



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I857119 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：109126973

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 07 日

(51)Int. Cl. : A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4155(2006.01)

A61K35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/08/08

世界智慧財產權組織

PCT/CN2019/099754

(71)申請人：香港商來凱有限公司 (香港地區) LAEKNA LIMITED (HK)

香港

(72)發明人：呂 向陽 LU, CHRIS (US)；張瑞鵬 ZHANG, RUIPENG (CN)；岳 勇 YUE, YONG (US)；張敏華 ZHANG, MINHUA (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 109674801A

期刊 Benjamin L Maughan et al., Androgen pathway resistance in prostate cancer and therapeutic implications Expert Opin Pharmacother., 16(10), 2015, 1521-1537.

期刊 Maria De Santis and Fred Saad Practical Guidance on the Role of Corticosteroids in the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Prostate Cancer, Urology, Volume 96, October 2016 156-164.

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：43 項 圖式數：2 共 83 頁

(54)名稱

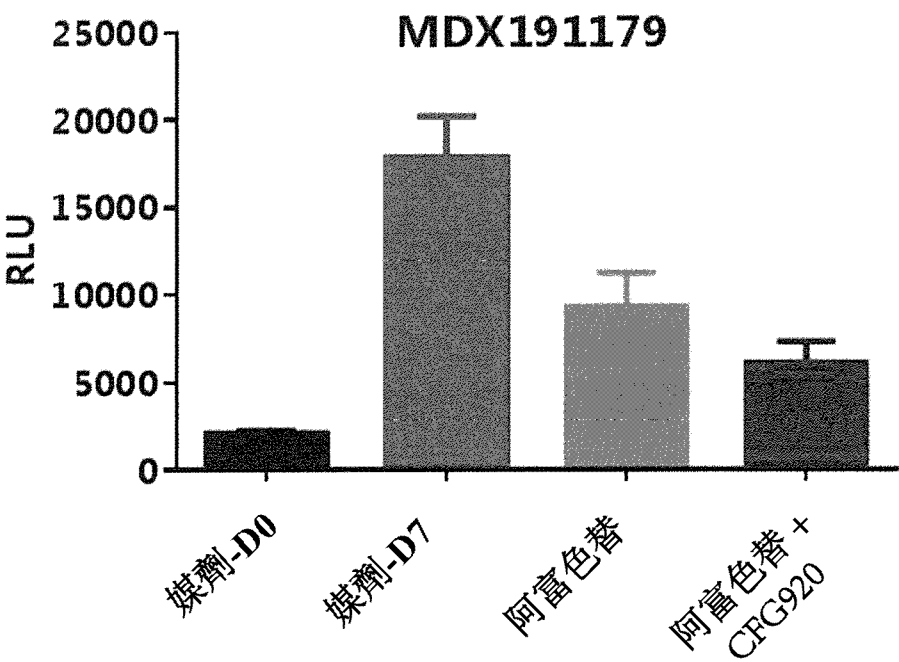
治療癌症之方法

(57)摘要

本申請案提供一種治療患者之去勢抗性前列腺癌之方法，該方法包括對患者投與阿富色替 (afuresertib)及 CFG920 之組合，其中該去勢抗性前列腺癌亦對一或多種標準護理治療具抗性。

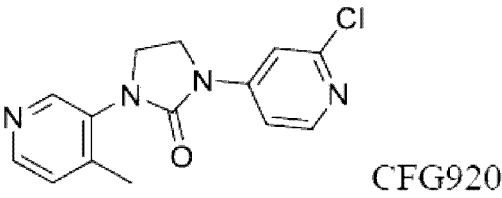
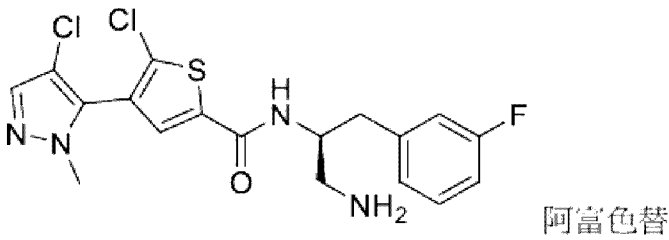
The present application provides a method of treating castrate resistant prostate cancer in a patient, comprising administering to the patient a combination of afuresertib and CFG920, wherein the castrate resistant prostate cancer is also resistant to one or more standard of care treatments.

