

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96114301

※申請日期：96年04月23日

※IPC分類：C07K 14/52 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 胸腺素 α 1 於製備供治療惡性黑色素瘤第 I V 期的藥物上之用途

(英) Use of thymosin alpha 1 for preparing a medicament for the treatment of stage IV malignant melanoma

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 西格瑪 陶製藥廠

(英) SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A.

代表人：(中) 1. 史提法諾 馬瑞諾

(英) 1. MARINO, STEFANO

地 址：(中) 義大利羅馬莎士比亞路四十七號

(英) 47, Viale Shakespeare, 00144 Rome, Italy

國籍：(中英) 義大利 ITALY

三、發明人：(共 2 人)

1. 姓 名：(中) 帕洛 卡密內堤

(英) CARMINATI, PAOLO

國 籍：(中) 義大利

(英) ITALY

2. 姓 名：(中) 羅柏托 卡麥瑞尼

(英) CAMERINI, ROBERTO

國 籍：(中) 義大利

(英) ITALY

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2006/06/15 ; 11/424,475 ☒ 有主張優先權2. 美國 ; 2007/04/12 ; 11/734,592 ☒ 有主張優先權

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96114301

※申請日期：96年04月23日

※IPC分類：C07K 14/52 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 胸腺素 α 1 於製備供治療惡性黑色素瘤第 I V 期的藥物上之用途

(英) Use of thymosin alpha 1 for preparing a medicament for the treatment of stage IV malignant melanoma

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 西格瑪 陶製藥廠

(英) SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A.

代表人：(中) 1. 史提法諾 馬瑞諾

(英) 1. MARINO, STEFANO

地址：(中) 義大利羅馬莎士比亞路四十七號

(英) 47, Viale Shakespeare, 00144 Rome, Italy

國籍：(中英) 義大利 ITALY

三、發明人：(共 2 人)

1. 姓名：(中) 帕洛 卡密內堤

(英) CARMINATI, PAOLO

國籍：(中) 義大利

(英) ITALY

2. 姓名：(中) 羅柏托 卡麥瑞尼

(英) CAMERINI, ROBERTO

國籍：(中) 義大利

(英) ITALY

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2006/06/15 ; 11/424,475 ☒ 有主張優先權2. 美國 ; 2007/04/12 ; 11/734,592 ☒ 有主張優先權

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明關於胸腺素 α 1 與達卡巴仁 (dacarbazine) 及隨意地干擾素 α 之組合於製備供治療第 IV 期惡性黑色素瘤的藥物上之用途。

【先前技術】

黑色素瘤係一種黑色素細胞的惡性腫瘤，該黑色素細胞係從神經脊衍生的細胞。

黑色素瘤主要出現在皮膚的正常部位，但也可能發生於其他黏膜表面。

若皮膚痣呈現較暗或具有可變的退色、或發癢、尺寸增加、或隨體 (satellites) 的發展時，其可懷疑進行惡質性變化。

黑色素瘤的不尋常處在於其較其他類型的癌症更為可能轉移且可能蔓延至局部或遠端淋巴結，或至身體的任何重要器官系統。

除了皮膚外最常見的轉移部位為肺，肝，腦及淋巴結。

第 IV 期惡性黑色素瘤 (“高風險黑色素瘤” (high-risk melanoma) 或 “H-RM”) 的臨床表徵係依期數和所牽涉的器官部位而變化。

黑色素瘤較常發生於男性且出現在所有年齡層的成人中。

美國癌症會（American Cancer Society, “ACS”）估計 2005 年的所有皮膚黑色素瘤新病例的數目為 59,580 且死亡數為 7,770。

HR-M 佔所有皮膚惡性黑色素瘤病例之約 22% 且伴隨著高死亡率。

已針對黑色素瘤鑑定出數項風險因素。長久以來相信曝曬於陽光（亦即，紫外輻射）係黑色素瘤形成中的主要病原學因素，此與在生活於較接近赤道具有較少光防護性黑色素的族群中有較高發病率之事實一致。

