

紫杉醇阳离子脂质体治疗肿瘤的用途

相关申请的交叉引用

本申请要求于2023年01月31日提交的第202310046953.0号中国专利申请的优先权和权益，所述申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

本发明属于抗肿瘤领域，具体涉及紫杉醇阳离子脂质体动脉灌注联合系统治疗方案、紫杉醇阳离子脂质体单药动脉灌注方案，在制备用于肿瘤，特别是晚期实体瘤，例如胃癌、胰腺癌、结直肠癌肝转移瘤的药物中的用途。

背景技术

紫杉醇是一种三环二萜类化合物，最早由wani等从短叶红豆杉的树皮中分离并确定其化学结构。紫杉醇为抗微管药物，它能诱导和促进微管装配，具有聚合和稳定微管作用，干扰微管再排列，导致有丝分裂停止，从而抑制肿瘤细胞生长。

阳离子脂质体是一种新型载药形式，阳离子紫杉醇类药物全球尚未上市。同类药物Endo TAG-1目前处于临床研究阶段。

胃癌是指原发于胃的上皮源性恶性肿瘤。根据2020年中国最新数据，胃癌发病率和死亡率在各种恶性肿瘤中均位居第三。全球每年新发胃癌病例约120万，中国约占其中的40%。我国早期胃癌占比很低，仅约20%，大多数发现时已是进展期，总体5年生存率不足50%。

我国结直肠癌发病率、死亡率在全部恶性肿瘤中分别位居第3及第5位，其中新发病例37.6万，死亡病例19.1万。其中，城市远高于农村，且结肠癌的发病率上升显著，多数患者在确诊时已属于中晚期，晚期直肠癌五年内的生存率低于10%。

中国国家癌症中心2021年统计数据显示，胰腺癌位居我国男性恶性肿瘤发病率的第7位，女性第11位，占恶性肿瘤相关死亡率的第6位。

卵巢癌作为女性常见恶性肿瘤之一，由于缺乏典型的症状及体征，一旦发现，大多处于中晚期，生存时间很短。2020年我国新增卵巢癌病例55342例，新增死亡37519例，发病率位居女性生殖系统恶性肿瘤第三位，死亡率位居第二位。

胆管癌是常见的胆道恶性肿瘤，约占所有原发性肝胆癌的15-20%，大多发生在50岁

以上的人群中，5年生存率也不到25%。

前列腺癌是泌尿男性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一，发病率仅次于乳腺癌和肺癌，位于第3位；死亡病例占全身恶性肿瘤的3.8%，死亡率位居第8位。2015年我国前列腺癌发病率位居男性恶性肿瘤的第6位；死亡率为男性恶性肿瘤的第10位。

肺癌是我国30年来发生率增长最快的恶性肿瘤，2015年中国肺癌死亡病例63.0万例，其中男性43.3万例，女性19.7万例，占全部恶性肿瘤死亡的27.0%，欧洲、中国和发展中国家的肺癌5年生存率估计只有8.9%。

原发性肝癌是目前我国第4位常见恶性肿瘤及第2位肿瘤致死病因，严重威胁我国人民的生命和健康。根据美国国家癌症研究所的SEER数据库，美国HCC患者的平均5年生存率为19.6%，但晚期转移性疾病的平均5年生存率可低至2.5%。

所谓“系统治疗”，或称之为全身性治疗，是指主要通过口服、肌肉或静脉途径给药进行治疗的方式，包括分子靶向药物治疗、免疫治疗、化学治疗和中医中药治疗等。包括但不限于例如CSCO推荐的肿瘤治疗方案，例如XELOX方案（又称CAPEOX方案，卡培他滨+奥沙利铂）是晚期胃癌、结直肠癌、胰腺癌的一线治疗方案，研究结果显示：XELOX方案一线治疗后，结直肠癌患者的中位PFS为8.0个月，中位OS为19.8个月。FOLFOX方案（5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂）可用于胆管癌的全身化疗，铂类、氟尿嘧啶类可用于食管癌的全身化疗，卡铂、吉西他滨可用于卵巢癌的全身化疗，索拉非尼可用于肝细胞癌的全身化疗，PD-1抑制剂可用于肺癌的全身治疗。

在消化道肿瘤，进展期最常发生的转移部位是肝脏。系统性全身化疗方式，往往对于肝转移瘤疗效欠佳。由于肝脏特殊的解剖学，对于不可手术治疗的原发性肝细胞癌患者，局部治疗常采用肝动脉化疗栓塞术（TACE）、肝动脉灌注化疗（HAIC）等介入方式，疗效显著已经被CSCO指南推荐，而且这项技术发展也比较成熟。在胃癌、结直肠癌、胰腺癌的卫健委指南里，对于这些肿瘤发生肝转移后，也推荐使用介入治疗，包括HAIC。

动脉灌注可将数种有效化疗药搭配在一起，通过导管技术找到肿瘤供血动脉并将抗癌药直接注入肿瘤组织或肿瘤床，起到药物治疗的“首过效应”，从而显著提高肿瘤局部药物浓度，同时动脉灌注后化疗药物同样会沿血液循环至全身，因此同时也起到一定程度的全身系统化疗作用。多项临床研究已经证明肝动脉灌注化疗有效，2022年CSCO肝癌指南将HAIC纳入作为局部晚期肝细胞癌（Hepatocellular Carcinoma, HCC）的后线治疗。通过动脉灌注的给药方式，预期在肝转移瘤患者中取得疗效，提高患者生活质量，延长患者生存期。

引证文件列表

非专利文献 1: 经导管动脉灌注化疗药物应用原则 —中国肿瘤介入专家共识.介入放射学杂志 2017 年 11 月第 26 卷第 11 期 J Intervent Radiol 2017,Vol,26,No,11

非专利文献 2: Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):2006-12.

非专利文献 3: S.Strieth,M.E. Eichhorn, B.Sauer, etal. Neovascularitytargeting chemotherapy: encapsulation of paclitaxel in cationic liposomes impairs functional tumor microvasculature. Int. J. Cancer, 110 :117-124 (2004)

非专利文献 4: Ma WW, Hidalgo M. The winning formulation: the development of paclitaxel in pancreatic cancer. Clin Cancer Res. 2013 Oct 15;19(20):5572-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1356. Epub 2013 Aug 5. PMID: 23918602.

非专利文献 5: Camacho LH, Kurzrock R, Cheung A, Barber DF, Gupta S, Madoff DC, Wallace MJ, Kim EE, Curley SA, Hortobagyi GN, Mavligit G. Pilot study of regional, hepatic intra-arterial paclitaxel in patients with breast carcinoma metastatic to the liver. Cancer. 2007 Jun 1;109 (11) :2190-6.