指定代表圖：



【圖1A】

特徵化學式：





I857119

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

治療癌症之方法

## 【英文發明名稱】

METHOD OF TREATING CANCER

## 【中文】

本申請案提供一種治療患者之去勢抗性前列腺癌之方法，該方法包括對患者投與阿富色替(afuresertib)及CFG920之組合，其中該去勢抗性前列腺癌亦對一或多種標準護理治療具抗性。

## 【英文】

The present application provides a method of treating castrate resistant prostate cancer in a patient, comprising administering to the patient a combination of afuresertib and CFG920, wherein the castrate resistant prostate cancer is also resistant to one or more standard of care treatments.

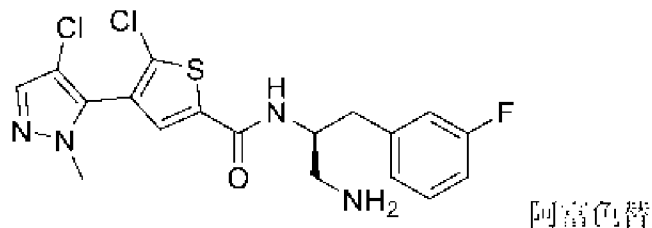
## 【指定代表圖】

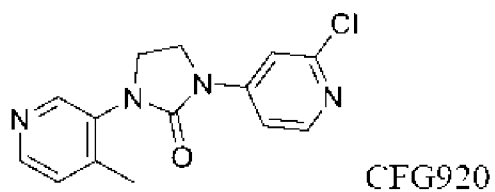
圖1A

## 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【特徵化學式】





# 【發明說明書】

## 【中文發明名稱】

治療癌症之方法

## 【英文發明名稱】

METHOD OF TREATING CANCER

## 【技術領域】

【0001】 本揭示係關於一種治療癌症之方法及關於可用於此種治療中之組合。

## 【先前技術】

【0002】 有效治療過度增生性病徵(包括癌症)係腫瘤學領域之持續目標。一般而言，癌症是由於控制細胞分裂、分化及凋亡性細胞死亡之正常過程失調所致且以惡性細胞之增殖表徵，其具有無限生長、局部擴增及全身轉移之潛力。正常過程之失調包括訊息轉導途徑之異常、及/或基因轉錄調節之異常、及/或不同於出現在正常細胞中之對因子(例如生長因子)之反應。

【0003】 前列腺癌之特徵在於對雄激素訊息傳遞途徑之依賴性。雄激素受體中某些特定基因改變可活化雄激素訊息傳遞途徑且促進前列腺癌細胞生長。歷史上，轉移性前列腺癌之治療之主要模式聚焦於靶向雄激素-雄激素受體訊息傳遞，藉由減少可用來結合至雄激素受體之配體(雄激素)的量或阻斷雄激素受體與其配體結合(用於臨床中的兩種主要類型之抗前列腺癌藥物)。

【0004】 第一種抗前列腺癌藥物為雄激素拮抗劑，亦稱為抗雄激素。抗雄激素藉由阻斷受體，競爭細胞表面上的結合位點或影響雄激素之

產生來改變雄激素途徑。最常見的抗雄激素為雄激素受體拮抗劑，其作用於靶細胞層級且競爭性結合至雄激素受體。藉由與循環雄激素競爭前列腺細胞受體上的結合位點，抗雄激素促進細胞凋亡且抑制前列腺癌生長。

【0005】 第二種抗前列腺癌藥物為雄激素合成酵素之抑制劑。細胞色素P450 17A1(亦稱為17  $\alpha$ -羥化酶/C17,20裂解酶(CYP17A1))為產生黃體素、礦皮質素、糖皮質素、雄激素及雌激素之途徑中之關鍵酵素。抑制CYP17A1為靶向雄激素受體(AR)訊息傳遞途徑提供有效治療工具；然而，當該途徑在受體後配體結合程度或透過非激素介導機制被活化時，CYP17A1抑制劑可能不足。在無意受任何特定理論約束下，此意指在使用CYP17A1抑制劑後另外因子可參與前列腺癌細胞生長且可與耐藥性之發展有關。(Rini, B. I.及Small, E. J., Hormone-refractory prostate cancer. *Cuf. Treat. Options Oncol.* 2002 ; 3:437 ; Singh, P.、Yam, M.、Russell, P. J.及Khatri, A., Molecular and traditional chemotherapy: a united front against prostate cancer. *Cancer Lett.* 2010 ; 293:1)。