黑色素瘤的其他已知風險因素包括：遺傳，其中 5–10% 的黑色素瘤病患具有家族病史；發育異常／非典型的痣；膚色（淺膚色個體，紅髮個體或白皙皮膚個體，及具有高雀斑傾向的個體對於發展出黑色素瘤有高風險）；和嚴重的極度曬傷經歷。

被診斷有 H-RM 的病患比有最小厚度／侵入性且經局部限制的腫瘤之病患具有顯著地較為惡化的預後。

有許多關鍵臨床因素已經鑑定出為針對黑色素瘤的預後指標，包括：年齡；性別；原發性腫瘤的特性（如解剖部位、尺寸、克氏層級（Clark's level）、Breslow's thickness、組織病理學類型、潰瘍、發炎反應）；及淋巴結的牽連。

H-RM 通常會因為沒有適當的治療選擇而為致命疾病。

H-RM 的特徵為其為會轉移到幾乎任何器官的皮膚腫

瘤。H-RM 的臨床表徵會根據其期數 (stage) 和系統性所涉及部位而變異。

早期沒有轉移的惡性黑色素瘤係經由廣域外科切除予以治療且具有高治癒率。同時除了廣域外科切除主要腫瘤之外，局部淋巴結移除可能成功對付第 III 期惡性黑色素瘤。

在具有遠端不可切除型轉移之特徵的第 IV 期惡性黑色素瘤中，目前尚未有可用的治療。一旦轉移程序開始之後，腫瘤就會逐增地抵抗現行的治療方法。

胸腺素 $\alpha 1$ 係醫學領域中熟知的化合物。

對事先以人類非小型細胞肺癌 (“non-small cell lung cancer”, NSCLC) 細胞接種的裸鼠皮下投予胸腺素 $\alpha 1$ 每日 1 或 10 毫克可明顯地減少腫瘤體積。

在具有甲基膽蒽 (methylcholanthrene) 誘發的纖維肉瘤之小鼠的肺轉移也藉由胸腺素 $\alpha 1$ 予以減少，且局部肉瘤成長和淋巴肉瘤細胞的肝及肺轉移也在以胸腺素 $\alpha 1$ 處理的 BALB/c 小鼠中明顯地減少。

在 Int. J. Immunopharmacol. 2000;22:1067-76 中報告了兩項經歷：

1) 使用達卡巴仁 (DTIC) (850 毫克/平方米靜脈內 (i.v.) 於第一天) + 胸腺素 $\alpha 1$ (2 毫克皮下 (s.c.) 於第 4-7 天) 與間白素-2 (18 MU/平方米靜脈內於第 8-12 天) 組合。每一循環持續 21 天。

2) 使用 DTIC (200 毫克/平方米靜脈內於第 1-4 天

) + 胸腺素 α 1 (1 毫克皮下於第 8–11 天和第 15–18 天) 與干擾素 α (3 MIU/平方米肌肉內 (i.m.) 於第 11 天和第 18 天) 組合。每一循環持續 28 天。

此等經歷顯示此等處理加強具有 H-RM 的病患之宿主免疫反應並延長彼等的存活率。

Annals of Oncology. 1994; 5:741-46 係關於達卡巴仁 (850 毫克/平方米靜脈內於第 1 天) 與胸腺素 α 1 (2 毫克皮下於第 4–7 天) 和 IL-2 (18 MIU/平方米靜脈內於第 8–12 天) 的組合對於具有 H-RM 的病患之使用。每一循環持續 21 天。

Favalli (1993; Combination Therapy in Malignant Melanoma. Third International Symposium on Combination Therapies, Houston, TX: Institute for Advance Studies in Immunology & Aging) 講授關於胸腺素 α 1 (1 毫克皮下於第 8–11 天和第 15–18 天) 與達卡巴仁 (200 毫克/平方米靜脈內於第 1–4 天) 和 IFN- α (3 MIU/平方米肌肉內於第 11 和 18 天) 組合對於具有惡性黑色素瘤的病患之使用。每一循環持續 28 天。