发明内容

本发明提供紫杉醇阳离子脂质体在制备用于治疗晚期实体瘤的药物中的用途。

本发明还提供紫杉醇阳离子脂质体和系统治疗药物在制备用于治疗晚期实体瘤的药物中的用途，优选地，所述系统治疗药物为卡培他滨和奥沙利铂，或者顺铂，或者吉西他滨，或者卡培他滨。

本发明还提供紫杉醇阳离子脂质体在制备用于改善系统治疗药物对晚期实体瘤的疗效的药物中的用途。

本发明提供了一种治疗晚期实体瘤的方法，其特征在于：对晚期实体瘤患者施用治疗有效量的紫杉醇阳离子脂质体。

本发明提供了一种治疗晚期实体瘤的方法，其特征在于：对晚期实体瘤患者施用治疗有效量的紫杉醇阳离子脂质体和系统治疗药物，优选地，对晚期实体瘤患者施用治疗

有效量的紫杉醇阳离子脂质体、卡培他滨和奥沙利铂，或者，优选地，所述紫杉醇阳离子脂质体为动脉灌注给药。

本发明还提供了一种改善系统治疗药物对晚期实体瘤的疗效的方法，其特征在于：在对患者施用系统治疗药物的基础上，进一步施用治疗有效量的紫杉醇阳离子脂质体，优选地，所述系统治疗药物为卡培他滨和奥沙利铂，或者顺铂，或者吉西他滨，或者卡培他滨。

在一些实施方案中，上述晚期实体瘤包括但不限于消化道肿瘤（胃癌、食管癌、胰腺癌、结直肠癌、胆管癌、肝癌）、肺癌、妇科肿瘤（卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌）、前列腺癌、膀胱癌，以及肝转移瘤。

在一些实施方案中，所述晚期实体瘤包括胃癌、胰腺癌、结直肠癌肝转移瘤。

在一些实施方案中，所述晚期实体瘤包括未经治疗的肝转移瘤，包括但不限于胃癌肝转移瘤、结直肠癌肝转移瘤、胰腺癌肝转移瘤。

上述“系统治疗”，包括但不限于例如CSCO推荐的肿瘤治疗方案，例如XELOX方案（又称CAPEOX方案，卡培他滨+奥沙利铂）是晚期胃癌、结直肠癌、胰腺癌的一线治疗方案。FOLFOX方案（5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂）可用于胆管癌的全身化疗，铂类、氟尿嘧啶类药物可用于食管癌的全身化疗，卡铂、吉西他滨可用于卵巢癌的全身化疗，索拉非尼可用于肝细胞癌的全身化疗，PD-1抑制剂可用于肺癌的全身治疗。

本发明还提供了一种改善卡培他滨和奥沙利铂联用对晚期实体瘤，例如晚期胃癌、结直肠癌、胰腺癌的疗效的方法，其特征在于：在对患者施用卡培他滨和奥沙利铂的基础上，进一步联合施用治疗有效量的紫杉醇阳离子脂质体。

本发明还提供了一种改善铂类或氟尿嘧啶类药物对食管癌的疗效的方法，其特征在于：在对患者施用铂类或氟尿嘧啶类药物的基础上，进一步联合施用治疗有效量的紫杉醇阳离子脂质体。

本发明还提供了一种改善卡铂或吉西他滨对卵巢癌的疗效的方法，其特征在于：在对患者施用卡铂或吉西他滨的基础上，进一步联合施用治疗有效量的紫杉醇阳离子脂质体。

本发明还提供了一种改善索拉非尼对肝细胞癌的疗效的方法，其特征在于：在对患者施用索拉非尼的基础上，进一步联合施用治疗有效量的紫杉醇阳离子脂质体。

本发明还提供了一种改善PD-1抑制剂对肺癌的疗效的方法，其特征在于：在对患者施用PD-1抑制剂的基础上，进一步联合施用治疗有效量的紫杉醇阳离子脂质体。

优选地，本发明所述的紫杉醇阳离子脂质体以注射用粉剂或液体注射剂的形式存在。当所述紫杉醇阳离子脂质体为液体注射剂时，以紫杉醇计，含活性成分0.05-1mg/ml，优选0.2-0.3mg/ml，更优选0.25mg/ml。

优选地，以紫杉醇计，所述紫杉醇阳离子脂质体的治疗有效量是指5-100 mg/m²，优选5-80 mg/m²，进一步优选11-55 mg/m²，或者进一步优选24-70 mg/m²，或者所述范围内的任意值。具体例如，11mg/m²，22mg/m²，24 mg/m²，33 mg/m²，36 mg/m²，44 mg/m²，48 mg/m²，55mg/m²，60mg/m²，70mg/m²。优选地，紫杉醇阳离子脂质体的施用方式为动脉灌注给药。优选地，给药周期为每3周给药一次。

在一些实施例中，本发明所述紫杉醇阳离子脂质体，含有：紫杉醇、二油酰磷脂酰胆碱（DOPC）、(2,3-二油氧基丙基)三甲基氯化铵（DOTAP）和海藻糖。

优选地，所述紫杉醇阳离子脂质体，每个制剂（或制剂单位）中含有紫杉醇5-10mg，DOPC 72-144mg，DOTAP 68-136mg，海藻糖1500-2500mg。

最优选地，每个制剂（或制剂单位）中含有紫杉醇10mg，DOPC 144mg，DOTAP 136mg，海藻糖2500mg，或者每个制剂（或制剂单位）中含有紫杉醇5mg，DOPC 72mg，DOTAP 68mg，海藻糖2000mg，或者每个制剂（或制剂单位）中含有紫杉醇5mg，DOPC 72mg，DOTAP 68mg，海藻糖1500mg。

本发明所述的紫杉醇阳离子脂质体可以采用本领域常规方法制备，可以是现有技术公开任意一种方法制备的紫杉醇阳离子脂质体，例如采用US7794747B公开的处方和方法制备。

本发明所述紫杉醇阳离子脂质体的剂量均以紫杉醇计。

有益效果

本发明的动物实验证明，紫杉醇阳离子脂质体联用其他药物或治疗手段，例如与顺铂，或吉西他滨，或卡培他滨联用，可显著提升抗肿瘤疗效，且效果明显优于同等剂量的紫杉醇注射液Taxol。

通过向胃癌、胰腺癌、结直肠癌肝转移瘤患者联合施用紫杉醇阳离子脂质体动脉灌注和XELOX方案，能够改善XELOX方案对胃癌、胰腺癌、结直肠癌肝转移瘤患者的疗效，提高了疾病缓解率，特别是提高了疾病的完全缓解率（CR率）和部分缓解率（PR率），控制疾病的进展，且安全耐受、毒副作用小。

向晚期实体瘤患者施用紫杉醇阳离子脂质体，或者联合系统治疗药物施用紫杉醇阳离子脂质体，能够改善系统治疗药物对肿瘤患者的疗效，提高了疾病缓解率，并且能够

控制疾病的进展，安全耐受、毒副作用小。

附图说明

图1示出实施例5的治疗方案的药物相关AE级别分布。

具体实施方式

以下实施例是对本发明的具体说明，不应对本发明的范围构成限制。

实施例1 紫杉醇阳离子脂质体的制备

紫杉醇阳离子脂质体的处方如下

成份	1-1	1-2	1-3
紫杉醇	10mg	5mg	5mg
二油酰磷脂酰胆碱（DOPC）	144.2mg	72.1mg	72.1mg
(2,3-二油氧基丙基)三甲基氯化铵（DOTAP）	136.4mg	68.2mg	68.2mg
海藻糖	2500 mg	2000mg	1500mg

