



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201317002 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：101123370

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 06 月 29 日

(51)Int. Cl.：

A61K39/395 (2006.01)

A61K31/337 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/06/30

美國

61/503,342

2011/08/31

美國

61/529,630

2012/01/30

法國

1250860

2012/02/07

美國

61/596,102

(71)申請人：莫里馬克藥廠(美國) MERRIMACK PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

賽諾菲公司(法國) SANOFI (FR)

法國

(72)發明人：庫巴塞克 威廉 KUBASEK, WILLIAM (US)；莫約 維克多 MOYO, VICTOR

(ZW)；皮爾柏格 約瑟夫 PEARLBERG, JOSEPH (US)；泰伯哈 費雪 伊莎貝爾

爾 TABAH-FISCH, ISABELLE (FR)；麥克貝思 蓋文 MACBEATH, GAVIN (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：4 共 85 頁

(54)名稱

合併太平洋紫杉醇治療婦科癌症之抗-ErbB3 抗體的劑量及投藥

DOSAGE AND ADMINISTRATION OF ANTI-ERBB3 ANTIBODIES IN COMBINATION WITH
PACLITAXEL FOR TREATMENT OF GYNECOLOGICAL CANCERS

(57)摘要

提供方法和組成物於使用抗-ErbB3 抗體結合太平洋紫杉醇之晚期婦科癌症的臨床治療。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201317002 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：101123370

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 06 月 29 日

(51)Int. Cl.：

A61K39/395 (2006.01)

A61K31/337 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/06/30

美國

61/503,342

2011/08/31

美國

61/529,630

2012/01/30

法國

1250860

2012/02/07

美國

61/596,102

(71)申請人：莫里馬克藥廠(美國) MERRIMACK PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

賽諾菲公司(法國) SANOFI (FR)

法國

(72)發明人：庫巴塞克 威廉 KUBASEK, WILLIAM (US)；莫約 維克多 MOYO, VICTOR

(ZW)；皮爾柏格 約瑟夫 PEARLBERG, JOSEPH (US)；泰伯哈 費雪 伊莎貝爾

爾 TABAH-FISCH, ISABELLE (FR)；麥克貝思 蓋文 MACBEATH, GAVIN (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：4 共 85 頁

(54)名稱

合併太平洋紫杉醇治療婦科癌症之抗-ErbB3 抗體的劑量及投藥

DOSAGE AND ADMINISTRATION OF ANTI-ERBB3 ANTIBODIES IN COMBINATION WITH
PACLITAXEL FOR TREATMENT OF GYNECOLOGICAL CANCERS

(57)摘要

提供方法和組成物於使用抗-ErbB3 抗體結合太平洋紫杉醇之晚期婦科癌症的臨床治療。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101123370

A61K39/395 (2006.01)

※申請日：101.6.29

※IPC 分類：A61K31/337 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

合併太平洋紫杉醇治療婦科癌症之抗-ErbB3 抗體的劑量與
投藥

DOSAGE AND ADMINISTRATION OF ANTI-ERBB3
ANTIBODIES IN COMBINATION WITH PACLITAXEL
FOR TREATMENT OF GYNECOLOGICAL CANCERS

二、中文發明摘要：

提供方法和組成物於使用抗-ErbB3 抗體結合太平洋紫杉醇之晚期婦科癌症的臨床治療。

三、英文發明摘要：

Provided are methods and compositions for clinical treatment of advanced gynecological cancers using anti-ErbB3 antibodies combined with paclitaxel.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為： 無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

相關申請案之交互參照

本申請案主張於 2011 年 6 月 30 日申請之美國臨時專利申請案 61/503,342、於 2011 年 8 月 31 日申請之美國臨時專利申請案 61/529,630、於 2012 年 2 月 7 日申請之美國臨時專利申請案 61/596,102 和於 2012 年 1 月 30 日申請之法國申請案 1250860 之優先權，全部係以參考文獻方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明提供方法和組成物於使用抗-ErbB3 抗體結合太平洋紫杉醇之晚期婦科癌症的臨床治療。

【先前技術】

儘管癌症療法和晚期選擇有改進，但仍然存在一個迫切需要來有效地建立療法，開發新的、有希望的療法，來延長患者生命，同時維持高品質的生活，特別是在現有療法之抗藥性或難治的晚期癌症的情況下。

此 ErbB3 受體為 148kD 跨膜受體，屬於 ErbB/EGFR 受體酪胺酸激酶家族，雖然其缺少內在激酶活性。此 ErbB 受體形成同源二聚體複合物，以利用調解多個信號傳導路徑的配位基依賴性（以及在某些情況下之配位基非依賴性）活化來影響細胞和器官的

生理。在腫瘤細胞中，包含 ErbB3 的異二聚體（例如 ErbB2/ErbB3）已被證明為 ErbB 家族內最為致有絲分裂和致癌的受體複合物。基於調蛋白（heregulin, HRG）的結合，一生理配位基作為 ErbB3 受體，ErbB3 與其他 ErbB 家族成員的二聚化，主要是 ErbB2。

ErbB3/ErbB2 二聚化導致 ErbB3 的磷酸轉移作用發生在包含在蛋白質之細胞質尾部內的酪胺酸殘基。這些位置的磷酸化作用產生 SH2 停靠位置給含有 SH2 的蛋白，包括 PI3-激酶。因此，含有 ErbB3 的二聚體複合物為 AKT 強而有力的活化劑，ErbB3 擁有六個具有 YXXM 圖案的酪胺酸磷酸化作用位置，在磷酸化時，提供優秀的結合位置給磷酸肌醇-3-激酶（PI3K），這些作用產生 AKT 路徑上隨後接續而來的活化作用。這六個 PI3K 位置係作為 ErbB3 信號的強大放大器。此路徑的活化作用更引誘出數個重要的生物過程，包含腫瘤形成，例如，細胞成長、遷移和存活。

調蛋白已被證明為包含在數個不同類型的癌症：乳房、卵巢、子宮內膜結腸、胃、肺、甲狀腺、神經膠瘤、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤以及頭和頸部的鱗狀細胞癌。在大部分的這些腫瘤類型中，藉由過度表現或是自分泌或旁分泌環路的活化，HRG 調節生長、侵入和血管生成。藉由阻斷 HRG 結合來瓦解調蛋白自分泌環路，或是此 ErbB2/ErbB3 二聚物的瓦解可以提供一個重要的治療方法來控制癌細胞生長。

【發明內容】

提供組成物和方法來治療人類患者的婦科癌症，包括供給患者一抗-ErbB3 抗體和太平洋紫杉醇的組合，其中，組合的供給（或是給藥）係根據特定的臨床劑量方案（例如，特定的藥物劑量以及根據一特定的給藥時間表）。較佳者，此人類患者具有婦科癌症。在一實施例中，此婦科癌症為晚期癌症。在另一實施例中，此婦科癌症為抗藥性或難治的係以鉑類試劑來治療。在各種此類的實施例中，婦科癌症為局部晚期或轉移性上皮性卵巢癌、復發性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌。

一示範的抗-ErbB3 抗體為抗體 A 或是其抗原結合片段和變異體。在一實施例中，此抗體包括變異重（VH）區及/或變異輕（VL）區，其係分別由 SEQ ID NOs:1 和 3 提出的核酸序列所編碼。在另一實施例中，此抗體包括 VH 區及/或 VL 區，分別包含 SEQ ID NOs:2 和 4 提出的胺基酸序列。在另一實施例中，此抗體 A 包括有（以胺基至羧基末端的順序）CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 序列，其包含 SEQ ID NO: 5(CDRH1)、SEQ ID NO: 6 (CDRH2) 和 SEQ ID NO: 7 (CDRH3) 提出的胺基酸序列，及/或（以胺基至羧基末端的順序）CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 (CDRL1)、SEQ ID NO: 9 (CDRL2) 和 SEQ ID NO: 10 (CDRL3) 提出的胺基酸序列。在又一實施例中，

一抗體使用於競爭結合及/或結合至上述抗體的人類 ErbB3 上的相同抗原決定基。在一特定實施例中，此抗原決定基包括人類 ErbB3 (SEQ ID NO: 11) 的殘基 92-104。在另一實施例中，抗體與抗體 A 的競爭係用來結合至人類 ErbB3，並具有至少 90% 變異區胺基酸序列係與上述之抗-ErbB3 抗體一致。參見，例如，美國專利號 No. 7,846,440 和美國專利申請公開號 No. 20100266584。

因此，在一方面，提供方法來治療（例如，有效的治療）人類患者的晚期婦科癌症，這些方法包括：供給患者一有效數量的（a）一抗-ErbB3 抗體包括有 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 序列，其包含 SEQ ID NO: 5 (CDRH1)、SEQ ID NO: 6 (CDRH2) 和 SEQ ID NO: 7 (CDRH3) 提出的胺基酸序列，以及 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 (CDRL1)、SEQ ID NO: 9 (CDRL2) 和 SEQ ID NO: 10 (CDRL3) 提出的胺基酸序列；以及（b）太平洋紫杉醇，其中此方法包括至少一週期，其中此週期係為一個 4 週的期間，其中對每一週期供給此抗-ErbB3 抗體每週劑量 20 mg/kg，除了週期 1 週 1 隨意供給此抗-ErbB3 抗體 40mg/kg 之外，以及供給此太平洋紫杉醇每週一次的劑量 $80\text{mg}/\text{m}^2$ ，其中此婦科癌症係選自局部晚期或轉移性上皮性卵巢癌、復發性卵巢癌、輸卵管癌和原發性腹膜癌所組成之群組。在一實施例中，此抗-ErbB3

抗體係為抗體 A。

在另一實施例中，在二個週期之後，供給交替的給藥週期，其中每個交替的給藥週期是供給抗-ErbB3 抗體每週劑量 20 mg/kg，以及在此交替的給藥週期開始的前三週供給太平洋紫杉醇每週一次的劑量 80 mg/m²，且在此交替的給藥週期的第四週不要供給太平洋紫杉醇。在另一方面，提供方法來治療人類患者的晚期婦科癌症，這些方法包括：供給患者一有效數量的 (a) 一抗-ErbB3 抗體包括有 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 序列，其包含 SEQ ID NO: 5 (CDRH1)、SEQ ID NO: 6 (CDRH2) 和 SEQ ID NO: 7 (CDRH3) 提出的胺基酸序列，以及 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 (CDRL1)、SEQ ID NO: 9 (CDRL2) 和 SEQ ID NO: 10 (CDRL3) 提出的胺基酸序列；以及 (b) 太平洋紫杉醇，其中此方法包括至少一週期，其中此週期係為一個 4 週的期間，其中每一週期供給此抗-ErbB3 抗體每週劑量 12 mg/kg，除了週期 1 週 1 隨意供給此抗-ErbB3 抗體 20mg/kg 之外，以及供給太平洋紫杉醇每週一次的劑量 80mg/m²，其中此婦科癌症係選自局部晚期或轉移性上皮性卵巢癌、復發性卵巢癌、輸卵管癌和原發性腹膜癌所組成之群組。

另一方面，提供方法來治療人類患者的晚期婦科癌症，這些方法包括：供給患者一有效數量的 (a) 一

抗-ErbB3 抗體包括有 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 序列，其包含 SEQ ID NO: 5 (CDRH1)、SEQ ID NO: 6 (CDRH2) 和 SEQ ID NO: 7 (CDRH3) 提出的胺基酸序列，以及 CDRL1、和 CDRL2 和 CDRL3 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 (CDRL1)、SEQ ID NO: 9 (CDRL2) 和 SEQ ID NO: 10 (CDRL3) 提出的胺基酸序列；以及 (b) 太平洋紫杉醇，其中此方法包括至少一週期，其中此週期為一個 4 週的期間，其中對每一週期供給此抗-ErbB3 抗體每隔一週的劑量 20 mg/kg，以及供給太平洋紫杉醇每週一次的劑量 80 mg/m²，其中此婦科癌症係選自局部晚期或轉移性上皮性卵巢癌、復發性卵巢癌、輸卵管癌和原發性腹膜癌所組成之群組。

在另一方面，提供方法來治療人類患者的晚期婦科癌症，這些方法包括：供給病患一有效數量的 (a) 一抗-ErbB3 抗體包括有 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 序列，其包含 SEQ ID NO: 5 (CDRH1)、SEQ ID NO: 6 (CDRH2) 和 SEQ ID NO: 7 (CDRH3) 提出的胺基酸序列，以及 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 (CDRL1)、SEQ ID NO: 9 (CDRL2) 和 SEQ ID NO: 10 (CDRL3) 提出的胺基酸序列；以及 (b) 太平洋紫杉醇，其中此方法包括至少一週期，其中此週期係為 4 週的期間，其中對每一週期供給此抗-ErbB3 抗體每隔一週的劑量 40 mg/kg，以及供給太平洋紫杉醇每週一次的劑量 80 mg/m²，其中此婦科癌

症係選自局部晚期或轉移性上皮性卵巢癌、復發性卵巢癌、輸卵管癌和原發性腹膜癌所組成之群組。

在一實施例中，此病患已事先以鉑類化合物治療。

在另一實施例中，供給此抗-ErbB3 抗體在至少一個週期之前係為單一療法。

在另一實施例中，供給此單一療法 40 mg/kg 持續一週。

在另一實施例中，此癌症為鉑-抗藥性或是難治的。在一實施例中，此癌症對順鉑（cisplatin）為抗藥性/難治的。

在另一實施例中，配製此抗體用於靜脈內給藥的劑量為 20mg/kg。

但在另一方面，提供套組來治療人類患者的婦科癌症，此套組包括：一抗-ErbB3 抗體的劑量，包括有 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 序列，其包含分別在 SEQ ID NO: 5 (CDRH1)、SEQ ID NO: 6 (CDRH2) 和 SEQ ID NO: 7 (CDRH3) 提出的胺基酸序列，以及 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 序列，其包含分別在 SEQ ID NO: 8 (CDRL1)、SEQ ID NO: 9 (CDRL2) 和 SEQ ID NO: 10 (CDRL3) 提出的胺基酸序列，以及在請求項 1 的方法中使用此抗-ErbB3 抗體的指示。