對於 H-RM 的替換療法之現行發展係朝向免疫療法。經設計用來加強免疫反應的輔佐免疫治療藥劑正在發展中且包括黑色素瘤疫苗，干擾素類 (IFNs)，間白素-2 (IL-2)，和腫瘤-滲入性淋巴細胞類，以及以質體為基的 DNA 疫苗類。

經在具有 H-RM 的病患中進行以評定替代性免疫治療

藥劑的實驗通常產出較不具激勵性的結果（Cancer Invest. 23:323-37;2005）。一般而言，大型隨機化實驗尚未提供具有明顯臨床效益的任何證據，儘管初始時呈現有希望的結果。

雖然惡性黑色素瘤的年度發病率正上升中，對於具有遠端不可切除性轉移的特徵之第 IV 期惡性黑色素瘤，長期的研究顯示現行的醫療選擇，僅產生有限的結果，對於病患的總體存活率影響很小。

以干擾素和間白素與達卡巴仁組合所進行的實驗對於後期黑色素瘤並未展示出超過達卡巴仁單一療法的臨床優勢。免疫療劑與淋巴介質活化的淋巴球之組合並未發現可改善反應率或對可持久的減輕產生作用。

DTIC 係現行唯一認可的用於轉移型黑色素瘤之化學療劑。達卡巴仁在轉移型黑色素瘤的治療中之效力非常取決於發病部位且，根據最近的文章和摘要（Journal of Clinical Oncology and ASCO annual meeting proceedings, 2004），對於 DTIC 的實際總體回應為 5.5－6.8%，且回應係短暫者（即，三到六個月）。沒有證據顯示此等回應對於病患的總體存活率具有任何的影響。

經研究單獨使用或與達卡巴仁組合使用的其他藥物包括：烷基化劑和硝基脲類（nitrosureas）；長春花生物鹼（vinca alkaloids）；鉑化合物；激素劑；和植物衍生劑（紅豆杉酚（paclitaxel）（Taxol）），香豆素）。此等藥物沒有一者，單獨地或與達卡巴仁及／或干擾素 α 組

合者，係經顯示出比達卡巴仁單獨者更有效用（*Cancer Medicine*, Ed. 5 2000; pp. 1849-69）且被認為僅可用於症狀的舒緩。

在醫學領域中，有對於發展出用於具有遠端不可切除型轉移之第 IV 期惡性黑色素瘤的新療法有迫切的需要。

如前面提及至今者，DTIC 係現行唯一認可用於轉移型黑色素瘤中的化學療劑。對 DTIC 的實際總體回應率為 5.5 – 6.8%；且沒有此等回應在病患的總體存活率上具有任何影響的證據。

至今，技藝中尚未知有使用胸腺素 $\alpha 1$ (a) 以高於 1 毫克/皮下與達卡巴仁及/或干擾素 α 組合用於製備供治療具有遠端不可切除型轉移的特徵之第 IV 期惡性黑色素瘤用之藥劑者。

【發明內容】

頃發現相當高劑量的胸腺素 $\alpha 1$ 與達卡巴仁及隨意地干擾素 α 的組合可用於治療具有遠端不可切除型轉移的特徵之第 IV 期惡性黑色素瘤，特別是用於具有正常血清 LDH（乳酸脫氫酶（*Lactate dehydrogenase*））含量之病患者。

