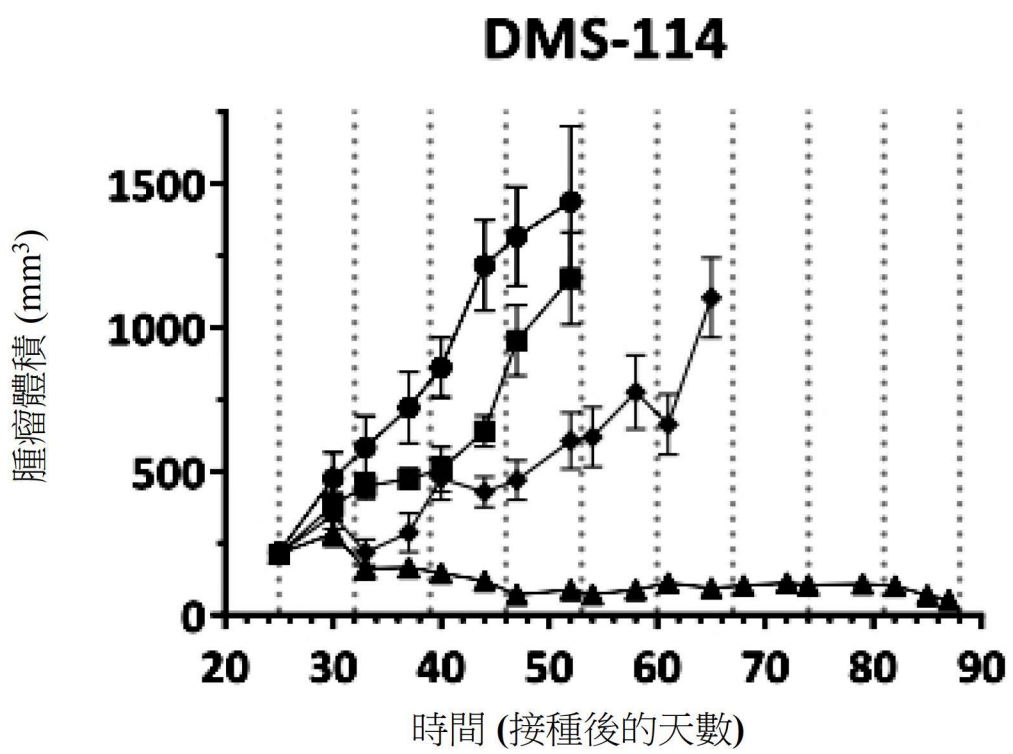
【圖22C】



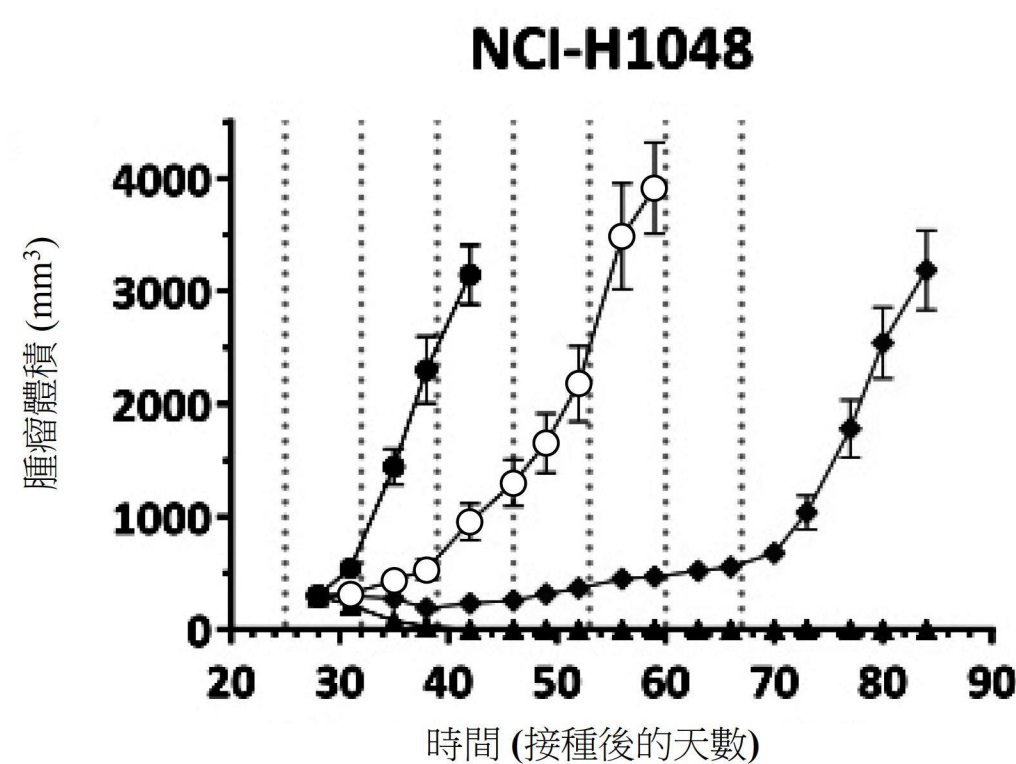