在一實施例中，本發明之套組包括至少 500 mg 的抗體。

在另一實施例中，本發明之套組包括至少 1 mg 的

太平洋紫杉醇。在另一方面，提供一抗-ErbB3 抗體，此抗體包括：SEQ ID NO: 5 (CDRH1)、SEQ ID NO: 6 (CDRH2)、SEQ ID NO: 7 (CDRH3)、SEQ ID NO: 8 (CDRL1)、SEQ ID NO: 9 (CDRL2) 和 SEQ ID NO: 10 (CDRL3)，與太平洋紫杉醇共同給藥至少一個週期，其中此週期為一個四週的期間，且其中對每一週期供給此抗-ErbB3 抗體每週劑量 20 mg/kg，除了週期 1 週 1 隨意供給此抗-ErbB3 抗體 40 mg/kg 之外，以及供給此太平洋紫杉醇每週一次的劑量 80 mg/m²。

【實施方式】

I. 定義

在此使用之名詞「主題」或「患者」為人類癌症患者。

在此使用之「有效治療」係指治療產生有利的結果，例如，一疾病或失調的至少一症狀的改善。一個有利的結果可以表現為超過基線的改善，亦即，在開始治療前，根據本發明之方法在測量或觀察上的改善。一個有利的結果亦可表現為婦科癌症的標誌之有害進展的制止、變慢、延緩或穩定。有效治療可指婦科癌症的至少一症狀的緩和。這類的有效治療可以是，例如，減少病患痛苦、減少病灶的尺寸及/或數量，可以減少或預防腫瘤轉移，及/或可以變慢腫瘤成長。

此名詞「有效數量」係指一試劑的總數，此試劑

提供所需的生物、治療及/或預防疾病的結果。此結果可以是減少、改善、減輕、變小、延緩及/或緩和疾病的一個或多個徵兆、症狀或起因，或是任何其他所需生物系統的變化。在參考癌症中，有效數量包括一數量足夠使腫瘤縮小及/或減少腫瘤的生長速率（例如抑制腫瘤生長），或預防或延緩其他不需要的細胞增生。在某些實施例中，有效數量為一數量足夠延緩腫瘤發展。在某些實施例中，有效數量為一數量足夠預防或延緩腫瘤復發。有效數量可以一次或多次給藥來供給。藥物或組成物的有效數量可以：(i) 減少癌細胞數量；(ii) 減少腫瘤尺寸；(iii) 抑制、減慢、減緩一定程度，並可能停止癌細胞浸潤至周邊器官；(iv) 抑制（例如，減緩一定程度，並可能停止腫瘤轉移；(v) 抑制腫瘤生長；(vi) 預防或延緩腫瘤發生及/或復發；及/或 (vii) 緩和在一定程度上的一個或多個與癌症相關的症狀。在一範例中，一「有效數量」為抗體 A 之數量和太平洋紫杉醇的數量臨床證實可達到顯著地減少婦科癌症或減緩婦科癌症的擴展，例如鉑抗藥性/難治的晚期卵巢癌。

此名詞「抗體」描述多肽包括至少一個抗體源抗原結合位置（例如，VH/VL 區或 Fv，或互補決定區 - CDR），其係特別結合至 ErbB3。抗體包含已知型式的各種抗體。例如，抗體可為人類抗體、人源化抗體、雙特異抗體或嵌合抗體。此抗體亦可為 Fab、Fab'2、

ScFv、SMIP、Affibody®、奈米體或域抗體。此抗體亦可以是以下任何同型：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgAsec、IgD 和 IgE。此抗體可以是自然發生抗體或是經過修改的抗體（例如，突變、刪除、替換、接合至一非抗體部份）。例如，一抗體可以包含一個或多個變異胺基酸（相較於自然發生抗體），其改變抗體的特性（例如，功能特性）。例如，多數此類的修改在此領域中為已知者且會影響，例如，半衰期、效應器功能及/或對病患內抗體的免疫反應。此名詞抗體也包括人工多胜肽構造，其包括至少一個抗體源抗原結合位置。

太平洋紫杉醇是一種具有抗腫瘤活性的天然產物。此藥物係透過自歐洲紅豆杉的半合成製程產生的。太平洋紫杉醇的化學名稱是（5 β ,20-環氧-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -六羥基化物-11-烯-9-酮 4,10-二醋酸 2-苯甲酸酯 13-酯 具有（2R,3S）-N-苯甲醯基-3-苯異絲胺酸。太平洋紫杉醇係以商品名 Taxol® 出售。

在此使用之名詞「鉑類試劑」或「鉑療法」係指有機鉑化合物，包含例如卡鉑（carboplatin）和順鉑（cisplatin）。

在此使用之名詞「抗藥性」係指腫瘤細胞可能開始時對化學治療劑具有反應，但在治療期間變成抗藥性。在此使用之名詞「難治的」係指腫瘤細胞對化學治療劑沒有反應或是在化學治療劑的存在下持續生

長。在一實施例中，抗藥性或難治的腫瘤 其中之一係在具有腫瘤之患者完成一個療程後之無治療間隔係小於 6 個月（例如，由於此癌症的復發），或是在療程期間有腫瘤擴展。

II. 抗 -ErbB3 抗體有用的抗 -ErbB3 抗體（或 VH/VL 區域源自此）可以使用此領域中已熟知的方法來製造。另外，也可使用已確認之抗 -ErbB3 抗體，例如，也可以使用描述於 U.S. 7,846,44 中之 Ab#3、Ab #14、Ab #17、Ab # 19。與任何這些抗體競爭來結合至 ErbB3 的抗體也可以使用。更多可使用且已確認之抗 -ErbB3 抗體包含揭露於 US 7,285,649；US20200310557；US20100255010，以及抗體 IB4C3 和 2D1D12（U3 Pharma Ag）二者皆揭露於例如，US2004/0197332；抗 -ErbB3 抗體被稱為 AMG888（U3-1287 – U3 Pharma Ag 和 Amgen）；以及單株抗體 8B8 描述於 US 5,968,511 中。此類抗體的一範例為抗體 A 具有重鏈及輕鏈，其分別包括有在 SEQ ID NOs 12 和 13 所提出之胺基酸序列。在 US 7,846,440 中，抗體 A 被稱為「Ab #6」。

在一實施例中，此抗 -ErbB3 抗體包括變異重（VH）區及/或變異輕（VL）區，其係分別由 SEQ ID NOs:1 和 3 提出的核酸序列所編碼。在另一實施例中，此抗體包括 VH 區及/或 VL 區，分別包含 SEQ ID NOs:2 和 4 所提出的胺基酸序列。在再一實施例中，此抗體

包括有 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 序列，其包含 SEQ ID NO: 5 (CDRH1)、SEQ ID NO: 6 (CDRH2) 和 SEQ ID NO: 7 (CDRH3) 提出的胺基酸序列，及/或 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 (CDRL1)、SEQ ID NO: 9 (CDRL2) 和 SEQ ID NO: 10 (CDRL3) 提出的胺基酸序列。在又一實施例中，此抗體競爭結合至及/或結合至上述抗體的人類 ErbB3 上的相同抗原決定基。在一特定實施例中，此抗原決定基包括人類 ErbB3 (SEQ ID NO: 11) 的殘基 92-104。在另一實施例中，此抗體結合至人類 ErbB3，並具有至少 90% 變異區序列係與上述之抗體一致。

在其他實施例中，抗體為完全人類單株抗體，例如 IgG2，其係結合至 ErbB3，且預防此 HRG 和似 EGF 配位基引起 ErbB3 的細胞內的磷酸化作用。

抗-ErbB3 抗體，例如抗體 A，可以使用此領域中所熟知的方法，例如在原核或真核細胞內產生。在一實施例中，醣化蛋白在細胞株內產生抗體，例如 CHO 細胞。

III. 醫藥組成物

適合給藥給患者的醫藥組成物通常為適合腸胃外給藥的形式，例如，在一液體載體，或是適合重組成液體溶液或懸浮液用於靜脈內給藥。

一般而言，組成物通常包括一藥學上可接受的載體。在此使用之名詞"藥學上可接受的"是指由政府管

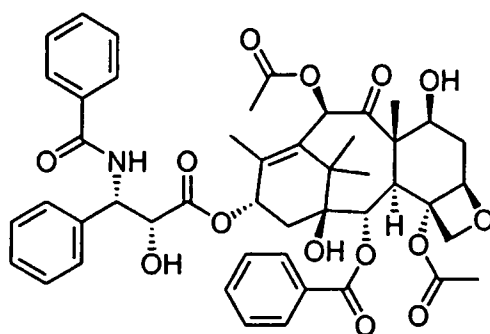
理機構的認可或在美國藥典或其他普遍公認的藥典中列出可使用在動物身上的，特別是在人類。名詞"載體"是指一稀釋液、佐藥、賦形劑或載具係與化合物一起供給。此類的藥學上載體可以是無菌液體，例如水和油，包含那些石油、動物、植物或合成來源，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油、甘油聚乙二醇蓖麻醇酸酯等等。水或鹽水溶液以及葡萄糖水和甘油溶液可以用來作為載體，特別是注射用溶液（例如，包括一抗-ErbB3 抗體）。用於腸胃外給藥之液體組成物可以配製成注射或連續輸注的給藥。注射或輸注的給藥途徑包含靜脈內、腹膜內、肌肉內、脊髓內和皮下。在一實施例中，抗-ErbB3 抗體和太平洋紫杉醇二者係以靜脈給藥（例如，個別或一起，例如，各自超過一小時的過程）。

用於靜脈內輸注（例如，超過一小時的過程）的抗體 A 係供應在一個無菌、單次使用的藥瓶，其包含濃度為 25 mg/ml 的 10.1 ml 的抗體 A 在一 20mM 組胺酸，150mM 氯化鈉的水溶液中，pH 值為 6.5，其係應該貯存在 2-8°C。

太平洋紫杉醇注射，USP 為一透明無色至淡黃色的黏性溶液，它係以非水溶液方式供應，在於靜脈內輸注之前，以適合的腸胃外流體稀釋。太平洋紫杉醇可以在 30 mg(5mL)、100mg(16.7mL)和 300mg(50mL)多劑量藥瓶中。每一 mL 的無菌無熱原溶液包含 6 mg

的太平洋紫杉醇、527mg 的聚氧乙烯 35 蓖麻油，NF1 和 49.7% (v/v) 無水酒精，USP。

太平洋紫杉醇具有下列結構式：



太平洋紫杉醇係為白色至灰白色結晶粉末，具有分子式 C₄₇H₅₁NO₁₄，且分子量為 853.9。它是高度親脂性，不溶於水，且融化在大約 216 °C 至 217 °C。

IV. 患者族群

在此提供有效的方法，其係利用抗-ErbB3 抗體和太平洋紫杉醇的結合來治療人類患者中特定婦科癌症。在一實施例中，使用主題方法和組成物來治療的人類患者係患有局部晚期/轉移性或復發性上皮性卵巢癌。在另一實施例中，使用主題方法和組成物來治療的人類患者係患有輸卵管癌。在一實施例中，使用主題方法和組成物來治療的人類患者係患有原發性腹膜癌。

在一實施例中，使用主題方法和組成物來治療的人類患者係為在主要化學療法之後仍具有復發性或持

續性疾病的跡象。

在另一實施例中，使用主題方法和組成物來治療的人類患者具有至少一已以先前鉑為基礎的化學療法組合，以管理原發性或復發性疾病，例如，一化學療法組合包括卡鉑、順鉑或另外的有機鉑化合物。

在又一實施例中，此患者患有鉑-抗藥性或難治的婦科癌症。在一範例中，此鉑-抗藥性/難治的癌症是卵巢癌。

在又一實施例中，接受過治療之癌症為晚期。在一方面，此名詞「晚期」癌症表示第 II 期（Stage II）以上的癌症。另一方面，「晚期」係指疾病於化學療法一般所建議的階段，其係為下列任何之一：1. 復發性疾病的設置：任何階段或等級； 2. 第 IC 期或更高，任何等級； 3. 第 IA 或 IB 期，等級 2 或 3；或 4 在不完整的手術或手術後懷疑殘留的疾病（無法進行進一步的手術）的設置：任何階段或等級。

患者可以在治療前、治療期間或治療後，測試或選擇一個或多個上面所述之臨床屬性。

V. 合併療法

如同在此所提供者，係供給抗-ErbB3 抗體附加太平洋紫杉醇，此對具有特定婦科癌症的主題可有效改善。在一實施例中，此抗-ErbB3 抗體係為抗體 A。

在此所使用的，附加的或結合的給藥（共同給藥）包含化合物以相同或不同劑量形式的同時給藥，或化

合物的分開給藥（例如，連續給藥）。例如，此抗體可以與太平洋紫杉醇同時供給，其中此抗體和太平洋紫杉醇二者是配製在一起。另外，此抗體可以與太平洋紫杉醇合併供給，其中抗體和太平洋紫杉醇二者係配製來分開給藥，且為同時或連續的供給。例如，可以先供給抗體，之後才是太平洋紫杉醇的給藥，反之亦然。此類的同時或連續給藥更可以使抗體 A 和太平洋紫杉醇同時存在於受治療患者內。

在另一實施例中，抗-ErbB3 抗體係配製用來靜脈內給藥。在特定實施例中，此抗-ErbB3 抗體供給的劑量係選自：40mg/kg、20mg/kg、12mg/kg、10mg/kg、6mg/kg 及/或 3.2mg/kg。在一實施例中，抗體的劑量是隨著時間改變。例如，此抗體在開始時可以供給較高的劑量，然後再隨時間而降低。在另一實施例中，此抗體在開始時可以供給較低的劑量，然後再隨時間而增加。在又一實施例中，抗體 A 的劑量 40mg/kg 每週供給一次持續一或二週，接著以抗體 A 的劑量 20 mg/kg 結合太平洋紫杉醇。