制备方法如下：

- （1） 称取处方量紫杉醇、DOPC和DOTAP溶于无水乙醇中，溶解后得到有机相；
- （2） 将海藻糖溶于注射水中，得到10-12.5%的海藻糖溶液作为水相；
- （3） 将油相和水相按照一定比例混合，形成脂质体；
- （4） 将“3”步骤得到的脂质体进行整粒操作，得到粒径较为均匀的脂质体；
- （5） 将“4”步骤得到的脂质体进行透析，以“2”步骤得到的海藻糖溶液作为透析液；
- （6） 将“5”步骤得到的脂质体溶液进行冷冻干燥或喷雾干燥，得到固体粉末。

使用时，对固体粉末进行复溶，得到紫杉醇阳离子脂质体注射液，使所得注射液的渗透压与血浆渗透压相等。后续实施例中所用“紫杉醇阳离子脂质体注射液”均为实施例1中产品经复溶后得到的，处方1-1、1-2和1-3具有基本相同的理化性质和药理、临床效果。

实施例2-4使用的是实施例1中1-2的产品经复溶后得到的，以“A1”简化表示。
实施例5-6使用的是实施例1中1-1的产品经复溶后得到的，以“A2”简化表示。

实施例2 注射用紫杉醇阳离子脂质体与顺铂（DDP）联用对小鼠前列腺癌RM-1移植瘤

的抑制作用

试验动物：雌性 C57/BL6 小鼠，北京维通利华实验动物技术有限公司提供。

试验方法：雌性 C57/BL6 小鼠皮下接种小鼠前列腺 RM-1 细胞，接种第 6 天，肿瘤体积均值为 140 mm³ 左右时分组（d0）。d0、d2、d4、d6、d8 和 d10 给药（除 DDP 腹腔给药外，其余均为静脉给药），共给药 6 次，d15 结束试验。A1 高剂量组前 3 次给药为 12 mg/kg 剂量，后 3 次给药为 6 mg/kg 剂量，累积剂量为 54 mg/kg；A1 低剂量组 6 次给药剂量均为 6 mg/kg，累积剂量为 36 mg/kg，DDP 组 6 次给药剂量均为 1 mg/kg，累积剂量为 6 mg/kg；溶剂对照组为 5%葡萄糖注射液（与 A1 高剂量组等体积）；A1+DDP-1 组 6 次给药 A1 药物剂量均为 6 mg/kg，累积剂量为 36 mg/kg，并且 6 次给药 DDP，剂量均为 1 mg/kg，累积剂量为 6 mg/kg；A1+DDP-2 组前 3 次给药 A1 药物为 12 mg/kg 剂量，后 3 次给药为 6 mg/kg 剂量，累积剂量为 54 mg/kg，并且 6 次给药 DDP，剂量均为 1 mg/kg，累积剂量为 6 mg/kg。试验过程中每周 3 次监测动物体重及瘤体积，计算肿瘤体积（TV）、相对肿瘤体积（RTV）、相对肿瘤体积增殖率（T/C）值。

相关计算公式：肿瘤体积（TV）=1/2×a×b²，其中 a、b 分别表示肿瘤长短径。

RTV=TV_t/TV₀。TV₀ 为分笼给药时（即 d0）测量所得肿瘤体积，TV_t 为每次测量时的肿瘤体积。

T/C(%)=(TRTV/CRTV)×100%(TRTV: 给药组 RTV; CRTV: 溶剂对照组 RTV)。

试验药物配制方法：A1：先加注射用水溶解，随后用葡萄糖氯化钠注射液稀释至所需浓度；DDP 粉末用 5%葡萄糖注射液溶解，超声，配制成所需浓度。

试验结果：与溶剂对照组（Vehicle）比较，各治疗组均可显著抑制小鼠前列腺癌 RM-1 肿瘤生长（P<0.05）。A1 高、低剂量与 DDP 联合用药组与 DDP 单用组相比对肿瘤的抑制作用显著增强（P<0.01）。具体结果见表 1。

表 1：与 DDP 联用对小鼠前列腺癌 RM-1 移植瘤的抑制作用（ $\bar{x} \pm sd, n=9$ ）

组别	累积 剂量 (mg/kg)	给药	肿瘤体积（mm ³ ）		RTV	T/C (%)
			d0	d15		
Vehicle	—	d0、d2、	145.2±23.4	4684.7±1333.4	32.3±8.1	—
A1	36	d4、d6、	141.8±21.1	2704.7±678.1**	19.5±6.0**	60.5

A1	54	d8、d10 给	136.7±20.1	2169.2±634.2**	15.9±4.0**	49.2
A1+DDP-1	36/6	药 DDP(i.p) 其余(i.v)	144.2±22.2	2151.5±416.4***#	12.1±8.1*#	37.5
A1+DDP-2	54/6		144.3±22.3	1471.8±578.4***	9.0±4.5***#	28.0
DDP 1 mg/kg	6		145.1±22.8	3494.6±710.9*	24.9±7.6	77.1

* p <0.05, ** p <0.01 与 Vehicle 组比较;
p <0.05, ## p <0.01, 与等剂量的 A1 比较;
* p <0.05, ** p <0.01, 与等剂量的 DDP 比较

实施例 3 注射用紫杉醇阳离子脂质体对人胰腺癌 CFPAC-1 小鼠移植瘤的抑制作用

试验动物：雌性 Nu/Nu 裸小鼠，北京维通利华实验动物技术有限公司提供。

试验方法：雌性 Nu/Nu 裸小鼠皮下接种人胰腺癌 CFPAC-1 细胞第 5 天，肿瘤体积均值为 228 mm³ 时分成 7 组（d0），分别为溶剂对照组（5%葡萄糖注射液），A1 6 mg/kg 组，A1 3 mg/kg、6 mg/kg 联合注射用吉西他滨（GEM）20 mg/kg 组，紫杉醇注射液（Taxol）6 mg/kg 组，Taxol 6 mg/kg 联合 GEM 20 mg/kg 组，GEM 20 mg/kg 组。每组 10 只。d0、d3、d6、d9、d13 和 d16 给药（除注射用吉西他滨（GEM）腹腔给药 5 次（前 5 个时间点）外，均为静脉给药），共给药 6 次，末次给药后继续观察 11 d（即 d27）结束试验。试验过程中每周 2 次监测动物体重及瘤体积，计算肿瘤体积（TV），试验结束后称瘤重，计算瘤重抑制率。

相关计算公式：肿瘤体积（TV）=1/2×a×b²，其中 a、b 分别表示肿瘤长短径。瘤重抑制率（%）=（1－给药组瘤重/溶剂对照组瘤重）×100%。

试验药物配制方法：A1 配制方法同实施例 2；注射用吉西他滨使用生理盐水配制成所需浓度。紫杉醇注射液（Taxol）使用生理盐水稀释至所需浓度。

试验结果：与溶剂对照组比较，A1 6 mg/kg 单独应用可以明显抑制人胰腺癌 CFPAC-1 肿瘤的生长（P<0.01），A1 与吉西他滨联用后较单独应用 A1 或吉西他滨对肿瘤的抑制作用更强（P<0.01）。与同等给药条件下的紫杉醇注射液（Taxol）相比，A1 6 mg/kg 单独应用或与吉西他滨联用对肿瘤的抑制作用均显著增强（P<0.01）。具体结果见表 2。