【0006】 許多前列腺癌亦以磷酸肌醇3-激酶(PI3K)訊息傳遞途徑之組成性或其他異常活化表徵。PI3K途徑係人類癌症中最常見的活化途徑之一且在致癌作用中之重要性已得到充分確立(Samuels Y及Ericson K. Oncogenic PI3K and its role in cancer. *Current Opinion in Oncology* , 2006 ; 18:77-82)。訊息傳遞之引發以磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸酯(PIP2)之磷酸化開始以產生磷脂醯肌醇-3,4,5-P3 (PIP3)。PIP3為關鍵第二信使，其將含有普列克底物蛋白(pleckstrin)同源結構域之蛋白質募集至其等進行活化的細胞膜。此等蛋白質中研究最多的是蛋白激酶B (AKT)，其促進細胞存活、生長及增殖。已顯示在許多情況下，前列腺癌中PI3K訊息傳遞

之活化機制係腫瘤抑制蛋白磷酸酶及張力蛋白(tensin) (PTEN)之功能缺陷。

【0007】 雄激素剝奪療法仍然是晚期前列腺癌之治療之照護標準。儘管最初反應有利，但幾乎所有患者均不可避免地發展為更具侵襲性之去勢抗性表型。證據指示，去勢抗性前列腺癌之發展與雄激素受體之持續訊息傳遞因果相關。不管去勢雄激素濃度(<50 ng/mL)而進展的前列腺癌稱為去勢抗性前列腺癌(CRPC)。阿比特龍(Abiraterone)及恩雜魯胺(enzalutamide)為經批准用於治療化學療法後轉移性去勢抗性前列腺癌(mCRPC)之藥物。阿比特龍為CYP17之不可逆抑制劑，係腎上腺及腫瘤內雄激素合成之關鍵酵素，而恩雜魯胺為雄激素受體拮抗劑。阿比特龍及恩雜魯胺均可降低患者的雄激素訊息位準以阻斷前列腺癌生長。然而，大多數對阿比特龍及恩雜魯胺反應之患者最終發展出抗性。針對於此類癌症之目前可用的治療係限於在先前治療失敗的mCRPC患者中具有約2.8至4.0個月之中值PFS之旋轉阿比特龍、恩雜魯胺及化學療法(de Bono等人，Eur Urol. 2018；74(1):37-45；Caffo等人，Eur Urol. 2015；68(1):147-53.)。然而，最近在文獻中報導紫杉烷類(多烯紫杉醇(docetaxel)及卡巴他賽(cabazitaxel))與AR靶向劑阿比特龍及恩雜魯胺之間的交叉抗性，此使得針對治療抗性mCRPC患者的當前治療策略之臨床管理甚至更具挑戰性(van Soest等人，Eur J Cancer. 2013；49(18):3821-30.；Shiota等人，Cancer Sci. 2018；109(10):3224-34. doi: 10.1111/cas.13751.)。因此，對開發針對治療抗性mCRPC患者之新療法存在大的未被滿足的醫學需求。

#### 【發明內容】

【0008】 本申請案尤其提供一種治療患者之去勢抗性前列腺癌之方

法，其中該患者對一或多種前列腺癌治療具抗性，該方法包括對患者投與：

(i) N-{(1S)-2-胺基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩羧醯胺(阿富色替(afuresertib))或其醫藥上可接受之鹽；

(ii) 1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-咪唑啉-2-酮(CFG 920)或其醫藥上可接受之鹽；及

(iii) 視需要之皮質類固醇，諸如普賴松(prednisone)。

【0009】 本發明之一或多個實施例之詳細內容闡述於以下描述中。自描述及申請專利範圍當可明瞭本發明之其他特徵、目標及優點。

#### 【圖式簡單說明】

【0010】 圖1A至1D係顯示CFG920及阿富色替在MiniPDX小鼠模型中治療MDX191210中之抗腫瘤效力的圖。值表示為平均值±SEM。圖1A顯示每個研究組之相對發光單位(RLU)值，如在Cell Titer-Glo (CTG)檢定中確定。圖1B顯示每個研究組之相對腫瘤增殖值(%)。圖1C顯示每個研究組之體重變化(單位為公克)。圖1D顯示每個研究組之相對體重變化(RCBW，報告為自第0天起的變化百分比)。