VI. 治療方案

適合的治療方案包含，例如，這些其中（A）抗-ErbB3 抗體供給一患者（即人類主題）每週一次，超過四週的過程（劑量 20mg/kg），以及（B）太平洋紫杉醇供給一患者 i) 每週一次持續四週或 ii) 每週一次，在抗-ErbB3 治療開始的前三週，且在第四週期間不

要。治療的週期為四週。

在一實施例中，此週期係每四週重複一次。

在一實施例中，此抗-ErbB3 抗體係以單一療法供給，且在至少一個週期的抗-ErbB3 抗體/太平洋紫杉醇合併療法之前。在一實施例中，抗-ErbB3 抗體單一療法係供給一週。在另一實施例中，抗-ErbB3 抗體單一療法係供給二週，其中此抗-ErbB3 抗體之供給在 i) 40mg/kg 二週或 ii) 第一週 40mg/kg 且第二週 20mg/kg。

在一實施例中，太平洋紫杉醇結合抗體 A 的測量間隔至少七天。太平洋紫杉醇每週適合的劑量為 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 。

在另一實施例中，抗體 A 的四個劑量在 4-週週期內共供給四次，即，每週一劑量。此給藥週期必要時可以重複。

在另一實施例中，抗體 A 抗體每次供給的數量為固定的。在又一實施例中，抗體供給的數量每次劑量都不同。例如，抗體的保持（或後續）劑量可以高於或相等於第一次供給的載入劑量。在又一實施例中，此抗體的可以低於或相等於此載入劑量。

VII. 結果

有關標靶病灶，對療法的反應可能包含：

完全反應（CR）：所有標靶病灶完全消失。任何病理上的淋巴結（不管是標靶或非標靶）必須減少短軸 $<10\text{mm}$ ；

部份反應 (PR)：標靶病灶直徑的總和至少減少 30%，作為參考基線總和直徑；

疾病進展 (PD)：標靶病灶直徑的總和至少減少 20%，作為參考研究上最小的總和（如果是研究上最小的，這包含基線總和）。另外 20% 的相對增加，總和也必須證明至少有 5mm 的絕對增加。（註：一個或多個新病灶的出現也被認為是進展）；以及

疾病穩定 (SD)：既沒有足夠的收縮以符合 PR，也沒有足夠的增加符合 PD，作為研究上參考最小總和直徑。（註：20% 或更少的變化不能增加 5mm 的直徑總和，或是更多編為疾病穩定）。被分配至疾病穩定的狀態，在至少一次研究進入 6 週的最小間隔之後，測量必須達到疾病穩定。

有關非標靶病灶，對療法的反應可能包含：

完全反應 (CR)：所有標靶病灶完全消失及腫瘤標誌級數正常化。所有淋巴結必須是非病理尺寸 (<10mm 短軸)。如果腫瘤標誌最初高於正常值上限，對患者而言它們必須正常化才可視為完全臨床反應；

非-CR/非-PD：持續的一個或多個非標靶病灶及/或維持腫瘤標誌級數高於正常上限；以及

疾病進展 (PD)：一個或多個病灶的出現及/或現存非標靶病灶的明確進展。明確進展 不能正常勝過標

靶病灶狀態。它必須是代表整體疾病狀態的變化，而不是單一病灶增加。

在示範結果中，根據在此揭露之方法而受治療的患者可能會遇到至少一個婦科癌症徵象的改善，例如鉑抗藥性/難治的晚期卵巢癌。

在一實施例中，如此治療的患者表示出 CR、PR 或 SD。

在另一實施例中，如此治療的患者經歷腫瘤收縮及/或減小生長速率，即，抑制腫瘤生長。在又一實施例中，可以降低或抑制不需要的細胞增生。在另外一個實施中，下述的一個或多個會發生：癌細胞數量可以被減小；腫瘤尺寸可以減小；浸潤至周邊器官的癌細胞可以被抑制、減慢、減緩或停止；腫瘤轉移可以被減緩或抑制；腫瘤生長可以被抑制；腫瘤復發可以被預防或延遲；一個或多個與癌症有關聯的症狀可以減輕一些程度。

在其他實施例中，此類的改善可藉由測量可測量瘤病灶的數量及/或尺寸的減少。可測量病灶定義為那些可以精準的測量到至少一維（要記錄最長直徑），如同 ≥ 10 mm 利用 CT 掃描（CT 掃描層厚不超過 5 mm）、10mm 係利用游標卡尺的臨床檢查或 >20 mm 利用胸部 X-光。非標靶病灶的尺寸，例如病理上淋巴結也可以用來測量改善程度。在一實施例中，病灶能以胸部 X-光或 CT 或 MRI 片來測量。

在其他實施例中，細胞學或組織學用來評估一種療法的反應。當可測量腫瘤達到反應或穩定疾病標準時，在治療期間出現或惡化的任何積液的腫瘤起源的病理上確定可以被認為是在反應或穩定疾病（積液可能是一個治療的副作用）和進展疾病之間的差異。

在某些實施例中，根據在此提供之任何方法，抗-ErbB3 抗體和太平洋紫杉醇的有效劑量的給藥產生至少一個有療效的結果，其係選自腫瘤尺寸的減小、隨著時間推移而出現轉移性病灶數量的減少、完全緩解、部份緩解、疾病穩定、整體反應率的增加或病理學的完全反應所組成之群組。在某些實施例中，所提供之治療方法產生一比較性的臨床受益率（ $CBR=CR+PR+SD \geq 6$ 個月）優於單獨之太平洋紫杉醇所達成者。在其他實施例中，相較於單獨之太平洋紫杉醇，改善的臨床受益率大約為 20%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或更多。

VIII. 套組和單位劑型

也提供套組包括有一醫藥組成物，其包含抗-ErbB3 抗體，例如抗體 A，以及一藥學上可接受之載體，採用有療效的有效數量之醫學組成物使用於前述方法中。此套組亦可選擇包含指示，例如包括有給藥時間表，以允許實踐者（例如，醫師、護士或患者）供給此組成物給患有婦科癌症的患者。在一實施例中，此套組更包括太平洋紫杉醇。在另一實施例中，

此套組包含一注射器。

或者，根據上面所提供之方法，此套組包含單劑量醫藥組成物的多種包裝，每一包含此抗體（例如抗體 A）用於單一給藥的有效數量。抑或是，供給醫藥組成物必需的器具或設備可以包含在套組內。例如，一套組可提供一個或多個預填充注射器包含有一數量的抗體 A，其係大約 100 次 mg/kg 的劑量，以指示根據上述方法給藥。抑或是，此套組可以更包括太平洋紫杉醇在給藥的預定單位劑型（例如，一單位劑型由太平洋紫杉醇製造商所分配）內。

以下的範例僅係作為說明，不應被認為以任何方式限制本案揭露之範疇，基於閱讀本揭露書所作之許多變化和等效將為熟悉此項技術者易於思及者。

在此引用的所有專利、專利申請和公開係在此結合作為整體參考。

實施例

實施例 1：階段 1 在某些婦科癌症和乳癌的試驗

階段 1 抗體 A 結合太平洋紫杉醇的試驗係實施在患有某些婦科癌症和乳癌的患者中，以評估抗體 A 抗體和太平洋紫杉醇逐漸增加的劑量之安全性和耐受性，以及確定抗體 A 結合太平洋紫杉醇的最大劑量並表徵與結合相關的劑量限制毒性。在本研究中，每一太平洋紫杉醇和抗體 A 抗體係每週供給一次。供給固定劑量的太平洋紫杉醇（80mg/m² 每週一次）結合抗

體 A 的劑量 i) 第一週 12mg/kg，接下來的每週 6mg/kg，ii) 第一週 20 mg/kg，接下來的每週 12mg/kg，或 iii) 第一週 40 mg/kg，接下來的每週 20mg/kg。在此研究中的一個治療週期係由四週的每週治療組成。週期是每四週重複一次。

參加此階段 1 的研究，確認患有局部晚期/轉移性或復發性上皮性卵巢癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌、子宮內膜癌，或是細胞學上或組織學上確定之局部晚期/轉移性 Her2 非過度表現乳癌的患者。患有卵巢、輸卵管、原發性腹膜或子宮內膜癌的患者已被證實在主要化學療法後具復發性或持續性疾病，和已接受至少一次先前的鉑類化學療法組合（或於手術或非手術評估後交付高劑量療法、鞏固治療或延長治療）。患有乳房、輸卵管或原發性腹膜癌的這些患者已被確定為具有在此描述之鉑-抗藥性或難治的癌症。患有 Her2 非過度表現乳癌的這些患者已證實有復發性或持續性疾病於至少一次先前療法在局部晚期或轉移性設定之後，且記錄患有非 Her2 過度表現癌症（使用此領域只知之方法證實，例如，負的 IHC 染色的 0 或 1+、FISH 結果小於 4.0 Her2 基因複製每核或 FISH 率小於 1.8）。

初步反應的總結係提供於圖 1-2 中，如圖 1 所示，13 位患有卵巢癌的患者係接受合併療法係顯示出一臨床受益，證明為疾病穩定或部份反應。截至 2012 年五月，24 位患者已治療過中位數至 5.5 個月（範圍 0.8 –

13.1)，此中位數年齡為 58 歲（範圍 38 – 72），且患者接受過中位數 4（範圍 1 – 11）的治療前線。常見(>20%)的任何級別的副作用包括疲勞（62%）、周圍神經病變（58%）、腹瀉（46%）、嗜中性白血球減少症（46%）和皮疹（38%）。3/4 級別毒性包括疲勞（17%）、周圍神經病變（8%）、腹瀉（12%）、嗜中性白血球減少症（16%）、貧血（4%）、腹痛（8%）和低血鉀（4%）。持續>4 個月，評估 17（71%）位患者的反應和整體的臨床受益率，定義為 PR 或 SD 的有 71%。有 47%達到 PR 且有 35%確認為具有 4.6 個月（範圍 1.7 – 9.6）反應的中位數期間的 PR，有 24%的 SD>4 個月，其具 5.6 個月（範圍 4.2-12.6）的 SD 的中位數期間。有 17%的患者在第一次評估即為 PD，且有 38%維持在研究中具有 10.2 個月的中位數研究時間（範圍 1.4 – 13.1）。

輪流給藥時間表將要檢測至 24 位患者的擴大群組，如下表 2 所述。劑量水平 1 將首先參加，一旦全部六位患者皆已參加，則劑量水平 2 可以開始參加，接著是劑量水平 3 和 4。

表 2：抗體 A/太平洋紫杉醇於擴大群組的給藥時間表

抗體 A 劑量	太平洋紫杉醇 劑量	# 患者
1 40 mg/kg 載入劑量 x1（週期 1	80mg/kg 太平	6 患者

- 週 1) 接著每週 20 mg/kg，之後 洋紫杉醇 QW
維持劑量
- 2 20 mg/kg 載入劑量 x1 (週期 1 80mg/kg 太平 6 患者
週 1) 接著每週 12 mg/kg，之後 洋紫杉醇 QW
維持劑量
- 3 40mg/kg QOW 的抗體 A 80mg/kg 太平 6 患者
洋紫杉醇 QW
- 4 20mg/kg QOW 的抗體 A 80mg/kg 太平 6 患者
洋紫杉醇 QW

患者接受 QOW (每隔一週) 抗體 A 的給藥，將不接受抗體 A 於每個週期的第 2 和 4 週。

實施例 2：階段 2 在某些婦科癌症的試驗

階段 2 抗體 A 結合太平洋紫杉醇的試驗實施於患有某些婦科癌症的患者，以證明抗體 A 的給藥作為包含太平洋紫杉醇的合併治療的一部份的效果。

目標

這個研究的主要目標係為決定抗體 A 加上太平洋紫杉醇的結合是否比單獨之太平洋紫杉醇更為有效，基於對鉑試劑的抗藥性或難治的晚期或轉移性卵巢癌患者的疾病進展存活期 (PFS)，以及與具患者結果的

ErbB3 信號活動的鑲嵌反映的預先指定生物標記有關聯（PFS 和其他具有生物標記識別的臨床療效標準之間的相關性）。

本研究之次要目標包括：

i) 比較抗體 A 加上太平洋紫杉醇的結合比單獨使用之太平洋紫杉醇的效力：整體存活期、客觀反應率和反應期間以及臨床受益率，定義為 CR、PR 和持續至少 6 個月的疾病穩定；

ii) 進一步鑑定抗體 A 加太平洋紫杉醇結合的安全性；

iii) 收集探索性數據在外加潛在預測性生物標記到測量的血清和腫瘤組織；以及

iv) 決定抗體 A 加太平洋紫杉醇結合的免疫性參數。

研究設計

這是一項多中心、開放標籤、隨機，抗體 A 的階段 II 研究，在患有晚期婦科癌症的患者，例如卵巢癌對鉑試劑的抗藥性或難治的。多達 210 位患者隨機（2:1）接受抗體 A 加太平洋紫杉醇或是單獨太平洋紫杉醇。此隨機係由患者的 ECOG 活動狀態（0-1 vs 2）以及先前療法的數量（1 和 2 vs 3+）來分等級。

如圖 3 所示，本研究的 A 組，實驗組，供給：抗體 A 40 mg/kg IV 載入劑量一週，接著之後的每週

20mg/kg IV，以及太平洋紫杉醇 80 mg/m² IV 每週。本研究的 B 組，控制組，每週供給太平洋紫杉醇 80 mg/m² IV。

在實驗組（A 組）的病患在週期 1 第 1 天的抗體 A 第一次劑量後立即接受太平洋紫杉醇輸注。在開始的 2 週期之後，根據研究者的意見，此給藥時間表可以修改為每週供給 80mg/m² 持續 3 週，之後的 1 週休息。此輸注應該準備為直接在太平洋紫杉醇包裝插入。如同此領域所熟知或是在此描述者，所有患者接受的太平洋紫杉醇可以是前驅給藥的。

一個治療週期將由每週治療一次，持續 4 週組成。週期每 4 週重複一次，直至疾病進展、難耐毒性或其他理由而研究終止。患者被評定為疾病進展是從第一劑（週期 1 第 1 天）的日期起的每 8 週或更快。