表 2：对人胰腺癌 CFPAC-1 移植瘤的抑制作用（ $\bar{x} \pm sd, n=10$ ）

组别	剂量 (mg/kg)	给药	肿瘤体积 (mm ³)		瘤重 (g)	瘤重抑制率 (%)
			d0	d27		
Vehicle	—	d0、d3、 d6、d9、 d13、d16 给药， GEM (ip) 其余 (iv)	226.3±50.1	1599.4±607.7	1.5968±0.6144	—
A1	6		227.6±65.9	412.8±237.0 ^{**▲▲} △△	0.4176±0.3314 ^{**▲▲△}	73.8
A1+GME	3/20		230.2±58.6	52.5±42.2 ^{**★★}	0.0221±0.0138 ^{**★★}	98.6
A1+GME	6/20		227.0±52.0	26.3±24.6 ^{**△△★★#} #	0.0104±0.0127 ^{**△△★} ★##	99.4
Taxol	6		227.0±52.0	854.3±266.4 ^{**}	0.6905±0.1243 ^{**}	56.8
Taxol+GEM	6/20		227.0±52.0	404.3±190.6 ^{**★}	0.3688±0.1937 ^{**★★}	76.9
GME	20		227.3±52.8	720.9±152.8 ^{**}	0.8238±0.3253 ^{**}	48.4

*p<0.05, **p<0.01, 与 Vehicle 组比较;
△p<0.05, 与等剂量的 Taxol 比较; ★p<0.05, **p<0.01, 与 GEM 比较;
##p<0.01, A1+ GEM 与等剂量的 A1 比较

实施例 4 注射用紫杉醇阳离子脂质体对人三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 小鼠移植瘤的抑制作用

试验动物: 雌性 NOD/SCID 小鼠, 北京维通利华实验动物技术有限公司提供。

试验方法: 雌性 NOD/SCID 小鼠皮下接种人三阴乳腺癌 MDA-MB-231 细胞第 7 天, 肿瘤体积均值为 120~130 mm³ 时分组成 7 组 (d0), 分别为溶剂对照组 (5%葡萄糖注射液), A1 6 mg/kg 组, A1 3 mg/kg、6 mg/kg 联合注射用卡培他滨 (CAP) 400 mg/kg 组, 紫杉醇注射液 (Taxol) 6 mg/kg 组, Taxol 6 mg/kg 联合 CAP 400 mg/kg 组, CAP 400 mg/kg 组。注射用卡培他滨 (CAP) 每周灌胃给药 2 次, 其他药物每周静脉给药 2 次, 共给药 7 次 (d0, d3, d7, d10, d14, d17 和 d21), d28 结束试验。试验过程中每周 2 次监测动物体重及瘤体积, 计算肿瘤体积 (TV), 试验结束后称瘤重, 计算瘤重抑制率。

相关计算公式: 肿瘤体积 (TV) = 1/2 × a × b², 其中 a、b 分别表示肿瘤长短径。瘤重抑制率 (%) = (1 - 给药组瘤重/溶剂对照组瘤重) × 100%。

试验药物配制方法：CAP 用注射用水稀释至所需浓度，其余药物见实施例 3。

试验结果：与溶剂对照组比较，A1 6 mg/kg 单独应用可以明显抑制人三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 肿瘤的生长（ $P<0.05$ ），A1 与卡培他滨联用后较单独应用 A1 或卡培他滨对肿瘤的抑制作用更强（ $P<0.05$ ）。与同等给药条件下的紫杉醇注射液（Taxol）相比，A1 6 mg/kg 单独应用或与卡培他滨联用对肿瘤的抑制作用均显著增强（ $P<0.05$ ）。具体结果见表 3。

表 3：对人三阴性乳腺癌胰腺癌 MDA-MB-231 移植瘤的抑制作用（ $\bar{x}\pm sd, n=10$ ）

组别	剂量 (mg/kg)	给药	肿瘤体积（mm ³ ）		瘤重（g）	瘤重抑制率 （%）
			d0	d20		
Vehicle	—	d0、d3、 d7、d10、 d14、d17、 d21 给药， CAP（po） 其余（iv）	129.1±1.6	2599.7±531.6	2.0547±0.1379	—
A1	6		124.4±8.9	1326.2±520.3**▲	1.0908±0.2914***▲ △	46.9
A1+CAP	3/400		124.1±7.9	1375.7±341.3**	1.1727±0.2492***	42.9
A1+CAP	6/400		123.8±7.9	748.6±400.0*** △#	0.6565±0.1935*** △##	68.0
Taxol	6		123.9±8.1	1659.9±607.9**	1.4165±0.2541**	31.1
Taxol+CAP	6/400		124.1±9.3	1128.4±210.0***	0.9434±0.1890***	54.1
CAP	400		124.5±9.4	1708.3±564.8**	1.3679±0.2649**	33.4

*p<0.05, **p<0.01, 与 Vehicle 组比较;
△p<0.05, ▲p<0.01, 与 Taxol 比较; ★p<0.05, **p<0.01, 与 CAP 比较;
p<0.05, ## p<0.01, A1+ CAP与等剂量的A1比较

实施例5. 紫杉醇阳离子脂质体注射液动脉灌注治疗胃癌、胰腺癌、结直肠癌肝转移瘤一线治疗的临床研究

本研究是一项单臂、开放、单中心的研究者临床研究（IIT），纳入未经治疗的肝转移瘤，包括但不限于胃癌肝转移、结直肠癌肝转移、胰腺癌肝转移，原发灶经组织病理学或细胞学确诊的患者，给予动脉灌注不同剂量的紫杉醇阳离子脂质体注射液和固定剂

量的XELOX方案，旨在探索联合方案的安全耐受性，确定联合方案中紫杉醇阳离子脂质体注射液的最佳给药剂量，同时评估疗效，观察药代动力学特征。

一、试验设计

研究分为剂量递增阶段与剂量扩展阶段

1. 剂量递增阶段

(1) 试验设计

研究包含筛选期、治疗期和研究结束访视。

签署知情同意书并在筛选期内完成所有基线检查后，筛选合格的受试者将进入治疗期，给予紫杉醇阳离子脂质体注射液联合XELOX方案进行治疗，紫杉醇阳离子脂质体注射液的给药剂量将从低剂量组逐渐递增至高剂量组，受试者的给药剂量为进入本研究时正在使用或即将使用的药物剂量。给药方案为每3周1次，治疗期的第1周期为DLT（剂量限制性毒性）观察期，完成3周治疗与观察的受试者可继续下一周期给药，直至出现复发/进展、死亡、受试者或其法定代理人要求退出研究、应用其他治疗手段、整个研究结束（以先发生者为准），预计给药6-8个周期。治疗期间每2个周期（6周）进行1次疗效评价。所有受试者需按照方案规定在给药前后的不同时间点采集PK（药代动力学）血样，并在研究过程中完善相关检查以观察安全性和耐受性。末次给药后30天进行治疗结束访视。

(2) 剂量递增方案

紫杉醇阳离子脂质体：以 $11\text{mg}/\text{m}^2$ 作为初始剂量（以紫杉醇计），设计 $11\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $22\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $33\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $44\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $55\text{mg}/\text{m}^2$ 共5个剂量组。

发生DLT的受试者由研究者依据临床诊疗规范处理，可维持原剂量或下调1个剂量水平进入继续下一周期给药。同一受试者不允许增加剂量。

XELOX方案：即奥沙利铂， $130\text{mg}/\text{m}^2$ ，静脉滴注，D1；卡培他滨， $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ，口服，D1-D14。