【0011】 圖2A至2C係顯示CFG920及阿富色替在人類患者中之抗腫瘤效力的圖。圖2A顯示接受研究治療之前及之後患者之PSA濃度變化(截止日：2020年7月23日)。圖2B顯示接受研究治療之患者之睪固酮濃度變化。圖2C顯示接受研究治療之患者之醛固酮濃度變化。

#### 【實施方式】

【0012】 CFG920係細胞色素17A1 (CYP17A1) (一種用於睪固酮合

成之酵素)及CYP11B2 (醛固酮合成酶)之新穎非類固醇可逆雙重抑制劑。Novartis Pharmaceuticals已在轉移性去勢抗性前列腺癌(mCRPC)患者中實施人類首次(first-in-human) I/II期研究。(參見ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01647789)。該研究評估安全性、推薦的II期劑量(RP2D)、藥物動力學資料(PK)及藥效動力學資料(PD)，且達成在mCRPC患者中藉由證實在該研究中前列腺特異性抗原(PSA)自基線下降 $\geq 50\%$ 的未經證實的比率對於以往接受過化學療法的患者及未接受過化學療法的患者而言分別為28%(57位中16位；95%可信度區間[CI]：17至42)及26%(124位中32位；95% CI：18至34)之概念證明。對於mCRPC患者，隨著恩雜魯胺及乙酸阿比特龍之批准，最常用的藥物已改變(Beer等人，J Clin Oncol. 2014；32(Suppl\_4)，abs LBA1.；Scher等人，N Engl J Med. 2012；367(13):1187-97.；Shore等人，Lancet Oncol. 2016；17(2):153-63.；de Bono等人，N Engl J Med. 2011；364:1995-2005.；Ryan等人，N Engl J Med. 2013；368(2):138-48.)。然而，在有限數量的患有mCRPC的患者中觀測到基於多烯紫杉醇及恩雜魯胺在進展後對阿比特龍之反應更溫和，包括僅8%的患者基於後續阿比特龍達成PSA之 $\geq 50\%$ 的下降。阿比特龍治療後的中值進展時間(PSA，客觀或症狀性)僅15.4週(95% CI 10.7至20.2) (Loriot等人，Ann Oncol. 2013；24(7):1807-12.；Noonan等人，Ann Oncol. 2013；24(7):1802-7.)。

**【0013】** 在無意受限於任何特定理論下，恩雜魯胺及阿比特龍加上普賴松治療後mCRPC患者之低PSA反應率及短無疾病進展存活期(PFS)之潛在原因之一為雄激素-訊息途徑以外的其他因素亦造成前列腺癌細胞生長及分化的結果。磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/AKT途徑與前列腺癌發生及

去勢抗性有關，儘管PI3K/AKT途徑之確切功能尚待充分闡明(Chen等人，Front Biosci (Landmark編). 2016；21:1084-91.)。經活化之AKT易位至細胞質及細胞核且活化除了遷移及入侵(Vo等人，Endocrinology. 2013；154(5):1768-79.)外與前列腺癌細胞之存活(Wegie等人，Int J Cancer. 2008；122(7):1521-9.；Lee等人，Mol Cancer. 2004；3:31. doi: 10.1186/1476-4598-3-31.)、增殖(Gao等人，Biochem Biophys Res Commun. 2003；310(4):1124-32.)及凋亡(Kim等人，Phytother Res. 2014；28(3):423-31.)有關之下游標靶。10號染色體上之腫瘤抑制磷酸酶及張力蛋白同源物(PTEN)缺失被認為係PI3K及AKT(Sansal等人，J Clin Oncol. 2004；22(14):2954-63.；Carnero等人，Curr Cancer Drug Targets. 2008；8(3):187-98.)途徑之主要抑制劑且常常在人類腫瘤中缺失。前列腺癌係最常受PTEN異常影響的癌症之一(Sulis等人，Trends Cell Biol. 2003；13(9):478-83.)。經顯示PI3K/AKT途徑活化及PTEN狀態之生物標誌物為前列腺癌中之胰島素生長因子結合蛋白2(Mehrian-Shai等人，Proc Natl Acad Sci USA. 2007；104(13):5563-8.)。已研究硼替佐米(Bortezomib)用於活體外前列腺癌治療，其中發現硼替佐米使磷酸化AKT去磷酸化，導致PI3K/AKT/mTOR訊息受到抑制，從而導致前列腺癌細胞生長之阻止及凋亡之誘導(Befani等人，J Mol Med (Berl). 2012；90(1):45-54.)。另外，在根治性前列腺切除術的約16至20%的原發性前列腺腫瘤樣本及>50%的去勢抗性腫瘤中鑑別出藉由缺失或突變使PTEN失活(Hamid等人，Eur Urol. 2019年7月；76(1):89-97；Jamaspishvili等人，Nat Rev Urol. 2018；15(4):222-234.)。先前多烯紫杉醇治療失敗的mCRPC患者的>60%中存在PTEN缺失，因此意指在先前標準治療失敗後PTEN缺失