患者可能在篩選期間接受核心切片檢查，且在研究藥物第一次給藥之前。一個可選的第二次切片檢查也可以在疾病進展之際完成。如果可能，也將要求所有患者的來自主要腫瘤切片檢查的存檔腫瘤樣本。材料處理後得到五個生物標記的定量測量，根據它們的機械關係選擇 ErbB3 的活化狀態。這些生物標記中的三個 EGFR(ErbB1)、Her2/Neu(ErbB2)和 Her3(ErbB3)係以定量免疫組織化學染色法進行測量。其他二個生物標記-β 細胞素和調蛋白（神經調節蛋白-1）使用反轉錄聚合酶連鎖反應（RT-PCR）進行估算，較佳者為

定量即時反轉錄聚合酶連鎖反應 (qRT-PCR)。這些候選生物標記之數值係量化表示於預先處理切片檢查樣本中。隨著這五個核心生物標記，額外的信號蛋白或它們的轉錄體也被量化。

具評估生物標記（由患者樣本分析決定）的患者可以用來定義期間分析族群。根據估計，大約累計有 132 位患者，以獲得具評估生物標記的 100 位患者。

圖 3 說明本研究設計，以及圖 4 說明本研究設計接著的期間分析。

納入標準

對於納入此試驗，患者將有/是：細胞學上或組織學上的確認為局部晚期或轉移性上皮性卵巢癌、復發性上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌；主要化學療法之後證實為復發性或持續性疾病；接受至少一次先前的鉑類化學療法組合來管理原發性或復發性疾病（此鉑試劑可以是卡鉑、順鉑或另外有機鉑化合物。也允許於手術或非手術評估後交付高劑量療法、鞏固治療或延長治療。）；「鉑-抗藥性或難治的」根據標準的 GOG 標準定義為免治療間隔，鉑 <6 個月後完成或鉑療法期間的進展；不接受先前每週的太平洋紫杉醇治療；以及如果子宮切除術及/或卵巢切除術是治療前的一部分，在進入研究之前，負的妊娠試驗並從事一種有效避孕方式（據預計，絕大多數的卵巢癌患者將不得不為原手術的部份進行子宮切除術和卵巢切除

術。)。

排除標準

患者將滿足上面列出之所有納入標準並沒有下面排除標準：先前放射治療>25%的骨髓-承受面；證實有任何其他活動性惡性腫瘤；徵候的 CNS 疾病；在篩查訪問期間或是預定給藥的第一天中有活動性感染或不明原因的發熱 $>38.5^{\circ}\text{C}$ ；已知對任何抗體 A 的組成成份過敏或是對完全人類單株抗體具有過敏反應；接受過治療，在預定給藥的第一天之前的 30 天內，尚未接收到有關任何指示或疾病狀態的管理認可的任何研究試劑；最近接受抗腫瘤治療，包含：在這研究預定給藥的第一天之前的 30 天內供給過研究治療或是在這研究預定給藥的第一天之前的 14 天內接受放射治療或其他標準全身治療，另外包括（如果需要），解決此類輻射的任何實際或預期的毒性的時間表；NYHA Class III 或 IV 充血性心臟衰竭或 LVEF 小於正常，藉由制度指南，或 $<55\%$ ，如果沒有特別指定制度指南（患者具有心臟疾病的重大歷史，即不受控制的血壓、不穩定的心絞痛，1 年內有心肌梗塞或心室性心律不整而需要藥物，也被排除在外。）；或是對太平洋紫杉醇或其他在 Cremophor®EL 配製的藥物有嚴重過敏反應的歷史，根據制度指南，除非患者已經失去其敏感性。

劑量水平

抗體 A 為每週供給，研究藥物在給藥前應先處於

室溫。研究藥物的藥瓶不應該搖晃。適當數量的研究藥物自藥瓶取出，稀釋於 250mL 的 0.9%生理食鹽水中，供給 90 分鐘的第一次輸注，以及 60 分鐘的所有後續輸注，係使用具有低蛋白結合 0.22 微米管線過濾器的輸注套組。

患者的體重在一個週期的開始是被用來計算整個週期中所使用的劑量。抗體 A 的第一次供給劑量是 40mg/kg。這載入劑量之後，抗體 A 之後的每週劑量是 20 mg/kg。如果患者體重有 10%的變化，則計算一個新的總計量，以反應此變化。

太平洋紫杉醇是透明、無色至淡黃色的黏性溶液，它係以非水溶液方式供應，在 IV 輸注之前，以適合的腸胃外流體稀釋。太平洋紫杉醇可以在 30mg (5mL)、100mg (16.7mL) 和 300mg (50mL) 多劑量藥瓶中。每一 mL 的無菌無熱原溶液包含 6 mg 的太平洋紫杉醇、527mg 的純化 Cremophor® EL (聚氧乙烯蓖麻油) 和 49.7% (v/v) 無水酒精，USP。

太平洋紫杉醇的藥瓶應該要被貯存於原來的紙盒於 20°至 25°C (68°至 77°F)，以免受光線。

供給太平洋紫杉醇每週劑量 80 mg/m²，以 IV 輸注 60 分鐘。患者也接受抗體 A，太平洋紫杉醇立即在抗體 A 劑量之後供給。所有患者應該要在太平洋紫杉醇給藥之前先前驅給藥的，以預防嚴重的過敏反應。此類前驅給藥可能的組成為在太平洋紫杉醇大約 12

和 6 小時前供給 20 mg（口服）的地塞米松（dexamethasone）、在太平洋紫杉醇 30 至 60 分鐘之前供給 50mg（IV）的苯海拉明（diphenhydramine）（或其等效物）以及在太平洋紫杉醇 30 至 60 分鐘之前供給 300mg 的甲氰咪胺（IV）或 50mg 的雷尼替丁（ranitidine）（IV）。

劑量修改

太平洋紫杉醇的劑量修改可以根據下表進行：

表 3：減少太平洋紫杉醇劑量的劑量水平

藥物	開始劑量	劑量減少水平	
		A	B
太平洋紫杉醇	80 mg/m ²	70 mg/m ²	60 mg/m ²

毒性管理

如果發生等級 2 毒性，其係可能與抗體 A 治療有關，研究者應該自行決定是否繼續使用此週期的抗體 A 劑量。然而，患者應該可以在下一週期開始治療之前，自毒性狀態恢復至基線或等級 1（除了脫髮）。如果自毒性恢復所需之時間超過 2 週，研究者與保證者之間應該討論患者繼續於研究時有關繼續的風險與效益。

太平洋紫杉醇治療可以持續 3 週，以便從有關太

平洋紫杉醇的毒性恢復。如果患者在 3 週內無法自毒性恢復，他們必須中斷太平洋紫杉醇治療，但如果患者在 A 組，研究者可以自行判斷是否繼續抗體 A。

如果劑量減少，它應該在研究期間繼續減少，劑量再升級到一個較早的劑量是不被允許的。

藥物動力學評估

抗體 A 和太平洋紫杉醇的血清水平透過低谷水平且在輸注結束時不同的時間點（10.5 節），在中央分析實驗室中使用 ELISA 分析試驗對 30 位患者進行測量。如果需要，為了更了解 PK 和抗體 A 以及抗體 A 和太平洋紫杉醇結合的安全性，也可以額外的分析進行測量。處理或運輸此 PK 血清樣本的方向可以在此研究手冊中找到。

統計的考量

根據預先指定的隨機方案，患者隨機以 2:1 的比例接受抗體 A 加太平洋紫杉醇（A 組）或單獨的太平洋紫杉醇（B 組）。

此隨機係以下列因素來分等級：

ECOG 活動狀態（0 和 1 與 2）

轉移的存在（是與否）

研究設計和樣本尺寸測定

此研究係以 2-階段方式實施。在第一階段結束，完成期間分析係基於 100（大約是 67 在抗體 A 和太平洋紫杉醇這組以及 33 在太平洋紫杉醇這組）生物標記評估患者來分析 PFS，並檢查候補生物標記的預測使用。

為了評估是否有任何效力在抗體 A 結合太平洋紫杉醇在的 PFS，相對於單獨的太平洋紫杉醇，以選定的生物標記進行修改，研究治療和每一生物標記之間的相互作用，以及基於二個或多個生物標記的組合分數，生物標記和治療之間的生物標記和交互作用為共變量。

如果對數等級檢定產生的 p 值小於 0.20（觀察到 $HR < 0.75$ ），則認為抗體 A 治療在過渡時間的整體族群為活動的，反之則為不活動。如果互相作用試驗產生 p 值小於 0.20，則生物標記/組合分數和治療之間的相互作用被認為是存在的。

對患者參加和組織收集來考慮四個可能策略：

1. 無進一步參加。這是可能發生的，如果整體抗體 A 的 PFS 治療效果的證據不足，也沒有足夠的證據顯示，PFS 治療效果改變與任何選定的生物標記有關係。

在這種情況下，生物標記評估族群的有效樣本尺寸為 100，且分析具有 62% 的動力來檢測 0.67 的危險比例，基於 2-邊對數等級檢定在 0.20 的顯著水平。

需要獲得 100 個生物標記評估患者的最低數量患

者為 100。然而，生物標記資料可能來自參加患者的一部份。據估計，大約有 132 位患者（以 2:1 配置）累計，以在期間獲得 100 個生物標記評估患者。大約 89 個事件的期間整體族群（ $n=132$ ）之 PFS 的分析將提供 71% 的動力來檢測 0.67 的危險比例，基於 2-邊對數等級檢定 0.20 的顯著水平。

2. 大約 78 位額外以生物標記定義的患者持續參加，以富集子族群。這是可能發生的，如果整體抗體 A 的 PFS 治療效果的證據不足，但有足夠的證據顯示此 PFS 治療效果改變與一個或多個的選定生物標記有關係。在這案例中，事後閾值的確定係來自選定生物標記的期間分析或是多重生物標記的組合分數，以基於預測值去定義富集。

假設的生物標誌物的患病率約為 30%，預計大約 30 標誌物評估患者從中期數據。假設生物標記盛行率大約是 30%，預計大約有 30 位生物標記評估患者來自期間數據（大約是 20 在抗體 A 治療組以及 10 在單獨的太平洋紫杉醇這組）。以 2:1 比例配置的額外 78 位患者，富集子族群之總計樣本尺寸大約是 108（大約是 72 在抗體 A 治療組以及 36 在單獨的太平洋紫杉醇這組）。在這生物標記富集的子族群，假設此中位數 PFS 對於受抗體 A 加太平洋紫杉醇治療的患者是 9 個月，對於單獨以太平洋紫杉醇治療的患者是 6 個月。在子族群中的 84 PFS 事件，最終 PFs 分析將具有大約

88%的動力來檢測 0.57 的危險比例，基於 2-邊對數等級檢定在 0.20 的顯著水平。

在期間分析實際參加作為整體族群可能不同於現在估算的 132 位患者。從期間數據估算的生物標記定義的富集子族群的實際盛行率也可能非常不同於假設的 30%。額外參加的數量可能對應修改。在任何案例中，在這方案中的總計樣本尺寸會超過 210。

3. 大約78位額外以預先處理切片檢查的患者持續參加，但與生物標記結果無關。這是可能發生的，如果有足夠證據顯示整體抗體A的PFS治療效果以及也有足夠證據顯示此PFS治療效果改變與一個或多個的選定生物標記或組合分數有關係。在這案例中，事後閾值的確定係來自選定生物標記的期間分析或是多重生物標記的組合分數，此係基於預測值。在期間分析之後參加的患者用來獨立地驗證此確定的生物標記預測值。

在期間分析實際參加作為整體族群可能不同於現在估算的 132 位患者。額外參加的數量可以對應修改。整體族群的最終樣本數為 210。在 164PFS 事件，對於整體 PFS 治療效果此研究將有大約 88%的動力來檢測 0.67 的危險比例，基於 2-邊對數等級檢定在 0.20 的顯著水平。

在生物標記富集子群組中預期有大約有 48 位患者，其係在假設大約有 75%的已參加患者為生物標記評估，且生物標記富集族群的盛行率是大約 30%。假

設此中位數 PFS 對於受抗體 A 加太平洋紫杉醇的生物標記富集子群組患者是 10.5 個月，對於單獨受太平洋紫杉醇治療的患者是 6 個月。在生物標記富集子群組的 48 位患者的 34 PFS 事件，此研究將具有大約 62% 的動力來檢測 0.57 的危險比例，基於 2-邊對數等級檢定在 0.20 的顯著水平。

4. 大約 78 位額外沒有預先處理切片檢查的患者持續參加。這是可能發生的，如果有足夠的證據顯示整體抗體 A 的 PFS 治療效果，但沒有足夠證據顯示此 PFS 治療效果改變與任何選定生物標記有關係。

在此期間分析實際參加作為整體族群可能不同於現在估算的 132 位患者。額外參加的數量可以對應修改。整體族群的最終樣本尺寸為 210。在 164 PFS 事件，最終研究將提供大約 88% 的動力來偵測 0.67 的危險比例，基於 2-邊對數等級檢定在 0.20 的顯著水平。

總之，高達 210 位患者參加本研究，以 2:1 的比例隨機接受抗體 A 加太平洋紫杉醇（A 組）或是單獨的太平洋紫杉醇（B 組）。

功效分析

關於功效終點的腫瘤評估（PFS、ORR、臨床受益率和整體存活期）係使用 RECISTv1.1 進行分析，且基於研究者評估進行評估。

完成 ITT 和 EP 族群二者的所有功效分析。無須進行重複調整。

主要終點的主要分析

PFS 被定義為從隨機選擇的日期到死亡或進展的日期的月數，無論哪個較早發生。如果在研究期間既沒有死亡也沒有進展，PFS 數據在最後有效腫瘤評估中審查。

在二個治療群組間比較 PFS，係利用對數等級檢定程序根據隨機選擇詳述分等因素來分等級。

此危險比例及其對應的 95%信心區間的估算係使用 Cox 比例風險模型分等級，其係藉由使用那些與上述對數等級檢定相同的分等因素。使用 Kaplan-Meier 估計來估算此 PFS 曲線。另外，不同的審查和遺失數據歸責方法可以用來完成敏感性分析。