為了本發明的目的，片語“相當高劑量”於關於胸腺素 $\alpha 1$ 時，係經了解為意指每次非經腸例如，皮下，投予超過約 1 毫克之劑量。

為了本發明的目的，片語“低血清 LDH（乳酸脫氫酶

）含量”要了解為意指低於約 460 U/L（正常含量係從 96 至 460 U/L）的含量。

因此本發明一項目的為提供胸腺素 α 1 以高於 1 毫克 / 天 / 皮下之劑量與達卡巴仁及隨意的干擾素 α 之組合在製備供治療具有遠端不可切除型轉移的特徵之第 IV 期惡性黑色素瘤的藥物上之用途；

其中：

胸腺素 α 1 係以從 1.1 至 7 毫克 / 天 / 皮下的劑量投予；較佳劑量係從 1.6 至 6.4 毫克 / 天 / 皮下；最佳劑量係 1.6；3.2；和 6.4 毫克 / 天 / 皮下；

達卡巴仁係以從 500 至 1100 毫克 / 平方米 / 天 / 靜脈內的劑量投予；較佳劑量係 800 毫克 / 平方米 / 天 / 靜脈內；且

干擾素 α 係以從 2 至 4 MIU / 天 / 皮下的劑量投予；較佳的劑量係 3 MIU / 天 / 皮下。

於本發明另一方面中，提供治療需要治療的病患的惡性黑色素瘤之方法。於一具體實例中，該方法包括將胸腺素 α 1 和達卡巴仁及隨意的干擾素之組合投予有其需要的病患。於本發明投予後，以本文所述之量的胸腺素 α 1 和達卡巴仁之組合提供之治療效益超過投予任一藥劑單獨者或先前技藝中諸成份的組合者在黑色素瘤，包括惡性黑色素瘤的治療中之益處。熟諳此技者都可理解者，雖然本文所述方法提及兩種主要治療藥劑的組合，不過也擬及每一治療藥劑可且較佳地分開地投予病患而不是作為單一藥劑型的部份或甚至同時投予有其需要的病患。

也要了解者，本發明使用和治療的方法擬及協同性組合物的投予作為治療方案的一部份，此等方案係熟諳此技藝者所知悉者。於不欲受到細部所約束之下，此等治療方案可能需要根據一可重複的進度表進行該組合物的投予，如所需者。參考，例如，下面實施例 1 中所述的 28 天循環。其他的循環和方案都是熟諳此技藝為根據本文提供的說明和臨床實驗，而不需過度的實驗，即可明白者。其它用於治療病患的惡性黑色素瘤的方案，包括投予胸腺素 $\alpha 1$ 和達卡巴仁的協同組合物給需要其的病患，其中該組合物係根據一方案投予，在該方案中達卡巴仁係在其第 1 天投予而胸腺素 $\alpha 1$ 係在其後介於約一週和約二週之間投予。一種用於治療病患的惡性黑色素瘤之替代方案包括將胸腺素 $\alpha 1$ ，達卡巴仁和干擾素 α 的協同組合物對需要其的病患投予，其中該組合物係根據一方案投予，於該方案中達卡巴仁係於其第 1 天投予，胸腺素 $\alpha 1$ 係在其後介於約一週和約二週之間投予且干擾素 α 係投予約 10-12 天且隨意地在投予達卡巴仁約 18 天後投予。

本發明又另一方面包括一種用於治療黑色素瘤例如惡性黑色素瘤的組套。該組套包括有效量的胸腺素 $\alpha 1$ ，達卡巴仁，和隨意地干擾素 α 。

由於本發明係關於使用活性成份組合物之某些具體實例，其中該等活性成份可分開地投予，因此本發明也關於將分開的藥學組成物以組套形式組合。亦即，本發明涵蓋一種組套，其中含有兩種主要藥劑，即，胸腺素 $\alpha 1$ 和達

卡巴仁，如前所述者。該組套較佳地包括投予該分開成份的說明書。當分開的成份可用不同劑型（例如，口服或非經腸）投予或係以不同的服藥間隔投予，如在本發明中最常用的將各成份以不同天投予之情況者之時，該組套形式係特別地有利者。