(3) 完成DLT观察期后的延长给药

发生DLT的受试者由研究者依据临床诊疗规范处理，可延迟用药不超过2周、维持原剂量或下调1个剂量水平继续下一周期给药。同一受试者不允许增加剂量。

若探索到紫杉醇阳离子脂质体注射液的MTD（最大耐受剂量），则选择MTD作为RP2D（II期推荐剂量）；若未探索到紫杉醇阳离子脂质体注射液的MTD，则依据剂量爬坡阶段DLT观察期的研究结果，由研究者内部讨论确定RP2D。并在剂量扩展阶段选择

RP2D剂量进行扩展。

2. 剂量扩展阶段

可根据剂量递增研究获得的安全性、耐受性及有效性等数据，必要时进行剂量扩展：

选择1-3个瘤种进行剂量扩展，包括但不限于胃癌肝转移、结直肠癌肝转移、胰腺癌肝转移等，具体扩展的队列，可在确定扩展剂量后，研究者内部讨论后决定，每个队列扩展5-15例。

二、试验人群

（一）入选标准

符合下列全部标准的受试者方可入选本研究：

1. 年龄18~75（含）周岁，性别不限。
2. 未经治疗的肝转移瘤，包括但不限于胃癌肝转移、结直肠癌肝转移、胰腺癌肝转移，原发灶经组织病理学或细胞学确诊。
3. 若肝转移灶为单个可测量靶病灶，要求单个靶病灶直径 $\geq 2\text{cm}$ ；若肝转移灶为 ≥ 2 个靶病灶，要求至少有2个靶病灶直径 $\geq 1\text{cm}$ 。
4. ECOG体能状态评分：0~2分。
5. 预计生存时间超过3个月。

三、疗效评价指标

按照RECIST1.1/mRECIST标准，CT/MRI进行评价。

1. 主要疗效指标：

总缓解率（ORR）定义为研究者根据 RECIST v1.1/mRECIST评估的研究中最佳总体反应为CR或PR的受试者比例。

疾病控制率（DCR）：定义为开始使用研究药物至退出研究期间，根据 RECIST 1.1/mRECIST 标准评价，最佳时间点应答为 CR、PR，疾病稳定（SD）（即 CR+PR+SD）所占的比例。

2. 探索性疗效指标：

动脉灌注供血区靶病灶变化率：根据RECIST v1.1/mRECIST，将对动脉灌注血管供血区所有可测量病灶（要求动脉灌注血管供血区只有单个靶病灶，直径 $\geq 2\text{cm}$ ； ≥ 2 个靶病灶，至少有2个靶病灶直径 $\geq 1\text{cm}$ ）进行测量，计算供血区靶病灶直径和作为基线数据，计算每次疗效评价时的供血区靶病灶直径和的变化率；当供血区病灶缩小后再次增大时，

计算与供血区靶病灶最小直径和的变化率。

3. 安全性指标

以AE（Adverse Event 不良事件）和SAE（Serious Adverse Event/Reaction 严重不良事件/反应）为安全性评价指标。

四、研究结果

紫杉醇阳离子脂质体动脉灌注联合系统治疗（例如XELOX方案），对于晚期实体瘤（例如胃癌、胰腺癌、结直肠癌）肝转移瘤的治疗，具有良好效果，可提高治疗有效性，减低不良反应发生几率，有良好的临床应用前景。

在该实施例中，共入组5例患者（表4中前5例），1例胃癌肝转移，4例结直肠癌肝转移；针对转移性疾病既往均未接受过系统性治疗。1例结肠癌肝转移完善检查预筛中（表4中最后1例，受试者编号待定）。具体信息参见表4。

表4

剂量组	受试者 编号	性别 和年 龄	诊断	肿瘤分期 （初诊）	既往手术治疗	既往抗肿瘤治疗
11mg/m ²	01002	男 63 岁	胃癌肝转 移	IIIA 期 （T4aN2M0）	腹腔镜下胃癌根治术（2022-5-6）	2022-7-4、7-25、8-16、9-1 行 SOX 方案化疗 4 个周期 （替吉奥 60mg bid d1-14+ 奥沙利铂 150mg d1）
22mg/m ²	01003	男 58 岁	乙状结肠 癌肝转移	IIIA 期 （pT2N1M0）	腹腔镜下乙状结肠癌根治术 （2019-6）	2019.6 术后行 XELOX 方案 化疗 1 次（卡培他滨+奥沙 利铂），未定期复查
22mg/m ²	01004	男 61 岁	升结肠癌 肝转移	IV 期 （pT3N0M1a）	腹腔镜下右半结肠癌切除术 （2023-5）	无
22mg/m ²	01005	男 57 岁	直肠癌 肝、肺、 骨转移	IV 期 （TxNxM1）	无	无
33mg/m ²	01006	男 59 岁	乙状结肠 癌肝转移	IV 期 （TxNxM1）	无	无
33mg/m ²	待定	男 37 岁	结肠癌肝 转移	IV 期 （TxNxM1）	无	无

表 5

剂量组	受试者 编号	诊断	靶病灶	非靶病灶	紫阳首次灌 注时间	肿评 (第 1 次)	肿评 (第 2 次)	肿评 (第 3 次)
11mg/m ²	01002	肝癌肝 转移	肝脏 VI 段 (1) : 11.0mm 肝脏 VIII 段 (2) : 18.3mm	无	2023/4/20	SD (-1%) 靶 1: 10.94mm 靶 2: 18.1mm	SD (-21%) 靶 1: 8.19mm 靶 2: 15.01mm	PD (+50%) 靶 1: 12.79mm 靶 2: 22.09mm
22mg/m ²	01003	乙状结 肠癌肝 转移	肝脏左右叶交界处 (1) : 91.37mm 肝脏右叶右下区 (2) : 10.34mm	无	2023/6/26	SD (-15%) 靶 1: 86.39mm 靶 2: 0	SD (-15%) 靶 1: 86.39mm 靶 2: 0	PR (-72%) 靶 1: 28.5mm 靶 2: 0
22mg/m ²	01004	结肠癌 肝转移	肝后叶 (1) : 13.83mm 肝右叶 (2) : 13.17mm	肝右叶	2023/6/29	PR (-51%) 靶 1: 5.94mm 靶 2: 5.94mm 非靶: 存在	PR (-59.8%) 靶 1: 5.36mm 靶 2: 4.46mm 非靶: 消失	PR (-89%) 靶 1: 3.74mm 靶 2: 0 非靶: 消失
22mg/m ²	01005	直肠癌 肝转移	直肠结肠交界处 (1) : 12.46mm 肝脏 IV 段 (2) : 43.22mm 肝脏 IV 段 (3) : 11.16mm 右肺上叶后段 (4) : 13.97mm	椎体 L3、4	2023/8/22	SD (-10%) 靶 1: 9.92mm 靶 2: 38.83mm 靶 3: 11.79mm 靶 4: 13mm 非靶: 存在	SD (-16%) 靶 1: 8.01mm 靶 2: 35.94mm 靶 3: 11.76mm 靶 4: 12.47mm 非靶: 存在	
33mg/m ²	01006	结肠癌 肝转移	肝右叶: 26.7mm 肝右叶: 16.3mm	肝右叶 直肠结肠 肠处	2023/10/31	PR (-37%) 靶 1: 15.8mm 靶 2: 11.2mm		