【圖22D】



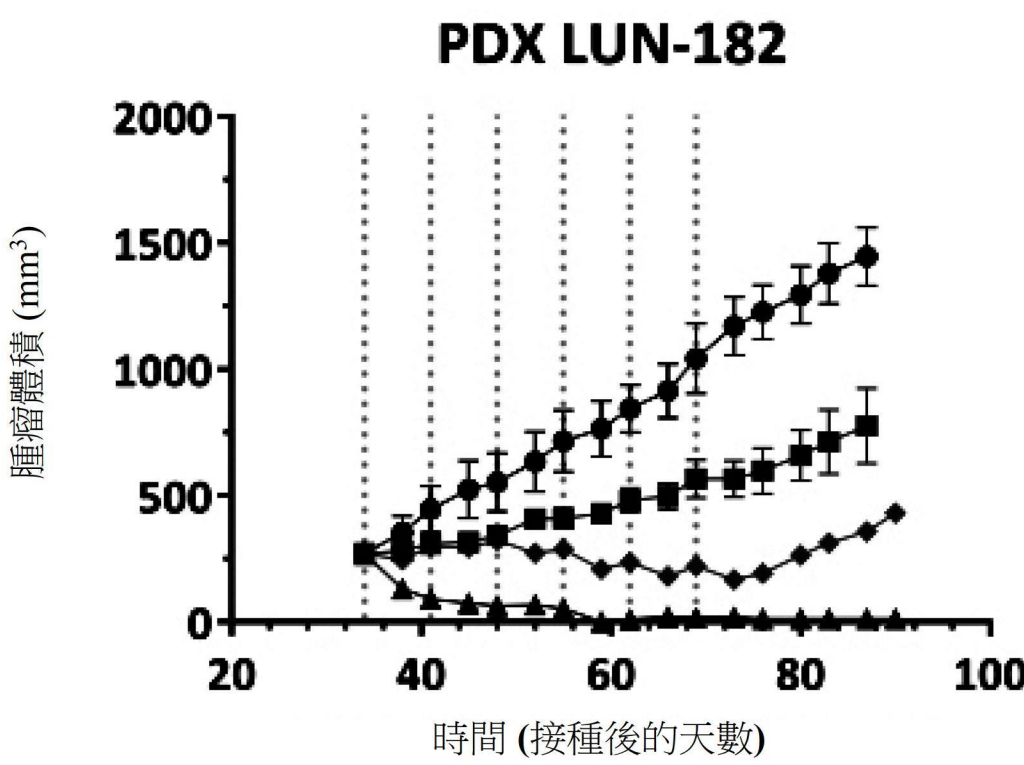
【圖23A】



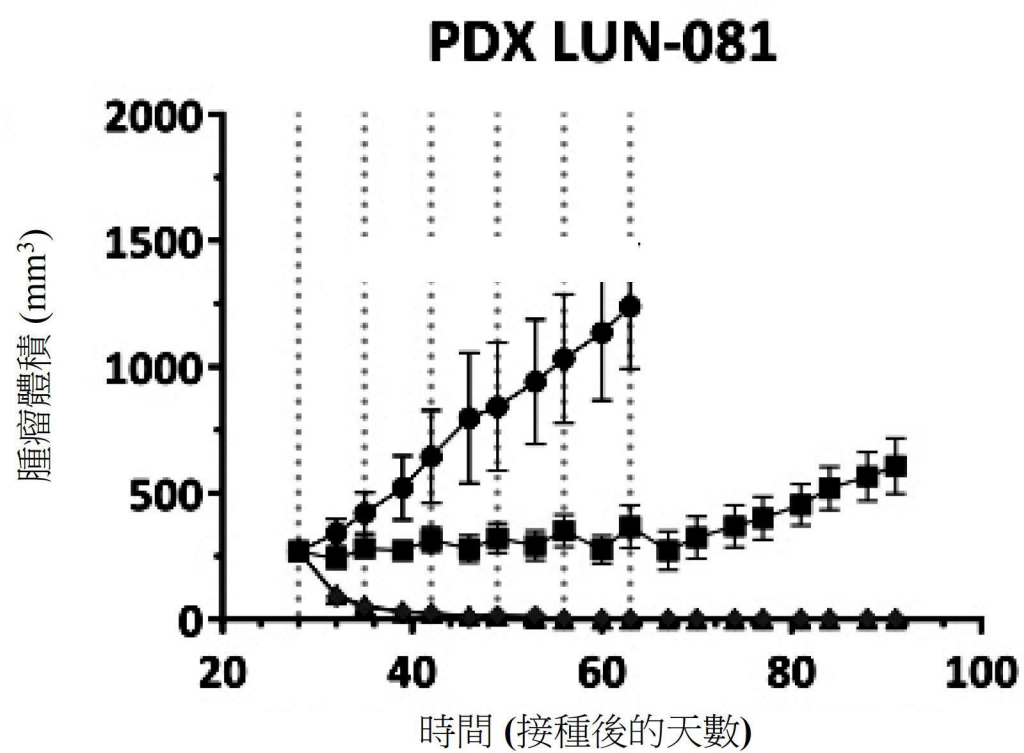