次要功效終點和分析

整體存活期

整體存活期被定義為從患者隨機選擇到死亡的時間。使用分等級對數等級檢定在治療組別間比較整體存活期，且出現 OS 的 Kaplan-Meier 曲線。此危險比例及其相關的 95%信心區間的估算係使用 Cox 比例風險模型分等級，其係藉由 ECOG 活動狀態和先前療法的數量。另外，在治療群組之間有關存活期的差異為 12 個月且出現 95%CI 的差異。

客觀反應率

在分析的時候遇到的客觀反應（確定為完全反應（CR）或部份反應（PR））患者的數量和比例，並計算的比例為 95% 的信心區間。分等級的 Mantel-Haenszel 檢定使用於治療比較。

臨床受益率

此臨床受益率定義為於至少 24 週具有疾病穩定（SD）、PR 或 CR 之患者的比例。分等級 Mantel-Haenszel 檢定使用於治療比較。

客觀反應的持續時間

客觀反應的持續時間定義為首次記錄確定為客觀反應（CR 或 PR，無論哪個狀態首次被記錄）的日期到復發性或疾病進展被客觀記錄的最早日期。如果進展尚未記錄，患者客觀反應的持續時間會在最後評估的日期審查。只有已達到確定反應（CR 或 PR）的患者可以包含在這分析內。客觀反應的持續時間的分析係使用 Kaplan-Meier 方法。估算中位數和 95% 信心區間，並以治療群組總結。提出隨時間改變的反應持續時間的圖式。

安全分析

處理突發不良事件可藉由治療組、患者、NCI CTCAE 等級以及 MedDRA 系統器官分類（SOC）。不良反應事件，嚴重不良事件，不良事件相關的抗體 A 和等級 3 和 4 不良事件是分別提出的。實驗數據係以

治療組和拜訪表示。根據 NCI CTCAE 等級，在可能情況下，評估異常實驗值。QTc 的評估是根據 Fridericias 校正方法。CTCAE 標準適用於 QTcF (即等級 3 = QTc >500 毫秒)。

藥物動力學分析

藥物動力學參數係來自血液 PK 樣本，並使用描述性統計來分析，包括有中位數、平均和 95% 信心區間以劑量水平大約估算參數估算。PK 參數將包含 Cmax、Tmax、AUC (濃度曲線下的面積)、清除率、在穩定狀態下的分佈體積 (Vdss) 和末端排除半衰期。使用標準非模室方法進行藥物動力學參數的估計。PK 樣本可進行額外的探索性分析，有助於澄清任何安全或 PK 相關的抗體 A 及/或太平洋紫杉醇，其係在研究過程中產生的。

生物標記分析

腫瘤樣本

儘可能的從每個患者上收集腫瘤塊或未染色切片包含來自最初診斷時間的腫瘤組織。為了充分評估的藥效學和生物標記預測的反應對抗體 A 結合，直接取樣患者腫瘤也將完成在首次劑量給藥前透過核心切片檢查法獲得，且在那時進展 (如果患者同意第二次切片檢查)。材料處理後得到五個生物標記的定量測量，

根據它們的機械關係選擇 ErbB3 的活化狀態。這些生物標記中的三個 -EGFR (ErbB1)、Her2/Neu (ErbB2) 和 Her3 (ErbB3) 係以定量免疫組織化學染色法進行測量。其他二個生物標記- β 細胞素和調蛋白 (神經調節蛋白-1) 使用反轉錄聚合酶連鎖反應 (RT-PCR) 進行估算。這些候選生物標記之數值係量化表示於預先處理切片檢查樣本中。隨著這五個核心生物標記，額外的信號蛋白或它們的轉錄體也被量化，使用各種的檢測技術，包括但不限定於，免疫組織化學染色法、反階段蛋白陣列 (RPPAs)、定量質譜分析、RT-PCR 和 DNA 微陣列。這些蛋白或轉錄體包含其他受體、配位基和下游信號蛋白，其水平可能會隨對抗體 A 的反應而變化。另外，ErbB3、pErbB3、pAKT、pERK、pS6 和其他有關藥效學標記的全部水平係於預先和事後處理樣本內進行分析。當預先和事後處理樣本為可用的，這些腫瘤樣本進行分析以作為配對樣本。數據的特徵在於對預先處理集中的群組使用手段和 95%信心區間以及使用手段和 95%信心區間使來自配對樣本中的基線的正常化改變。

血液樣本

收集血液樣本來進行探索性研究，以進一步表徵和關聯可能的生物標記，其係可能有助於預測或評估對抗體 A 的反應。樣本係用來進行與 ErbB 途徑或抗體 A 活動模式相關的特定的生物標記分析。為了評估

是否有任何效果在抗體 A 結合太平洋紫杉醇的 PFS 相對單獨的太平洋紫杉醇被選定的生物標記修改，在研究治療與每一生物標記之間的互相作用，以及使用公開方法（Schoeberl, 等人, 2009 Sci Signal 2:77 ra31 和 Schoeberl 等人, 2010 Cancer Res. 70:2485;2494）計算基於一個或多個生物標記的組合分數，這些係使用含 PFS 的 Cox 比例風險模型來檢驗，如結果變化和治療、生物標記和生物標記與治療間的交互作用作為共變量，使用這些數據於期間分析。

如果相互作用的影響在顯著性水平為 0.10 是顯著的或是有意義的，那麼可確定事後閾值和確認生物標記子群組。在期間分析利用生物標記相互作用偵測治療的動力係採用模擬評估的。假設在 100 位生物標記評估患者中將會發生 66 PFS 事件，也假設生物標記數值/組合分數（或其轉變）係以共同變易正常分布以及以生物標記更加地預測只有在抗體 A 治療組的無疾病進展存活期。如果在無疾病進展的患者和在 6 個月內沒有在抗體 A 治療組的患者之間的一平均生物標記數值差異為 1.5 個標準偏差，那麼（假設指數 PFS）在 0.10 的顯著性水平偵測互相作用的動力大約是 64%。如果平均數值差異為 2 個標準偏差，則動力將增加至 69%。然而，如果此平均差異係與 1 個標準偏差一樣小，那麼此動力將下降至 50%。

期間分析

有一個期間分析發生有，在 100 位生物標記評估患者中已觀察到有大約 66 PFS 事件。進行 PFS 評估，並檢驗影響 PFS 的生物標記-治療互相作用。指導委員會（Steering Committee）將會檢討期間分析結果，並為試驗的第二階段決定患者富集策略。

反應評估標準

對於此項研究之目的，從第一劑日期開始的每 8 週（ ± 1 週）應該重新評估患者的反應。

在此研究中反應和進展的評估係使用國際標準提出之已修訂的實體腫瘤反應評估標準（RECIST）指導方針（版本 1.1）[*Eur J Ca* 45:228-247, 2009]。在腫瘤病灶的最大直徑（一維測量）的變化以及在惡性淋巴結案例中的最短直徑皆有使用於 RECIST。

必須遵循以下的一般原則：

1. 評估客觀反應，有必要估計整體腫瘤負擔於基線，以比較隨後的量測。進行所有基線估計應該要儘可能的接近治療的開始，且在登記前不超過四週。
2. 可測量疾病定義為至少有一個可測量病灶存在。
3. 所有量測應該以尺或游標卡尺使用的公制符號來記錄。
4. 必須使用相同的評估方法和相同的技術於來表徵每一已確定的病灶於基線和整個後續期間。

評估客觀反應

只有具有可測量疾病存在於基線的那些患者可以接受至少一週期的療法，以及以他們的疾病重新評估來視為對反應的評估。這些患者將根據下文所述的定義來分類他們的反應。（註：在週期 1 結束之前表現出客觀的疾病進展的患者也將被視為評估。）

評估非標靶疾病反應

具有病灶出現於基線的患者，雖然已經過評估，但不符合可測量疾病的定義，已接受至少一週期的療法以及以他們的疾病重新評估來視為對非標靶病灶評估的估計。此反應評估係基於病灶的出現、不在或明確進展。

疾病參數

可測量疾病

可測量病灶定義為那些可以精準的測量到至少一維（要記錄最長直徑），如同 $>20\text{mm}$ 係利用胸部 x-光、如 $>10\text{mm}$ 係利用 CT 掃描或是 $>10\text{mm}$ 係利用游標卡尺的臨床檢查。所有腫瘤測量係以毫米記錄。由於先前輻射的完成，假如有明白的間隔進展證據記錄於有關影像中，位於先前照射區域的腫瘤病灶被視為是可測量的。

惡性淋巴結

要考慮病理的擴大和可量測性，一淋巴結的短軸

要>15mm 當以 CT 掃描(CT 掃描切片厚度建議不超過 5mm) 檢查時。在基線和後續行動，只有測量和追蹤短軸。

非可測量疾病

所有其他病灶(或疾病位置)，包含小病灶(最大直徑<10mm 或病理上的淋巴結具有>10 至<15mm 的短軸)，皆被視為非可測量疾病。骨病灶、腦膜疾病、腹水、胸膜/心包積液、淋巴管炎表皮/肺炎、炎症乳房疾病和腹部腫塊(不是以 CT 或 MRI 追蹤)被視為非可測量。非可測量也包含以胸部 x-光檢查<20 mm 的病灶。符合輻射線照射定義為單一囊腫的囊狀病灶不應該被視為惡性病灶(既不是可測量，也不是非可測量)，此乃因它們被定義為單一囊腫。

囊狀轉移表示的囊狀病灶可被視為是可測量病灶，如果它們符合上述可測量的定義。然而，如果非囊狀病灶出現在相同患者，這些係優先被選擇作為標靶病灶。

標靶病灶

所有可測量病灶，每個器官最多有二個病灶以及全部有五個病灶，代表所有涉及的器官，應該可被確認為標靶病灶，記錄並測量於基線。標靶病灶應該以其尺寸大小來作為選擇基礎(病灶具有最大直徑)，代

表所有涉及的器官，但是另外的應該是那些有助於一再重複的測量的器官。可能有這種情況，有時，病灶不適合一再重複的測量的，此種情況應該選擇下一個可以一再重複的測量的最大病灶。

計算所有標靶病灶的直徑總和（最長為非淋巴結病灶，短軸為淋巴結病灶），記述成基線總和直徑。如果淋巴結被包含在此總和，則只有短軸被加至總和中。直線的基線總和係使用作為參考，以進一步描述任何目標腫瘤復原在疾病的可測量維度上。

非標靶病灶所有其他病灶（或疾病位置）包含任何可測量病灶除了五個標靶病灶之外，應該定義為非標靶病灶，且也應該被記錄於基線。不需要測量這些病灶，但每一個明確進展的存在或不在應該注意整個後續行動。

可測量疾病的評估方法

所有量測應該以尺或游標卡尺使用的公制符號來取得和記錄。進行所有基線的估計應該要儘可能的接近治療的開始，且在登記前不超過 4 週。

使用相同的評估方法和相同的技術於來表徵每一已確定並記述的病灶於基線和整個後續期間。基於影像的評估較佳者是臨床檢查的評估，除非後續的病灶不能成像，但可以臨床檢查來評估。

臨床病灶

臨床病灶只有在它們為表面的（例如，皮膚結節和可摸到的淋巴結）和使用游標卡尺估算的直徑 ≥ 10 mm（例如皮膚結節）時，才被視為是可測量的。至於皮膚病灶，建議使用彩色攝影的文檔，包含尺用來估算病灶尺寸。

胸部 x-光在胸部 x-光的病灶可接受作為可測量病灶，只有在他們可明確定義並包圍充氣肺時。然而，較佳者為 CT。

常見的CT和MRI

此指導方針已定義可測量的病灶在 CT 掃描基於假設 CT 切片厚度為 5mm 或更小。如果 CT 掃描具有切片厚度大於 5mm，則此可測量病灶的最小尺寸應該是切片厚度的二倍。在特定情況下也可以接受 MRI（例如身體掃描）。

MRI 的使用是複雜的。MRI 具有出色的對比、空間和時間分辨率；然而，在 MRI 涉及有許多影像取得變量，其係會大大影響影像品質、病灶顯見性和測量。再者，MRI 的可利用性是全面性的變量。如同 CT，如果進行 MRI，使用連續放射性掃描的技術規格應該予以優化，以估算疾病類型與位置。另外，如同 CT，在後續使用的方式必須與使用在基線的相同，且病灶應該在相同的脈衝序列進行測量/評估。此係超過

RECIST 指導方針針對所有掃描機、身體部位和疾病所規定特定 MRI 脈衝序列參數的範圍。理想的情況下，應使用相同類型的掃描機，且影像取得協議應儘可能的跟隨先前掃描。如果可能，身體掃描應以屏氣掃描技術來進行。

PET-CT

目前，聯合 PET-CT 的低劑量或衰減校正 CT 部分並不總是最佳診斷 CT 品質對於使用 RECIST 測量。然而，如果位置可以記錄，CT 作為 PET-CT 部份對診斷 CT 為同一診斷品質(以 IV 和口服對照)，然後 PET-CT 的 CT 部份可以使用於 RECIST 測量，且可交替使用常見的 CT 精確測量隨時間的推移的癌症病灶。然而要注意的是，CT 的 PET 部份提出的額外數據可能是研究者的偏心，如果它不經常或連續的執行。

超音波

超音波評估病灶尺寸是沒有用的，且不應該使用作為測量方法。超音波檢查無法在之後日期獨立檢閱時全部重現，且因為它們依賴操作者，它不能肯定從一個評估到下一個是採用相同的技術和測量。如果在研究過程中利用超音波確定新的病灶，需經 CT 或 MRI 確認通知。如果擔心在 CT 的輻射暴露，在選定的情況下 MRI 可能用來取代 CT。

內視鏡檢查，腹腔鏡檢查

不建議利用這些技術為目標腫瘤評價。然而，此類技術可能是有用的，以確認病理上的反應在取得組織切片時，或是在試驗確定復發，復發後完全反應（CR）或手術切除是一個端點。