爲了本發明目的，“有效量”要理解爲意指達到所欲臨床結果，即，減少，減緩，舒緩，等，或逆轉病患，即，哺乳動物或人類，的惡性黑色素瘤的狀態，所用的量。

【實施方式】

實施例

下面的實施例進一步闡明本發明但無意於任何方面限制本發明的有效範圍。

實施例 1

第 II 階段臨床試驗：使用達卡巴仁（DTIC）加胸腺素 $\alpha 1$ （ $T\alpha 1$ ）有或無干擾素 α （ $IFN\alpha$ ）相對於 DTIC 加 $IFN\alpha$ 於具有遠端不可切除型轉移特徵的第 IV 期黑色素瘤

試驗設計第二階段，隨機化，分層，開放研究，測試不同劑量的 $T\alpha 1$ 與 DTIC 和 $IFN\alpha$ 的組合，作爲具有遠端不可切除型轉移之特徵而不具有腦轉移的第 IV 期黑色素瘤病患之第一線治療（AJCC；Journal of Clinical Oncology 2001, 19: 3635-3645）。主要研究終點係腫瘤回應，且使用下列組合組成物：

- DTIC (800 毫克 / 平方米) + $\text{INF } \alpha$ (3 MIU) + $\text{T } \alpha$ 1 (1.6 毫克) (97 病患) ；

- DTIC (800 毫克 / 平方米) + $\text{INF } \alpha$ (3 MIU) + $\text{T } \alpha$ 1 (3.2 毫克) (97 病患) ；

- DTIC (800 毫克 / 平方米) + $\text{T } \alpha$ 1 (3.2 毫克) (98 病患) ；

- DTIC (800 毫克 / 平方米) + $\text{INF } \alpha$ (3 MIU) (98 病患) ；

在對 142 個病患的初步分析中驚人且意外地發現一於較高 $\text{T } \alpha$ 1 劑量觀察到清楚的藥劑回應效應。

隨即修正該方案且加入下列新的 97 個病患組，彼等以較高的 $\text{T } \alpha$ 1 劑量治療：

- DTIC (800 毫克 / 平方米) + $\text{INF } \alpha$ (3 MIU) + $\text{T } \alpha$ 1 6.4 毫克 (97 病患) 。

五個群組經在所謂“挑選贏家 (pick the winner) ”的策略中彼此獨立地接受分析。

方法：每 28 天循環，病患係於第 1 天經靜脈內投予 DTIC (800 毫克 / 平方米)，於第 8－11 天和第 15－18 天皮下投予 $\text{T } \alpha$ 1 (1.6，3.2 或 6.4 毫克)，且於第 11 和 18 天皮下投予 $\text{INF } \alpha$ (3 MIU)。臨床回應係根據 RECIST 準則 (New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors; Journal of the National Cancer Institute, 2000. 92: 205-216) 利用一中央讀取儀每兩個循環評定。

隨機分配的病患係根據發病部位分成不同層級：

M1a，M1b 或 M1c 層級。

1) 具有皮膚，皮下及/或淋巴結轉移而具有正常血清 LDH 值（從 96 至 460 U/L）的病患分類為 M1a。

2) 具有肺轉移及正常血清 LDH 值的病患係經分類為 M1b。

3) 具有其他內臟轉移及/或具有在正常範圍外的血清 LDH 值之病患係經分類為 M1c。

M1b 病患惡名昭彰地較 M1a 病患有較差的預後而 M1c 病患具有最差的預後。

必須要強調的是，在初步分析時，病患族群在層級之中的分布如下：16% M1a，25% M1b，59% M1c。因此，此等族群非常相似於在最近發表的文獻中所發現僅有 5% DTIC 效力者：Journal of Clinical Oncology, 2004, 22:1118-1125; Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 22, No 14S (July 15 Supplement):7543; Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 22, No 14S (July 15 Supplement):7505; Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 22, No 14S (July 15 Supplement):7508。此分布於該招募結束時仍維持相同。