【圖23B】



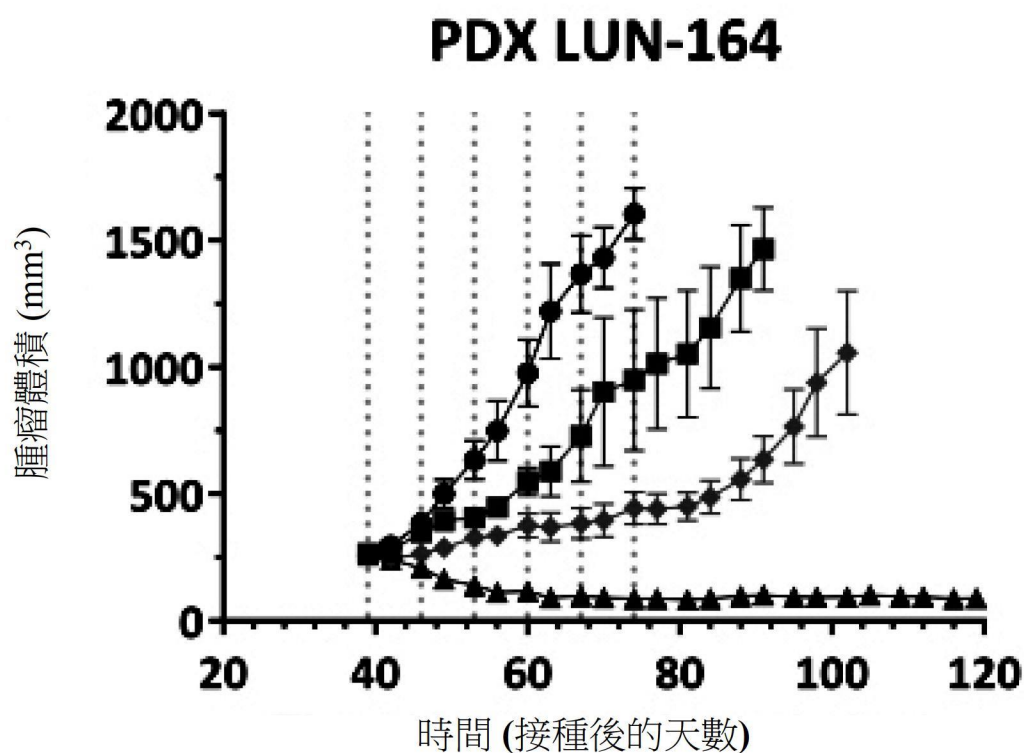
【圖23C】



【圖23D】



【圖23E】



【圖23F】