細胞學，組織學

這些技術可以使用於在稀有案例中區別出部份反應（PR）和完全反應（CR）（例如，殘留病灶在腫瘤類型，如生殖細胞腫瘤，其中已知殘留良性腫瘤可以保持）。細胞學上確認的任何積液的腫瘤起源在治療過程中出現或惡化，可測量的腫瘤反應已符合標準時，或疾病穩定是強制性的區分反應或疾病穩定（積液可能是治療的一個副作用）和疾病進展。

FDG-PET

FDG-PET的反應評估需要更多的研究，它有時是合理的結合FDG-PET掃描的使用，以配合CT掃描在進展評估（尤其是可能的'新'疾病）。在FDG-PET成像的基礎上確定新病灶可根據下面的算法：

a. 負的FDG-PET在基線，且在後續具正的FDG-PET乃是基於新病灶的PD記號，只要有一惡性腫瘤的臨床確定證據。

b. 沒有FDG-PET在基線且在後續具正的FDG-PET：如果在後續正的 FDG-PET對應經CT確定的

疾病新位置，這就是PD。如果在後續正的FDG-PET在CT沒有確定為疾病新位置，則需要額外的後續CT掃描來確定在此位置是否真得有進展發生（如果是，PD的日期就是初始異常FDG-PET掃描的日期）。如果在後續正的FDG-PET 對應在CT上疾病早已存在的位置，其在解剖影像的基礎上沒有進展，這就不是PD。

c. FDG-PET，假如負的（-），可以用來升級對CR的反應，在某種程度上近似於切片檢查的情況下，其中殘留的放射影像異常被認為是代表纖維化或疤痕。然而，這二種方式可能會導致不正確之正的CR，此乃因FDGPET和切片檢查分辨率/敏感性的限制。

一「正的」FDG-PET 掃描病灶意味著 FDG 渴望攝取超過二倍的周圍組織在衰減的校正影像上。

反應標準

標靶病灶的評估

完全反應（CR）

所有標靶病灶完全消失。任何病理上的淋巴結（不管是標靶或非標靶）必須減少短軸 $<10\text{ mm}$ 。

部份反應（PR）

標靶病灶直徑的總和至少減少 30%，作為參考基線總和直徑。

疾病進展（PD）

標靶病灶直徑的總和至少減少 20%，作為參考研究上最小的總和（如果是研究上最小的，這包含基線總和）。另外 20%的相對增加，總和也必須證明至少有 5mm 的絕對增加。（註：一個或多個新病灶的出現也被認為是進展）。

疾病穩定（SD）

既沒有足夠的收縮以符合 PR，也沒有足夠的增加符合 PD，作為研究上參考最小總和直徑。（註：20%或更少的變化不能增加 5mm 的直徑總和，或是更多編為疾病穩定）。被分配至疾病穩定的狀態，在至少一次研究進入 6 週的最小間隔之後，測量必須達到疾病穩定。

非標靶病灶的評估

完全反應（CR）

所有標靶病灶完全消失及腫瘤標誌級數正常化。所有淋巴結必須是非病理尺寸（<10 mm 短軸）。如果腫瘤標誌最初高於正常值上限，對患者而言它們必須正常化才可視為完全臨床反應。

非-CR/非-PD

持續的一個或多個非標靶病灶及/或維持腫瘤標誌級數高於正常上限。

疾病進展 (PD)

一個或多個病灶的出現及/或現存非標靶病灶的**明確進展**。**明確進展** 不能正常勝過標靶病灶狀態。它必須是代表整體疾病狀態的變化，而不是單一病灶增加。

當病人也有可測量的疾病時，必須有一個在非標靶疾病上大幅惡化的整體水平，這樣，即使在標靶疾病存在 SD 或 PR，整體腫瘤負擔會增加足以值得停止治療。適度的「增加」一個或多個非標靶病灶的尺寸通常是不夠去證明明確進展狀況。指定的整體進展只基於非標靶疾病在面對標靶疾病的 SD 或 PR 的變化將因此是極其罕見的。

當患者只具有非可測量疾病時，整體疾病負擔的增加應該比得上可測量疾病增加的程度而需要宣告為 PD：即，在腫瘤負擔的增加係從「微量」至「大」，淋巴結疾病的增加係從「局部」至「廣泛」，或是在治療上足以需要變化的增加。

雖然「非標靶」病灶的明確進展僅僅是例外的，在此類情況下，以主治醫生的意見為準，且在稍後的時間，將由審查小組（或首席研究員）來確認進展狀況。

新病灶的評估

新病灶的出現構成疾病進展 (PD)。

最佳整體反應的評估

最佳的整體反應是最好的回應，從治療開始記錄直至疾病進展/復發或非協議治療（從治療開始記錄最小測量供疾病進展作為參考）。病人的最佳反應分配將取決於測量標準的成績。

患者具有可測量疾病（即，標靶疾病）

標靶病灶	非標靶病	新病灶*	最佳整體	備註
	灶		反應	
CR	CR	否	CR	
CR	非-CR/非	否	PR	
	-PD			
CR	沒有評估	否	PR	
PR	非-PD/沒有	否	PR	
	評估			
SD	非-PD/沒有	否	SD	記錄至少一次
	評估			>6 週 來自基
				線
PD	任何	是或否	PD	
				沒有先前
				SD、PR 或
				CR
任何	PD**	是或否	PD	

任何 任何 是 PD

* 參見 RECIST 1.1 原稿，進一步的細節可作為新病灶的證據。

** 在特殊情況下，非標靶病灶的明確進展可被接受作為疾病進展。註：健康狀態全面惡化而需要停止在那時沒有疾病進展客觀證據的治療的患者應該被記述為「症候惡化」。應該盡力的記錄客觀的進展，即使是在停止治療之後。

反應持續期間

整體反應持續期間

整體反應持續時間的測量是從符合 CR 或 PR（無論哪個首次被記錄）測量標準的時間，直至復發性或疾病進展被客觀記錄的第一日（從治療開始記錄最小測量供疾病進展作為參考）。

整體 CR 的持續時間的測量是從符合 CR 測量標準的時間，直至疾病進展被客觀記錄的第一日。

疾病穩定持續期間

疾病穩定的測量是從開始治療直至達成進展的標準，從治療開始記錄最小測量供疾病進展作為參考，包括基線測量。

被分配一個疾病穩定的狀態，測量必須已達到至少一次疾病穩定標準，在研究進入後 6 週的最小間隔。

在此描述之各種實施例僅係為說明本發明之技術思想及特點，其目的在使熟習此項技藝之人士能夠據

此瞭解並據以實施，當不能以之限定本發明之專利範圍，即大凡依本發明所揭示之精神所作之均等變化或修飾，仍應涵蓋在本發明之專利範圍內。

在此引用的所有專利、專利申請和公開係在此結合作為整體參考。

SEQ ID NO:	指定	來源或格式	型式	序列
1	抗體 A 的重鏈變異區 (VH)	人類 VH	DNA	gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtccagc caggcggcag cctgaggctg tcctgcgccg ccagcggctt caccttcagc cactacgtga tggcctgggt gcggcaggcc ccaggcaagg gcctggaatg ggtgtccagc atcagcagca gcggcggctg gacctgtac gccgacagcg tgaagggcag gttaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcac caggggcctg aagatggcca ccatcttga ctactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gagcagc
2	抗體 A 的重鏈變異區 (VH)	人類 VH	蛋白	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Val Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
3	抗體 A 的輕鏈變異區 (VL)	人類 VL	DNA	cagtccgccc tgaccagcc cgccagcgtg agcggcagcc caggccagag catcaccatc agctgcaccg gcaccagcag cgacgtgggc agctacaacg tgggtgtctg gtatcagcag caccgccgca aggccccaa gctgatcatc tacgaggtgt cccagaggcc cagcggcgtg agcaacaggt tcagcggcag caagagcggc aacaccgcca gcctgaccat cagcggcctg cagaccgagg acgaggccga ctactactgc tgcagctacg ccggcagcag catcttcgtg atcttcggcg gagggaccaa ggtgaccgtc cta
4	抗體 A 的輕鏈變異區 (VL)	人類 VL	蛋白	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile

				Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
5	抗體 A 的重鏈 CDR1 (CDRH1)	人類 CDRH 1	蛋白	His Tyr Val Met Ala
6	抗體 A 的重鏈 CDR2 (CDRH2)	人類 CDRH 2	蛋白	Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
7	抗體 A 的重鏈 CDR3 (CDRH3)	人類 CDRH 3	蛋白	Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr
8	抗體 A 的輕鏈 CDR1(CDRL1)	人類 CDRL1	蛋白	Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Val Val Ser
9	抗體 A 的輕鏈 CDR2(CDRL2)	人類 CDRL2	蛋白	Glu Val Ser Gln Arg Pro Ser
10	抗體 A 的輕鏈 CDR3(CDRL3)	人類 CDRL3	蛋白	Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Ile Phe Val Ile
11	人類 ErbB3	人類	蛋白	Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp

				Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gln Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe Arg Asp
--	--	--	--	--

				Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu Leu Arg Ser Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu
--	--	--	--	--

				Pro His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn Ala Gln Arg Thr
12	抗體 A 的重鏈	人類 重鏈	蛋白	1 EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYVMAWVRQA PGKGLEWVSS 51 ISSSGGWTLY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED

				TAVYYCTRGL 101 KMATIFDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSVVTV PSSNFGTQTY 201 TCNVDHKPSN TKVDKTVERK CCVECPCPA PPVAGPSVFL FPPKPKDTLM 251 ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV 301 VSVLTVVHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPAPI EKTISKTKGQ PREPQVYTLF 351 PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPMLDSG 401 SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
13	抗體 A 的輕鏈	輕 重鏈	蛋白	1 QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG SYNVVSWYQQ HPGKAPKLII 51 YEVSQRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QTEDEADYYC CSYAGSSIFV 101 IFGGGTKVTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL VSDFYPGAVT 151 VAWKADGSPV KVGVEETKPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCRV 201 THEGSTVEKT VAPAECS

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示癌症患者接受抗體 A 和太平洋紫杉醇的合併療法的反應。群組 1：抗體 A 20mg/kg (載入)，12 mg/qw QW；太平洋紫杉醇 80mg/m²。群組 2：抗體 A 40mg/kg (載入)，20mg/qw QW；太平洋紫杉醇 80mg/m²。擴展群組 1：抗體 A 40mg/kg (載入)，20mg/qw QW；太平洋紫杉醇 80 mg/m²。擴展群組 2：抗體 A 20mg/kg (載入)，12mg/qw QW；太平洋紫杉醇 80 mg/m²。擴展群組 3：抗體 A 40mg/kg QOW；太平洋紫杉醇 80 mg/m²。

圖 2 顯示癌症患者接受抗體 A 和太平洋紫杉醇的合併療法的反應出現在總和直徑的比例 (%)。

圖 3 顯示在期間分析之前，階段 2 之臨床試驗的示意圖。

圖 4 顯示期間分析後的研究設計。

【主要元件符號說明】

無

序列表

<110> KUBASEK, WILLIAM
MOYO, VICTOR
PEARLBERG, JOSEPH
TABAH-FISCH, ISABELLE
MACBEATH, GAVIN

<120>合併太平洋紫杉醇治療婦科癌症之抗-ErbB3 抗體的劑量與投藥

<130> MMJ-036PC

<140>
<141>

<150> 61/503,342
<151> 2011-06-30

<150> 61/529,630
<151> 2011-08-31

<150> 61/596,102
<151> 2012-02-07

<150> FR1250860
<151> 2012-01-30

<160> 13

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多核苷酸

<400> 1
gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtccagc caggcggcag cctgaggctg 60
tcctgcgccg ccagcggcctt caccttcagc cactacgtga tggcctgggt gcggcaggcc 120
ccaggcaagg gcctggaatg ggtgtccagc atcagcagca gcggcggctg gaccctgtac 180
gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcac caggggcctg 300
aagatggcca ccatcttcga ctactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gagcagc 357

<210> 2
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多胜肽

<400> 2

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Val Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 3
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列说明：合成多核苷酸

<400> 3
cagtcgcgccc tgacccagcc cgccagcgtg agcggcagcc caggccagag catcaccatc 60
agctgcaccg gcaccagcag cgacgtgggc agctacaacg tgggtgcctg gtatcagcag 120
caccgccgga agggccccaa gctgatcatc tacgaggtgt cccagaggcc cagcggcgtg 180
agcaacaggt tcagcggcag caagagcggc aacaccgcca gcctgaccat cagcggcctg 240
cagaccgagg acgaggccga ctactactgc tgcagctacg ccggcagcag catcttcgtg 300
atcttcggcg gagggaccaa ggtgaccgtc cta 333

<210> 4
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列说明：合成多胜肽

<400> 4
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
20 25 30

Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成胜肽

<400> 5
His Tyr Val Met Ala
1 5

<210> 6
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成胜肽

<400> 6
Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 7
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明: 合成胜肽

<400> 7
Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 8
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明: 合成胜肽

<400> 8
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Val Val Ser
1 5 10

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明: 合成胜肽

<400> 9
Glu Val Ser Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明: 合成胜肽

<400> 10
Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Ile Phe Val Ile
1 5 10

<210> 11
<211> 1321
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明: 合成 poly 胜肽

<400> 11
Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr Leu Asn Gly
1 5 10 15

Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys
20 25 30

Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu
35 40 45

Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val
50 55 60

Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu
65 70 75 80

Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe
85 90 95

Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu
100 105 110

Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val
115 120 125

Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp
130 135 140

Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn
145 150 155 160

Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp
165 170 175

Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala
180 185 190

Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys
195 200 205

His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys
210 215 220

Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys
225 230 235 240

Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn
245 250 255

Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro
260 265 270

His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro
275 280 285

Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys
290 295 300

Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg
305 310 315 320

Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr
325 330 335

Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gln Gly Asp Pro Trp
340 345 350

His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe Arg Thr
355 360 365

Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro Pro His
370 375 380

Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly Gly Arg
385 390 395 400

Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn Leu Asn
405 410 415

Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala Gly Arg
420 425 430

Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser Leu Asn
435 440 445

Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp Ile Lys
450 455 460

His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val Cys Asp
465 470 475 480

Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly Gln Cys
485 490 495

Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr His Cys
500 505 510

Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala Glu Cys
515 520 525

Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala Thr Cys
530 535 540

Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe Arg Asp
545 550 555 560

Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly Ala Lys
565 570 575

Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg Pro Cys
580 585 590

His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln Asp Cys
595 600 605

Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr His Leu Thr Met Ala
610 615 620

Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe Met Met Leu Gly Gly
625 630 635 640

Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg Ala Met
645 650 655

Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp Pro Ser
660 665 670

Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu Leu
675 680 685

Arg Ser Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Val His Lys
690 695 700

Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val Cys Ile
705 710 715 720

Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln Ala Val Thr
725 730 735

Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His Ala His Ile Val Arg
740 745 750

Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val Thr Gln Tyr
755 760 765

Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg Gln His Arg Gly Ala
 770 775 780

Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala Lys Gly
 785 790 795 800

Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His Arg Asn Leu Ala Ala
 805 810 815

Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp Phe
 820 825 830

Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu Tyr Ser
 835 840 845

Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile His Phe
 850 855 860

Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val
 865 870 875 880

Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu Arg Leu
 885 890 895

Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala Gln Pro
 900 905 910

Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val Lys Cys Trp Met
 915 920 925

Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala Asn Glu Phe
 930 935 940

Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile Lys Arg Glu
 945 950 955 960

Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro His Gly Leu Thr Asn
 965 970 975

Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu Leu Asp Leu Asp Leu
 980 985 990

Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala Thr Thr Thr Leu Gly Ser
 995 1000 1005

Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu Asn Arg Pro Arg Gly Ser
 1010 1015 1020

Gln Ser	Leu Leu Ser Pro Ser	Ser Gly Tyr Met Pro	Met Asn Gln
1025		1030	1035
Gly Asn	Leu Gly Glu Ser Cys	Gln Glu Ser Ala Val	Ser Gly Ser
1040		1045	1050
Ser Glu	Arg Cys Pro Arg Pro	Val Ser Leu His Pro	Met Pro Arg
1055		1060	1065
Gly Cys	Leu Ala Ser Glu Ser	Ser Glu Gly His Val	Thr Gly Ser
1070		1075	1080
Glu Ala	Glu Leu Gln Glu Lys	Val Ser Met Cys Arg	Ser Arg Ser
1085		1090	1095
Arg Ser	Arg Ser Pro Arg Pro	Arg Gly Asp Ser Ala	Tyr His Ser
1100		1105	1110
Gln Arg	His Ser Leu Leu Thr	Pro Val Thr Pro Leu	Ser Pro Pro
1115		1120	1125
Gly Leu	Glu Glu Glu Asp Val	Asn Gly Tyr Val Met	Pro Asp Thr
1130		1135	1140
His Leu	Lys Gly Thr Pro Ser	Ser Arg Glu Gly Thr	Leu Ser Ser
1145		1150	1155
Val Gly	Leu Ser Ser Val Leu	Gly Thr Glu Glu Glu	Asp Glu Asp
1160		1165	1170
Glu Glu	Tyr Glu Tyr Met Asn	Arg Arg Arg Arg His	Ser Pro Pro
1175		1180	1185
His Pro	Pro Arg Pro Ser Ser	Leu Glu Glu Leu Gly	Tyr Glu Tyr
1190		1195	1200
Met Asp	Val Gly Ser Asp Leu	Ser Ala Ser Leu Gly	Ser Thr Gln
1205		1210	1215
Ser Cys	Pro Leu His Pro Val	Pro Ile Met Pro Thr	Ala Gly Thr
1220		1225	1230
Thr Pro	Asp Glu Asp Tyr Glu	Tyr Met Asn Arg Gln	Arg Asp Gly
1235		1240	1245
Gly Gly	Pro Gly Gly Asp Tyr	Ala Ala Met Gly Ala	Cys Pro Ala
1250		1255	1260

Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg Ala Phe Gln Gly Pro Gly
1265 1270 1275

His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala Arg Leu Lys Thr Leu Arg
1280 1285 1290

Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp
1295 1300 1305

His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn Ala Gln Arg Thr
1310 1315 1320

<210> 12
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列说明：合成多胜肽

<400> 12

1	EVQLLES	GGG	LVQPGG	SLRL	SCAASG	FTFS	HYVMAW	VRQA	PGKGLE	WVSS
51	ISSSGG	WTLY	ADSVKG	RFTI	SRDNSK	NTRY	LQMNSL	RAED	TAVYYC	TRGL
101	KMATIF	DYWG	QGTLVT	VSSA	STKGPS	VFPL	APCSRST	SES	TAALGC	LVKD
151	YFPEPV	TVSW	NSGALT	SGVH	TFPAVL	QSSG	LYSLSS	VTV	PSSNFG	TQTY
201	TCNVDH	KPSN	TKVDKT	VERK	CCVECP	PCPA	PPVAGP	SVFL	FPPKPK	DTLM
251	ISRTPE	VTVC	VVDVSH	EDPE	VQFNWY	VDGV	EVHNAK	TKPR	EEQFNS	TRFV
301	VSVLTV	VHQD	WLNGKE	YKCK	VSNKGL	PAPI	EKTISK	TKGQ	PREPQV	YTLF
351	PSREEM	TKNQ	VSLTCL	VKGF	YPSDIA	VEWE	SNGQPEN	NYK	TTPPML	DSDG
401	SFFLYS	KLTV	DKSRWQ	QGNV	FSCSVM	MHEAL	HNHYTQ	KSLS	LSPGK	

<210> 13
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列说明：合成多胜肽

<400> 13

1	QSALTQ	PASV	SGSPGQ	SITI	SCTGTSS	DVG	SYNVVS	WYQQ	HPGKAP	KLII
51	YEVSQR	PSGV	SNRFSG	SKSG	NTASLT	ISGL	QTEDEA	DYYC	CSYAGS	SIFV
101	IFGGGT	KVTV	LGQPKA	APSV	TLFPPS	SEEL	QANKAT	LVCL	VSDFY	PGAVT
151	VAWKAD	GSPV	KVGVE	TKPS	KQSNNK	YAAS	SYLSLT	PQW	KSHRSY	SCR
201	THEGST	VEKT	VAPAECS							

七、申請專利範圍：

1. 一種治療晚期人類患者的婦科癌症之方法，包括：供給患者一有效數量的(a)一抗-ErbB3 抗體，包括有 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 序列，其包含 SEQ ID NO: 5 (CDRH1)、SEQ ID NO: 6 (CDRH2) 和 SEQ ID NO: 7 (CDRH3) 提出的胺基酸序列，以及 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 (CDRL1)、SEQ ID NO: 9 (CDRL2) 和 SEQ ID NO: 10 (CDRL3) 提出的胺基酸序列；以及 (b) 太平洋紫杉醇，其中該方法包括至少一週期，其中該週期係為一個 4 週的期間，其中除了週期 1 第 1 週隨意供給該抗-ErbB3 抗體 40mg/kg 之外，對每一週期供給該抗-ErbB3 抗體每週劑量 20 mg/kg，以及供給該太平洋紫杉醇每週一次的劑量 80 mg/m²，其中該婦科癌症係選自局部晚期或轉移性上皮性卵巢癌、復發性卵巢癌、輸卵管癌和原發性腹膜癌所組成之群組。
2. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中在二個週期之後，供給交替的給藥週期，其中每個交替的給藥週期是供給該抗-ErbB3 抗體每週劑量 20 mg/kg，以及在該交替的給藥週期開始的前三週供給該太平洋紫杉醇每週一次的劑量 80 mg/m²，且

在該交替的給藥週期的第四週不要供給該太平洋紫杉醇。

3. 一種治療人類患者的晚期婦科癌症之方法，包括：供給該患者一有效數量的(a)一抗-ErbB3 抗體，包括有 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 序列，其包含 SEQ ID NO: 5 (CDRH1)、SEQ ID NO: 6 (CDRH2) 和 SEQ ID NO: 7 (CDRH3) 提出的胺基酸序列，以及 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 (CDRL1)、SEQ ID NO: 9 (CDRL2) 和 SEQ ID NO: 10 (CDRL3) 提出的胺基酸序列；以及 (b) 太平洋紫杉醇，其中該方法包括至少一週期，其中該週期係為一個 4 週的期間，其中除了週期 1 第 1 週隨意供給該抗-ErbB3 抗體 20mg/kg 之外，每一週期供給抗該-ErbB3 抗體每週劑量 12mg/kg，以及供給該太平洋紫杉醇每週一次的劑量 80 mg/m²，其中該婦科癌症係選自局部晚期或轉移性上皮性卵巢癌、復發性卵巢癌、輸卵管癌和原發性腹膜癌所組成之群組。
4. 一種治療晚期人類患者的婦科癌症之方法，包括：供給患者一有效數量的(a)一抗-ErbB3 抗體，包括有 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 序列，其包含 SEQ ID NO: 5 (CDRH1)、SEQ ID NO: 6

(CDRH2) 和 SEQ ID NO: 7 (CDRH3) 提出的胺基酸序列，以及 CDRL1、和 CDRL2 和 CDRL3 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 (CDRL1)、SEQ ID NO: 9 (CDRL2) 和 SEQ ID NO: 10 (CDRL3) 提出的胺基酸序列；以及 (b) 太平洋紫杉醇，其中該方法包括至少一週期，其中該週期為一個 4 週的期間，其中對每一週期供給該抗-ErbB3 抗體每隔一週的劑量 20mg/kg，以及供給該太平洋紫杉醇每週一次的劑量 80 mg/m²，其中該婦科癌症係選自局部晚期或轉移性上皮性卵巢癌、復發性卵巢癌、輸卵管癌和原發性腹膜癌所組成之群組。

5. 一種治療晚期人類患者的婦科癌症之方法，包括：供給病患一有效數量的 (a) 一抗-ErbB3 抗體包括有 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 序列，其包含 SEQ ID NO: 5 (CDRH1)、SEQ ID NO: 6 (CDRH2) 和 SEQ ID NO: 7 (CDRH3) 提出的胺基酸序列，以及 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 (CDRL1)、SEQ ID NO: 9 (CDRL2) 和 SEQ ID NO: 10 (CDRL3) 提出的胺基酸序列；以及 (b) 太平洋紫杉醇，其中該方法包括至少一週期，其中該週期係為 4 週的期間，其中對每一週期供給該抗-ErbB3 抗體每隔一週的劑量 40 mg/kg，以及供給該太平洋紫杉醇每

週一次的劑量 80 mg/m^2 ，其中該婦科癌症係選自局部晚期或轉移性上皮性卵巢癌、復發性卵巢癌、輸卵管癌和原發性腹膜癌所組成之群組。

6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項的方法，其中該患者已事先以鉑類化合物治療。
7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項的方法，其中該癌症為鉑-抗藥性或難治的。
8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項的方法，其中該癌症對順鉑為抗藥性/難治的。
9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項的方法，其中該抗-ErbB3 抗體係為抗體 A。
10. 如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項的方法，其中該太平洋紫杉醇立即在該抗-ErbB3 抗體之後供給。
11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項的方法，其中該患者係在該太平洋紫杉醇給藥之前，預先治療以預防過敏反應。

12. 如申請專利範圍第 11 項的方法，其中預防過敏反應的該藥劑係選自：20 mg 的地塞米松；50mg 的苯海拉明；300 mg 的甲氰咪胺；以及 50mg 的雷尼替丁所組成之群組。
13. 如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項的方法，其中該患者不具有轉移性疾病。
14. 如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項的方法，其中該患者具有轉移性疾病。
15. 如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項的方法，其中該治療產生至少一個有療效的結果，係選自腫瘤尺寸的減小、隨著時間推移而出現轉移性病灶數量的減少、完全反應、部份反應、疾病穩定、整體反應率的增加或病理學的完全反應所組成之群組。
16. 一種使用於治療鉑抗藥性或難治的人類患者的婦科癌症之組合物，該組合物包括一臨床證明安全且有效劑量的（a）一抗-ErbB3 抗體包括有 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 序列，其包含 SEQ ID NO: 5（CDRH1）、SEQ ID NO: 6（CDRH2）和 SEQ ID NO: 7（CDRH3）提出的胺基酸序列，以及

CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 (CDRL1)、SEQ ID NO: 9 (CDRL2) 和 SEQ ID NO: 10 (CDRL3) 提出的胺基酸序列；以及 (b) 太平洋紫杉醇。

17. 如申請專利範圍第 16 項的組合物，其中該抗-ErbB3 抗體係為抗體 A。
18. 如申請專利範圍第 16 或 17 項的組合物，其中該抗體配製用於靜脈內給藥的劑量為 20 mg/kg。
19. 一種套組，包括：一抗-ErbB3 抗體的劑量，包含有 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 序列，其包含分別在 SEQ ID NO: 5 (CDRH1)、SEQ ID NO: 6 (CDRH2) 和 SEQ ID NO: 7 (CDRH3) 提出的胺基酸序列，以及 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 序列，其包含分別在 SEQ ID NO: 8 (CDRL1)、SEQ ID NO: 9 (CDRL2) 和 SEQ ID NO: 10 (CDRL3) 提出的胺基酸序列，以及在申請專利範圍第 1 項的該方法中使用該抗-ErbB3 抗體的指示。
20. 如申請專利範圍第 19 項的套組，該套組包括至少 500mg 的該抗體。