结果如表5所示，累计4例可评估疗效，最佳疗效2例为SD，2例为PR（01003和01004经mRECIST评估均达到CR），即ORR为50%，DCR为100%。

安全耐受性：11-33mg/m²剂量组均未发生DLT；安全耐受性良好，未发现异常安全信号；目前报道与药物相关AE均为1-2级（参见图1，纵坐标表示发生次数），经对症处理后可恢复；相关AE（包括可能无关）包括血小板计数下降、降钙素原增高、发热、恶心、白细胞计数增高、淋巴细胞计数降低。

注：临床试验不良事件分为五级：

1级：轻度，无症状或轻微，仅为临床或诊断所见；无须治疗。

2级：中度，需要较小、局部或非侵入性治疗，与年龄相当的工具性日常生活活动受限。

3级：严重或者具重要医学意义但不会立即危及生命，导致住院或者延长住院时间，致残，自理性如此生活活动受限。

4级：危及生命，需要治疗。

5级：与AE相关的死亡。

实施例6 紫杉醇阳离子脂质体注射液动脉灌注治疗晚期实体瘤的临床研究

本研究是一项单臂、开放、多中心的I期研究，纳入经组织病理学或细胞学确诊的晚期实体瘤，动脉灌注给予不同剂量的紫杉醇阳离子脂质体注射液，旨在探索紫杉醇阳离子脂质体单药经动脉灌注的安全耐受性，同时评估疗效，观察药代动力学特征。

一、试验设计

研究分为剂量递增阶段与剂量扩展阶段。

1. 剂量递增阶段

（1）试验设计

剂量递增阶段包括筛选期（28 天内）、治疗期、PFS 随访期。受试者签署知情同意书并在筛选期内完善所有基线检查，筛选合格的受试者将进入治疗期，注射用紫杉醇阳离子脂质体的给药剂量将从低剂量组逐渐递增到高剂量组，每 3W（21 天）为一个周期，第一个给药周期观察 DLT。受试者依据方案在给药前后的不同时间点采集 PK 血样，并在治疗过程中完善方案规定的相关检查，以观察安全性、耐受性和疗效。同一受试者在研究期间只能接受一种剂量的治疗和给药安排。预计给药 6-8 个周期。治疗期间每 2 个周期（6 周）进行 1 次疗效评价。

（2）剂量递增方案

紫杉醇阳离子脂质体：以24mg/m²作为初始剂量（以紫杉醇计），设计24mg/m²、36 mg/m²、48 mg/m²、60mg/m²、70 mg/m²共5个剂量组。

发生DLT的受试者由研究者依据临床诊疗规范处理，可维持原剂量或下调1个剂量水平进入继续下一周期给药。同一受试者不允许增加剂量。

（3）完成DLT观察期后的延长给药

发生DLT的受试者由研究者依据临床诊疗规范处理，可延迟用药不超过2周、维持原剂量或下调1个剂量水平继续下一周期给药。同一受试者不允许增加剂量。

若探索到紫杉醇阳离子脂质体注射液的MTD（最大耐受剂量），则选择MTD作为RP2D（II期推荐剂量）；若未探索到紫杉醇阳离子脂质体注射液的MTD，则依据剂量爬坡阶段DLT观察期的研究结果，由研究者内部讨论确定RP2D。并在剂量扩展阶段选择RP2D剂量进行扩展。

2. 剂量扩展阶段

可根据剂量递增研究获得的安全性、耐受性及有效性等数据，必要时进行剂量扩展：选择1-3个瘤种进行剂量扩展，包括但不限于胃癌肝转移、结直肠癌肝转移、胰腺癌肝转移等，具体扩展的队列，可在确定扩展剂量后，研究者内部讨论后决定，每个队列扩展5-15例。

二、试验人群

（一）入选标准

符合下列全部标准的受试者方可入选本研究：

1. 年龄18~75（含）周岁，性别不限。
2. 经组织病理学或细胞学确诊的晚期实体瘤，包括但不限于如下瘤种：
消化道肿瘤（包括但不限于胃癌、肝癌、胆管癌、胰腺癌、结直肠癌等）；
妇科肿瘤（包括但不限于卵巢癌、子宫内膜癌等）；
肺癌；
肝转移瘤；
3. 对于靶病灶的要求：动脉灌注血管供血区只有单个靶病灶，要求单个靶病灶直径≥2cm；供血区≥2个靶病灶，要求至少有2个靶病灶直径≥1cm。
4. ECOG体能状态评分：0~2分。
5. 预计生存时间超过3个月。

三、评价指标

按照RECIST1.1标准，CT/MRI进行评价

本研究计划入组例数：

剂量递增研究入组约18-24例；

剂量扩展研究入组将根据研究者内部讨论后决定；

疗效评价：

主要疗效指标：

总缓解率（ORR）定义为研究者根据 RECIST v1.1评估的研究中最佳总体反应为CR或PR的受试者比例。

疾病控制率（DCR）：定义为开始使用研究药物至退出研究期间，根据 RECIST 1.1标准评价，最佳时间点应答为 CR、PR，疾病稳定（SD）（即 CR+PR+SD）所占的比例。

无进展生存期（PFS）：定义为开始使用研究药物至首次记录疾病进展（PD）或死亡日期之间的时间，取决于哪一个首先发生。

缓解持续时间（DoR）：肿瘤第一次评估为CR或PR开始到第一次评估为PD或任何原因死亡的时间。

安全性评价指标

以AE（Adverse Event 不良事件）和SAE（Serious Adverse Event/Reaction 严重不良事件/反应）为安全性评价指标。

四、研究结果

紫杉醇阳离子脂质体动脉灌注，对于晚期实体瘤的治疗，例如胃癌、胰腺癌、结直肠癌肝转移瘤具有良好效果，提高治疗有效性，减低不良反应发生几率，有良好的临床应用前景。

实施例7 评价注射用紫杉醇阳离子脂质体在晚期实体瘤患者经导管动脉灌注治疗的安全性、耐受性和药代动力学特征的临床研究

一、主要和次要目的及终点

1、主要目的

（1）评价注射用紫杉醇阳离子脂质体经导管动脉灌注治疗晚期实体瘤的安全性和耐

受性。

(2) 确定注射用紫杉醇阳离子脂质体经导管动脉灌注治疗晚期实体瘤的最大耐受剂量 (MTD) 和/或扩展期推荐剂量 (RDE)。

主要终点指标

(1) 不良事件(AE)和严重不良事件(SAE)的发生频率和严重程度(依据NCI CTCAE 5.0)。

(2) 剂量限制性毒性 (DLT) 的发生频率。

2、次要目的

(1) 评价注射用紫杉醇阳离子脂质体经导管动脉灌注治疗晚期实体瘤的药代动力学 (PK) 特征

(2) 评价注射用紫杉醇阳离子脂质体经导管动脉灌注治疗晚期实体瘤的初步抗肿瘤活性

次要终点指标

(1) 药代动力学指标: PK参数包括但不限于 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 K_{el} 、 T_{max} 、 V_d 、 $t_{1/2}$ 和CL等。

(2) 疗效指标: 总缓解率(ORR)、疾病控制率 (DCR)、缓解持续时间 (DOR)、无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS)。