再者，根據 RECIST 準則（最廣泛使用的準則，用來

評定對固體腫瘤的治療之回應），必須在至少 4 週後確定總體回應（OR）：若未確定，病患係被認為處於穩定疾病（SD）狀態。

病患經治療最多 6 個循環，除非出現下列三種狀況中之一種：

1) 任何嚴重有害事件（serious adverse event, SAE）的發展，會使參與實驗變得不恰當的病患基本狀況之未預期惡化；

2) 疾病進展；

3) 病患參與實驗的同意之撤出；

於所有此等情況中，病患都從研究撤出。

於 6 個循環結束時，處於 SD，部份回應（Partial Response, PR）或完全回應（Complete Response, CR）的病患可根據醫師的意見進一步接受治療，直到最多 24 個循環為止。

經報告於下面表 1/A-5/A 中的臨床實驗的結果係關於所治療病患而不考慮彼等的 LDH 血清含量者。

報告於下面表 1/B-5/B 中的所得結果係關於具有 LDH 血清含量介於 96 至 460 U/L 之間的病患（此係在表 1/A-5/A 中所含接受治療的病患之亞群體）。

表 1/A

達卡巴仁(800 毫克/平方米)+ IFN α 干擾素 α (3 MIU)(對照組)	
結果	
接受評定的病患數	94
完全回應率	0
部份回應率	5
完全回應率+部份回應率	5 (5.3%)

表 1/B

達卡巴仁(800 毫克/平方米)+ IFN α 干擾素 α (3 MIU)(對照組)	
排除增高的 LDH 之結果	
接受評定的病患數	62
完全回應率	0
部份回應率	3
完全回應率+部份回應率	3 (4.8%)

表 2/A

達卡巴仁(800 毫克/平方米)+ IFN α 干擾素 α (3 MIU)+胸腺素 α 1(1.6 毫克)	
結果	
接受評定的病患數	97
完全回應率	2
部份回應率	5
完全回應率+部份回應率	7 (7.2%)

表 2/B

達卡巴仁(800 毫克/平方米)+ IFN α 干擾素 α (3 MIU)+胸腺素 α 1(1.6 毫克)	
排除增高的 LDH 之結果	
接受評定的病患數	64
完全回應率	2
部份回應率	5
完全回應率+部份回應率	7 (10.9%)

表 3/A

達卡巴仁(800 毫克/平方米)+ IFN α 干擾素 α (3 MIU)+胸腺素 α 1(3.2 毫克)	
結果	
接受評定的病患數	97
完全回應率	2
部份回應率	8
完全回應率+部份回應率	10 (10.3%)

表 3/B

達卡巴仁(800 毫克/平方米)+ IFN α 干擾素 α (3 MIU)+胸腺素 α 1(3.2 毫克)	
排除增高的 LDH 之結果	
接受評定的病患數	58
完全回應率	2
部份回應率	6
完全回應率+部份回應率	8 (13.8%)

表 4/A

達卡巴仁(800 毫克/平方米)+ IFN α 干擾素 α (3 MIU)+胸腺素 α 1(6.4 毫克)	
結果	
接受評定的病患數	97
完全回應率	2
部份回應率	4
完全回應率+部份回應率	6 (6.2%)

表 4/B

達卡巴仁(800 毫克/平方米)+ IFN α 干擾素 α (3 MIU)+胸腺素 α 1(6.4 毫克)	
排除增高的 LDH 之結果	
接受評定的病患數	62
完全回應率	2
部份回應率	4
完全回應率+部份回應率	6 (9.7%)

表 5/A

達卡巴仁(800 毫克/平方米)+胸腺素 α 1(3.2 毫克)	
結果	
接受評定的病患數	98
完全回應率	2
部份回應率	11
完全回應率+部份回應率	13 (13.3%)