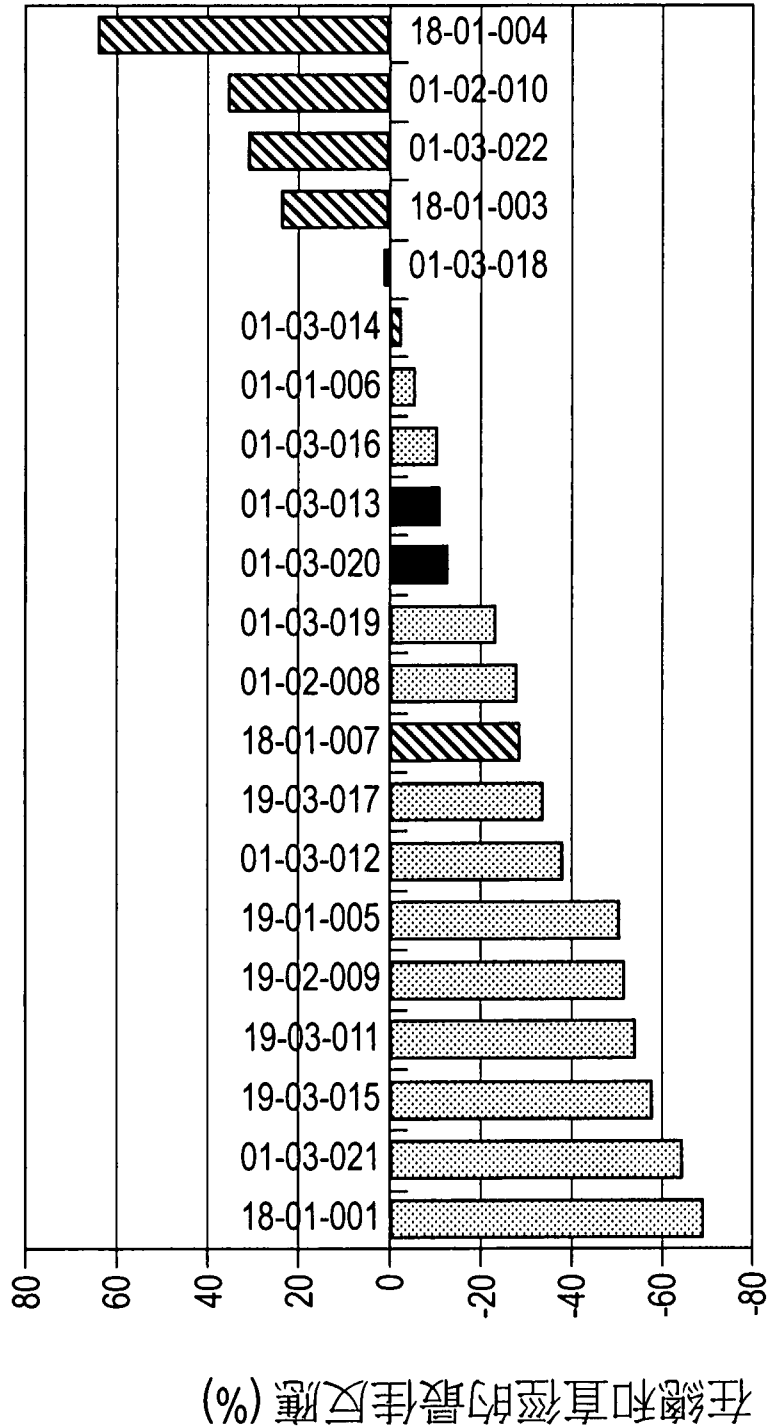
21. 如申請專利範圍第 19 項的套組，該套組包括至少 1mg 的太平洋紫杉醇。
22. 一種抗-ErbB3 抗體，包括：SEQ ID NO: 5 (CDRH1)、SEQ ID NO: 6(CDRH2)、SEQ ID NO: 7(CDRH3)、SEQ ID NO: 8(CDRL1)、SEQ ID NO: 9 (CDRL2) 和 SEQ ID NO: 10 (CDRL3)，用於與太平洋紫杉醇共同給藥至少一個週期，其中該週期為一個 4 週的期間，且其中除了週期 1 第 1 週隨意供給該抗-ErbB3 抗體 40mg/kg 之外，對每一週期供給該抗-ErbB3 抗體每週劑量 20mg/kg，以及供給該太平洋紫杉醇每週一次的劑量 80 mg/m²。

階段1 抗體 A 加紫杉醇在乳癌和卵巢癌

患者		癌症	治療持續時間												最佳反應	研究停止理由	註解
18-01-001	18-01-002	卵巢 乳癌													PR (-69%) UNK	PD 死亡	無關疾病 / 治療
18-01-003	18-01-004	ER+, HER2- 乳房 ER+, HER2- 乳房													PD (24%) PD (64%)	PD PD	
19-01-005	01-01-006	卵巢 卵巢													PR (-51%) SD (-6%)	PD PD (27%)	顯示腫瘤生長? 臨床惡化
18-01-007	01-02-008	卵巢 卵巢													SD (-29%) SD (-28%)	PD (n/a) "	
19-02-009	01-02-010	卵巢 卵巢													PR (-52%) PD (35%)	" PD (35%)	
19-03-011	01-03-012	ER+/PR+, HER2- 乳房 卵巢													PR (-55%) PR (-38)	" AE	症候惡化
01-03-013	01-03-014	卵巢 卵巢													SD (-10%) SD (-3%)	SAE PD (n/a)	急性肺炎 無收縮
19-03-015	01-03-016	ER+, HER2- 乳房 卵巢													PR (-58%) SD (-10%)	PD (n/a) PD (n/a)	PD 只有肝臟符合
19-03-017	01-03-018	ER+, HER2- 乳房 卵巢													PR (-34%) SD (1%)	" AE	
01-03-019	01-03-020	卵巢 卵巢													SD (-23%) SD (-13%)	" AE	G3 疲勞 G3 疲勞
01-03-021	01-03-022	TNBC 卵巢													PR (-64%) PD (32%)	" PD	
01-03-023		ER+, HER2- 乳房															進行研究 中止研究

圖1

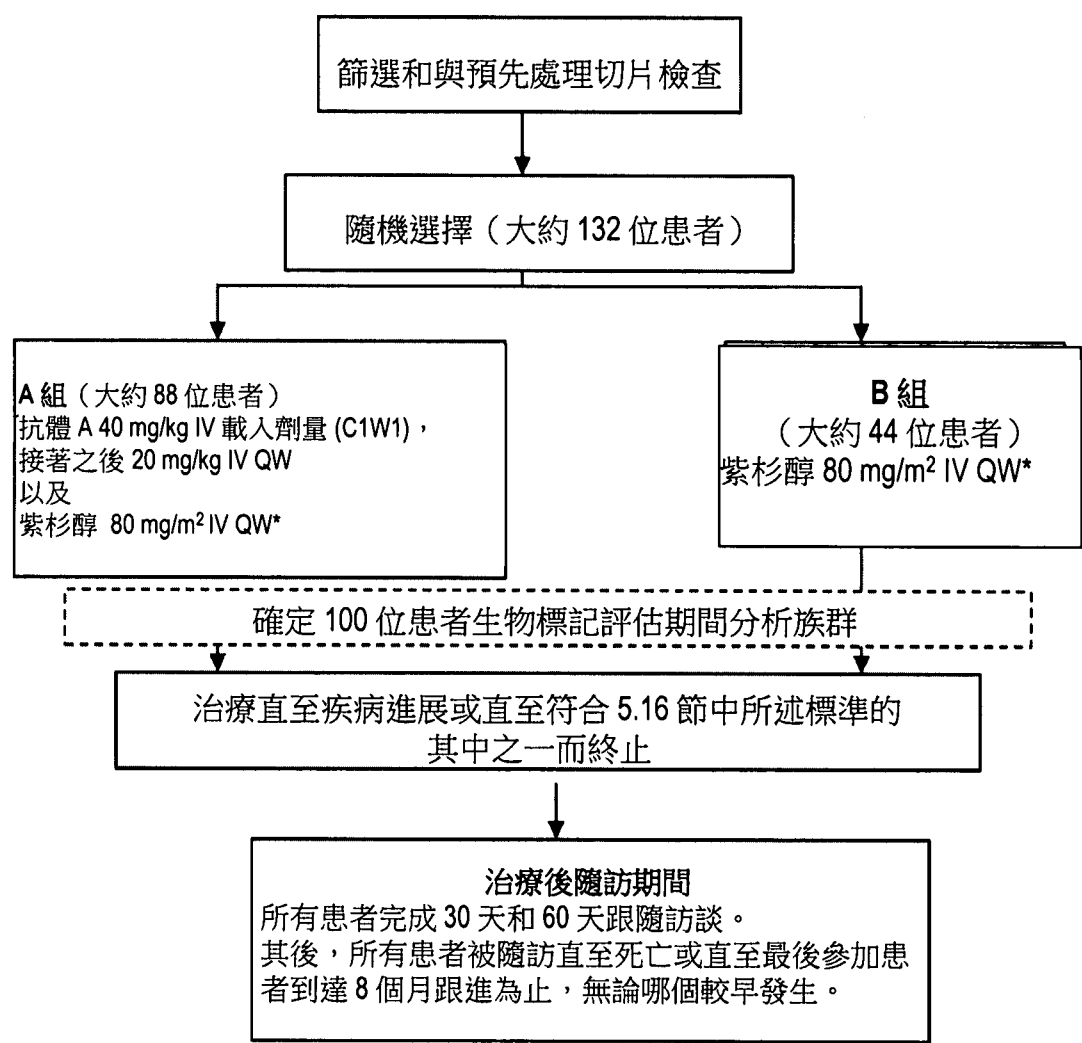
初步階段 1 抗體 A 加紫杉醇在乳癌和卵巢癌



患者具有：

- 臨床受益 (PR 或 SD > 4 個月)
- 無臨床受益 (PD 或 SD < 4 個月)
- 不評估 (撤回 AEs 和 SDs)

圖 2



* 在開始的 2 週期之後，根據研究者的意見，紫杉醇的給藥時間表可以修改為每週供給 80 mg/m² 持續 3 週，之後的 1 週休息。

圖 3

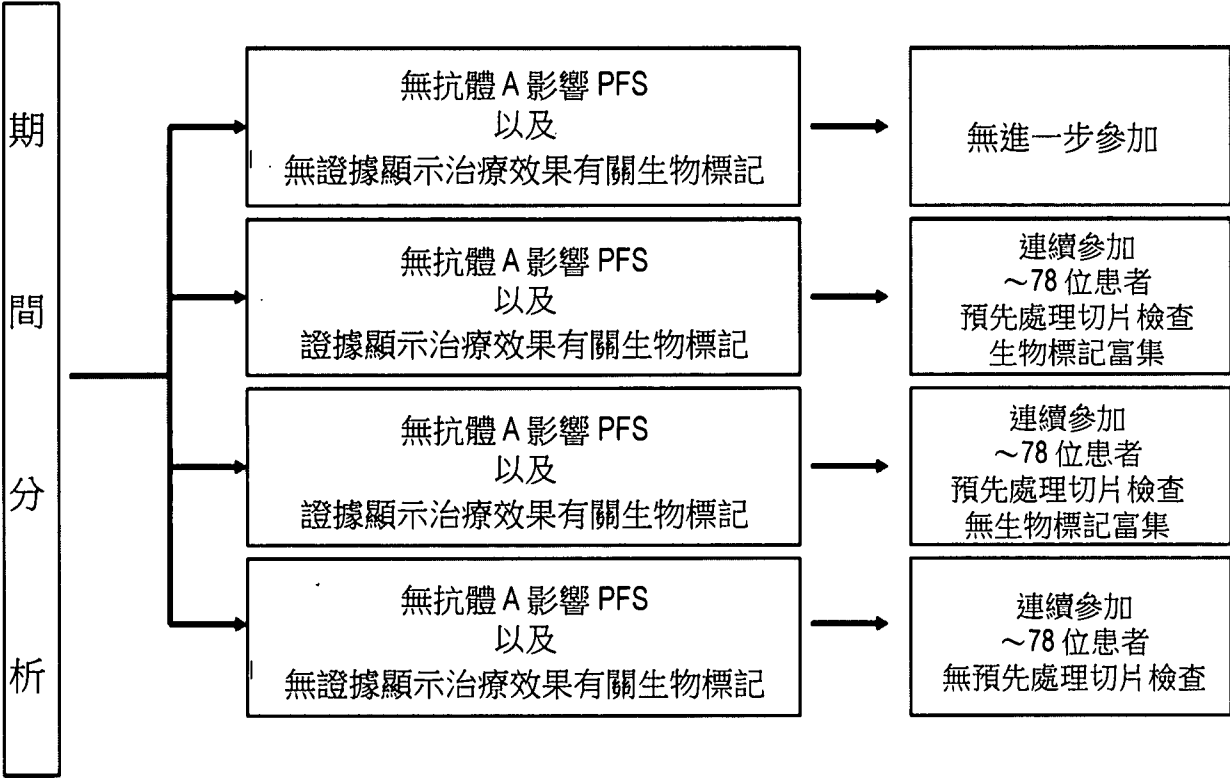


圖 4

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101123370

A61K39/395 (2006.01)

※ 申請日：101.6.29

※IPC 分類：

A61K31/337 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

合併太平洋紫杉醇治療婦科癌症之抗-ErbB3 抗體的劑量及
投藥

DOSAGE AND ADMINISTRATION OF ANTI-ERBB3
ANTIBODIES IN COMBINATION WITH PACLITAXEL
FOR TREATMENT OF GYNECOLOGICAL CANCERS

二、中文發明摘要：

提供方法和組成物於使用抗-ErbB3 抗體結合太
平洋紫杉醇之晚期婦科癌症的臨床治療。

三、英文發明摘要：

Provided are methods and compositions for clinical
treatment of advanced gynecological cancers using anti-ErbB3
antibodies combined with paclitaxel.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101123370

A61K39/395 (2006.01)

※ 申請日：101.6.29

※IPC 分類：

A61K31/337 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

合併太平洋紫杉醇治療婦科癌症之抗-ErbB3 抗體的劑量及
投藥

DOSAGE AND ADMINISTRATION OF ANTI-ERBB3
ANTIBODIES IN COMBINATION WITH PACLITAXEL
FOR TREATMENT OF GYNECOLOGICAL CANCERS

二、中文發明摘要：

提供方法和組成物於使用抗-ErbB3 抗體結合太
平洋紫杉醇之晚期婦科癌症的臨床治療。

三、英文發明摘要：

Provided are methods and compositions for clinical
treatment of advanced gynecological cancers using anti-ErbB3
antibodies combined with paclitaxel.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為： 無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無