二、试验总体设计

本研究包括两个阶段: Ia期 (剂量递增和扩展阶段) 和Ib期 (队列扩展阶段)。

剂量递增阶段包括筛选期 (0~28天)、治疗期 (DLT观察期、后续治疗期)、和随访期 (安全性随访、生存随访)。参与者接受研究用药的第1个周期 (21天) 为DLT观察期。DLT观察期结束后, 如果参与者未出现DLT, 将进入后续治疗期。剂量扩展阶段和队列扩展阶段包括筛选期 (0~28天)、治疗期和随访期 (安全性随访、生存随访)。紫杉醇阳离子脂质体在每周期的第1天动脉灌注给药, 每3周为一个治疗周期。筛选合格的参与者将接受4-6个周期的研究治疗。若治疗过程中出现以下情况可提前终止治疗: 疾病进展、不可耐受的毒性、开始新的抗肿瘤治疗、撤回知情同意、失访或死亡等其他符合终止治疗的情况 (先发生者为准)。如果参与者出现首次疾病进展, 经研究者评估参与者继续治疗仍可获益且参与者意愿, 可继续接受1~2周期研究治疗, 直至再次出现疾病进展。

研究期间参与者自首次用药后每6周±7天进行一次疗效评估。因非疾病进展而终止治疗的参与者, 还应继续进行肿瘤评估, 直至发生疾病进展或开始新的抗肿瘤治疗、参

与者撤回知情同意、失访或死亡等情况（先发生者为准）。

1、剂量递增阶段

注射用紫杉醇阳离子脂质体的起始给药剂量暂定为22mg/m²，可根据本产品动脉灌注治疗的前期研究获得的数据由SMC（本试验设立的科学审查委员会）讨论后适当调整。目前预设的最高剂量为66mg/m²，若该剂量安全可耐受，则可由研究者与申办方讨论决定是否进行更高剂量的探索。低剂量组的参与者DLT观察期内未出现DLT，且安全性耐受良好，经SMC讨论，后续可接受更高剂量的研究用药。

具体的剂量递增阶段的剂量组设置依据改良的Fibonacci方法参见下表：

表6 剂量递增阶段剂量组设置（每3周给药1次）

剂量组别	1	2	3	4	5
递增比例	-	50%	33%	25%	20%
剂量（mg/m ² ）	22	33	44	55	66
给药方式	经导管动脉灌注化疗				

除起始剂量外，其余爬坡剂量可由研究者和申办方根据所获得的药物安全性和PK数据等讨论决定是否进行下一剂量组，以及是否需要调整其他剂量组的给药剂量或给药方案。

本研究第1个剂量组采取加速剂量滴定方案，后续剂量组将遵循“3+3”剂量递增方案。在第一周期内（21天内）观察紫杉醇阳离子脂质体的DLT。若加速滴定组的参与者出现中等毒性（包括与药物相关的需要处理的以下级别AE：不属于DLT的其他3级AE出现1次，或2级以上AE出现2次），则此剂量组及后续剂量组全部遵循“3+3”原则。

“3+3”剂量递增规则：

每个剂量组入组3例，完成DLT观察后，依据以下规则判断是否进行下一剂量组试验：

- (1) 首个剂量组（或特定剂量组）入组3例参与者完成DLT观察；
- (2) 如果某剂量组3例参与者均未出现DLT，则递增至后一剂量组；
- (3) 如果某剂量组3例参与者中有2例及以上出现DLT，则递减至前一个剂量组；
- (4) 如果某剂量组3例参与者中有1例出现DLT，则该剂量组再增补3例参与者，如有1/6参与者出现DLT，则递增至后一剂量组，如有≥2/6参与者出现DLT，则递减至前一个剂量组；

(5) 当递减至前一个剂量组时，若此剂量组只有3例参与者，则再增补3例参与者。
若此剂量组已有6例参与者，则剂量递增试验结束，此剂量为MTD。

最大耐受剂量（MTD）：

MTD：定义为≤33%的参与者出现DLT的最高剂量。通常情况下，如某剂量水平的3例参与者中有2例及以上出现DLT，该剂量的前一剂量为MTD；如某剂量水平的3例参与者中有1例出现DLT，以同剂量增加3例后，如≥2/6参与者出现DLT，则将这一剂量的前一个剂量为MTD。

如有必要可在前一剂量和“不可耐受剂量”之间选择新的剂量进行探索。

2、剂量扩展阶段

可根据剂量递增研究获得的PK、安全性、耐受性及有效性等数据，选择1-3个推荐剂量组，扩大入组至每组15-30例参与者（含剂量递增阶段同剂量组参与者）。

3、队列扩展阶段

在确定扩展期推荐剂量（RDE）后，选择可能有效的1-3个瘤种进行队列扩展，包括但不限于肝癌、肝转移瘤、胰腺癌、肺癌等，具体适应症人群和样本量可由SMC充分讨论后决定。

三、剂量限制性毒性（DLT）

剂量限制性毒性定义为：剂量递增阶段发生在第一个给药周期（21天），与注射用紫杉醇阳离子脂质体相关（包括肯定有关、很可能有关、可能有关）、符合以下严重程度级别的不良事件（根据NCI CTCAE 5.0）。除方案禁止的合并用药与治疗以外，研究中应当遵循临床诊疗常规，及时给予充分恰当的对症支持处理。

毒性	发生以下任意一条即为DLT
血液学毒性	● 4级中性粒细胞减少（中性粒细胞绝对值[ANC] <500/mm³）持续超过3天 ● ≥3级发热性中性粒细胞减少（ANC<1000/mm³伴单次腋温> 38.3℃或持续腋温≥38.0℃超过1小时） ● 4级血小板计数减少（血小板计数< 25, 000/mm³）持续超过5天 ● 3级血小板计数减少（血小板计数< 50, 000/mm³）伴有临床意义的出血 ● 4级贫血（危及生命）

非血液学毒性	● 4级（含）以上毒性 ● 特殊关注：血栓栓塞事件和动脉血栓栓塞症$\geq$3级、脑血管缺血1-2级 ● 其他非特殊关注的3级毒性反应，以下除外： ○ 3级乏力、头痛、恶心、腹泻、呕吐、电解质紊乱（包括低钾血症、低磷血症、低钙血症等），经对症治疗后48小时内恢复至1级或基线； ○ 3级发热（$>40^{\circ}\text{C}$，不超过24小时），可对症处理 ○ 非临床疾病相关或经研究者判断无临床意义的单纯性实验室检查异常
其他	● 其他经研究者判断应永久停用试验药品的毒性反应 ● DLT观察期之后发生，但可能增加参与者风险的远期毒性

在DLT观察期内，如发生下列情况，视为未完成DLT观察期，需进行病例替补：

- 由于非DLT原因导致给药剂量低于计划总剂量的75%；
- 由于非DLT原因导致的给药终止。

四、试验人群

组数及参与者人数

剂量递增阶段：15-30例；

剂量扩展阶段：选择1-3个推荐剂量组，扩大入组至每组15-30例参与者（含剂量递增阶段同剂量组参与者）；

队列扩展阶段待定（根据剂量递增和扩展阶段所获得的数据，由SMC讨论后决定）。

入选标准：

1. 年龄 $\geq$ 18周岁；
2. 组织学或细胞学诊断的适合进行动脉灌注化疗的晚期实体瘤，包括但不限于如下瘤种：
 - 消化道肿瘤（包括但不限于胃癌、肝癌、胆管癌、胰腺癌、结直肠癌等）；
 - 妇科肿瘤（包括但不限于卵巢癌、子宫内膜癌等）；
 - 非小细胞肺癌；