表 5/B

達卡巴仁 (800 毫克 / 平方米) + 胸腺素 α 1 (3.2 毫克)	
排除增高的 LDH 之結果	
接受評定的病患數	59
完全回應率	2
部份回應率	9
完全回應率 + 部份回應率	11 (18.6%)

於表 1/A-5/A 中報告的結果驚人地，且意外地，顯示出根據本發明的組合比 IFN α 與 DTIC 的組合於治療上較為活性。

事實上對照組顯示 5.3% (表 1/A) 的回應而其他組顯示從 6.2 (表 4/A) 至 13.3% (表 5/A) 的回應。

此等結果於沒有增高的血清 LDH 底線含量的病患所組成之亞群體中獲得證實。事實上，對照組顯示 4.8% 的回應 (表 1/B) 而其他組顯示從 9.7% (表 4/B) 至 18.6% (表 5/B) 的回應。

對於下述病理學：(a) DTIC 係唯一經認可的化學治療劑，(b) 對 DTIC 的實際總體回應係 5.5 – 6.8%，及 (c) 沒有跡象顯示此等回應對於病患的總體存活率具有任何影響；上面報告的結果業經顯示一種真正驚人地意料外治療效用。

要投予的活性成份每日劑量係取決於，根據主治醫師的判斷，患者體重，年齡或一般狀況。

胸腺素 α 1，達卡巴仁和干擾素 α 皆為用於醫學領域中的熟知活性成份。

五、中文發明摘要

發明名稱：胸腺素 α 1 於製備供治療惡性黑色素瘤第

IV 期的藥物上之用途

本文述及胸腺素 α 與達卡巴仁 (dacarbazine) 及隨意地與干擾素 α 之組合於製備供治療具有遠端不可切除型轉移的特徵之第 IV 期惡性黑色素瘤的藥物上之用途。

六、英文發明摘要

發明名稱：

**Use of thymosin alpha 1 for preparing a
medicament for the treatment of stage
IV malignant melanoma**

It is described the use of thymosin alpha in combination with dacarbazine and optionally with Interferon alpha, for preparing a medicament for the treatment of malignant melanoma on stage IV characterized by distant unresectable metastases.

十、申請專利範圍

1. 一種劑量高於 1 毫克/日/皮下的胸腺素 α 1 與達卡巴仁 (dacarbazine) 之組合，於製備供治療具有遠端不可切除型轉移的特徵之第 IV 期惡性黑色素瘤的藥物上之用途。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該藥物進一步包含干擾素 α 。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該胸腺素 α 1 係以從 1.1 至 7 毫克的劑量投予。

4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該胸腺素 α 1 係以從 1.6 至 6.4 毫克的劑量投予。

5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該胸腺素 α 1 係以 1.6 毫克的劑量投予。

6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該胸腺素 α 1 係以 3.2 毫克的劑量投予。

7. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該胸腺素 α 1 係以 6.4 毫克的劑量投予。

8. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該達卡巴仁係以從 500 至 1100 毫克/平方米/日/靜脈內注射的劑量投予。

9. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該達卡巴仁係以 800 毫克/平方米/日/靜脈內注射的劑量投予。

10. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該干擾素 α 係以從 2 至 4 MIU/日/皮下的劑量投予。

11. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該干擾素 α 係以 3 MIU/日/皮下的劑量投予。

12. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中將接受治療的病患具有正常之血清乳酸脫氫酶（LDH；Lactate dehydrogenase）含量。

13. 一種用於治療惡性黑色素瘤的套組，其包括胸腺素 $\alpha 1$ 、達卡巴仁及隨意地干擾素 α ，該胸腺素 $\alpha 1$ 的含量係足以遞送高於 1 毫克/皮下的每日劑量，該達卡巴仁的含量係足以遞送至少 500 毫克/平方米/日/靜脈內注射的每日劑量，且該干擾素 α 隨意的含量係足以遞送至少 2 MIU/日/皮下的每日劑量。

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無