- 肝转移瘤；
- 3. 根据RECIST 1.1，动脉灌注区域至少有一个可测量病灶；
- 4. 如果危及生命的主要病灶在动脉灌注区域内，则基线时存在有限的动脉灌注区域外的病灶是可以接受的；
- 5. 美国东部肿瘤合作组织体能状况评分（ECOG）体力评分0-2分；
- 6. 预计生存期至少3个月；
- 7. 有充分的器官功能，实验室检查符合下列标准（14天内未接受过输血或造血刺激因子治疗）：
 - a. 中性粒细胞绝对数（ANC） $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - b. 血小板（PLT） $\geq 100 \times 10^9/L$
 - c. 血红蛋白（Hb） $\geq 90 \text{ g/L}$
 - d. 总胆红素（TBIL） $\leq 1.5 \times$ 正常值上限（ULN），肝转移或肝癌个体 $TBIL \leq 2 \times ULN$
 - e. 丙氨酸氨基转移酶（ALT），天门冬氨酸氨基转移酶（AST） $\leq 2.5 \times ULN$ ，肝转移或肝癌个体 $ALT, AST \leq 5 \times ULN$
 - f. 肌酐清除率（Ccr） $> 50 \text{ mL/min}$ （根据Cockcroft-Gault公式计算）
 - g. 活化部分凝血活酶时间（APTT） $\leq 1.5 \times ULN$ ；国际标准化比值（INR） $\leq 1.5 \times ULN$
- 8. 有生育能力的合格个体（男性和女性）必须同意在试验期间和末次用药后至少6个月内与其伴侣一起使用可靠的避孕方法（激素避孕药、屏障法或禁欲）。育龄期的女性个体在入选前7天内的血妊娠试验必须为阴性；
- 9. 充分了解本临床试验，并自愿签署书面的知情同意书。

排除标准：

- 1. 在首次使用研究药物前4周内接受过化疗、放疗、生物治疗、内分泌治疗、靶向治疗、免疫治疗等抗肿瘤治疗或参加其他临床试验并在接受治疗药物的4周或5个半衰期内，以时间短者为准；
- 2. 已知有临床症状的中枢神经系统转移或脑膜转移，或有其他证据表明个体中枢神经系统转移或脑膜转移灶尚未控制，经研究者判断不适合入组；
- 3. 既往抗肿瘤治疗的不良反应尚未恢复到CTCAE 5.0等级评价 ≤ 1 级（脱发等研究者判断无安全风险的毒性除外）；
- 4. 同时参与另一项临床试验，除非为观察性（非干预性）临床试验或处于干预性试

验的随访期；

5. 首次用药前28天内接受过大手术或有创干预治疗的个体；

6. 首次用药前14天内使用过任何中国国家药品监督管理局（NMPA）批准的具有抗癌活性的中草药或中成药（无论何种癌症类型）；

五、研究结果

紫杉醇阳离子脂质体动脉灌注，对于晚期实体瘤的治疗，例如胃癌、胰腺癌、结直肠癌肝转移瘤具有良好效果，提高治疗有效性，减低不良反应发生几率，有良好的临床应用前景。

以上所述，仅为本发明的具体实施方式，但本发明的保护范围并不局限于此，任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内，可轻易想到变化或替换，都应涵盖在本发明的保护范围之内。因此，本发明的保护范围应以所述权利要求的保护范围为准。

权 利 要 求 书

- 1、紫杉醇阳离子脂质体在制备用于治疗晚期实体瘤的药物中的用途。
- 2、紫杉醇阳离子脂质体和系统治疗药物在制备用于治疗晚期实体瘤的药物中的用途，
优选地，所述系统治疗药物为卡培他滨和奥沙利铂，或者顺铂，或者吉西他滨，或者卡
培他滨。
- 5 3、一种治疗晚期实体瘤的方法，其特征在于：对晚期实体瘤患者施用治疗有效量的
紫杉醇阳离子脂质体。
- 4、一种治疗晚期实体瘤的方法，其特征在于：对晚期实体瘤患者施用治疗有效量的
紫杉醇阳离子脂质体和系统治疗药物，优选地，对晚期实体瘤患者施用治疗有效量的紫
杉醇阳离子脂质体、卡培他滨和奥沙利铂，或者，优选地，所述紫杉醇阳离子脂质体为
10 动脉灌注给药。
- 5、一种改善系统治疗药物对肿瘤的疗效的方法，其特征在于：在对患者施用系统治
疗药物的基础上，进一步施用治疗有效量的紫杉醇阳离子脂质体，优选地，所述系统治
疗药物为卡培他滨和奥沙利铂，或者顺铂，或者吉西他滨，或者卡培他滨。
- 6、一种改善卡培他滨和奥沙利铂联用对晚期实体瘤，包括晚期胃癌、结直肠癌、胰
15 腺癌的疗效的方法，其特征在于：在对患者施用卡培他滨和奥沙利铂的基础上，进一步
联合施用治疗有效量的紫杉醇阳离子脂质体。
- 7、如权利要求1或2所述的用途，或权利要求3-6中任一项所述的方法，其特征在于
所述晚期实体瘤包括消化道肿瘤，包括胃癌、食管癌、胰腺癌、结直肠癌、胆管癌、肝
癌，肺癌，妇科肿瘤，包括卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌，前列腺癌，膀胱癌，以及肝
20 转移瘤。
- 8、如权利要求1或2所述的用途，或权利要求3-6中任一项所述的方法，其特征在于
所述晚期实体瘤包括胃癌、胰腺癌、结直肠癌肝转移瘤，
优选地，所述晚期实体瘤包括未经治疗的肝转移瘤，包括胃癌肝转移、结直肠癌肝
转移、胰腺癌肝转移。
- 9、如权利要求3-8中任一项所述的方法，其特征在于，以紫杉醇计，所述紫杉醇阳
25 离子脂质体的治疗有效量是指5-100 mg/m²，优选5-80 mg/m²，进一步优选11-55 mg/m²，
或者进一步优选24-70 mg/m²，或者所述范围内的任意值，包括，11mg/m²，22mg/m²，24
mg/m²，33 mg/m²，36 mg/m²，44 mg/m²，48 mg/m²，55mg/m²，60mg/m²，70mg/m²，优
选地，紫杉醇阳离子脂质体的施用方式为动脉灌注给药，优选地，给药周期为每3周给药
30 一次，给药6-8个周期。

- 10、如权利要求1或2所述的用途，或权利要求3-8中任一项所述的方法，其特征在于所述紫杉醇阳离子脂质体，含有：紫杉醇、二油酰磷脂酰胆碱（DOPC）、(2,3-二油氧基丙基)三甲基氯化铵（DOTAP）和海藻糖；优选地，所述紫杉醇阳离子脂质体的每个制剂中含有紫杉醇5-10mg，二油酰磷脂酰胆碱 72-144mg，(2,3-二油氧基丙基)三甲基氯化铵
- 5 68-136mg，海藻糖1500-2500mg。