引起的AKT途徑活化在mCRPC之進展中起著至關重要的作用(de Bono等人 Annals of Oncology. 2016 ; 27 (Suppl\_6):243-265.)。

【0014】 據臨床研究報告，約超過70%的CRPC患者最初對阿比特龍或恩雜魯胺之第一線治療反應(de Bono等人，N Engl J Med. 2011 ; 364:1995-2005)。然而，在約15個月時在幾乎所有反應者中均發生後續PSA增加或腫瘤進展(de Bono等人，Eur Urol. 2018 ; 74(1):37-45)。隨著CRPC之進展PTEN缺失的患者之百分比不斷增加導致PI3K/AKT途徑之活化可發揮關鍵作用，此係阿比特龍抗性及/或恩雜魯胺抗性之主要機制。

【0015】 本申請案提供一種治療患者之去勢抗性前列腺癌之方法，該方法包括對患者投與：

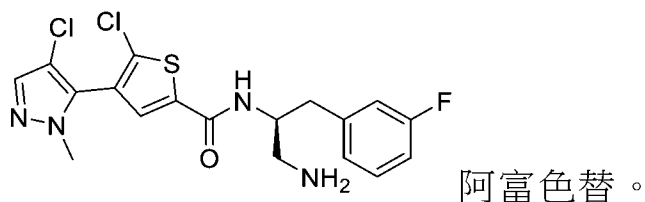
(i) N-{(1S)-2-胺基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩羧醯胺(阿富色替)或其醫藥上可接受之鹽；

(ii) 1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-咪唑啉-2-酮(CFG 920)或其醫藥上可接受之鹽；及

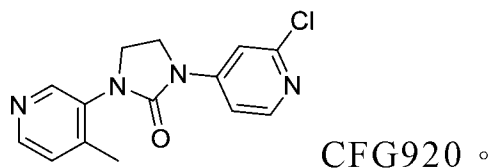
(iii) 視需要之皮質類固醇；

其中該患者對一或多種前列腺癌治療具抗性。

【0016】 阿富色替具有以下化學結構：



【0017】 CFG920具有以下化學結構：



【0018】 在一些實施例中，患者對一或多種先前的前列腺癌治療具

第 7 頁(發明說明書)

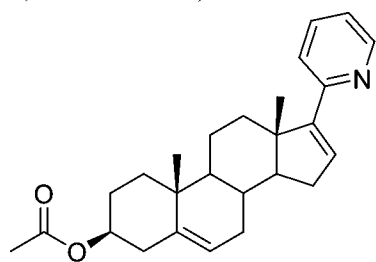
抗性。前列腺癌治療可包括使用一或多種抗雄激素劑、化學治療劑或其組合的治療。在一些實施例中，患者係對一或多種照護前列腺癌治療標準(其可包含抗雄激素劑、化學治療劑或其組合中之一者或多者)具抗性。在一些實施例中，患者係對包含抗雄激素劑、化學治療劑或其組合中之一者或多者之治療具抗性。在一些實施例中，患者係對至少兩種抗雄激素劑具抗性。在一些實施例中，患者係對至少一種抗雄激素劑及至少一種化學治療劑具抗性。在一些實施例中，抗雄激素劑包含阿比特龍、恩雜魯胺、阿帕魯胺(apalutamide)及達洛魯胺(darolutamide)中之一者或多者或其醫藥上可接受之鹽或前藥。在一些實施例中，化學治療劑包含多烯紫杉醇及卡巴他賽中之一者或多者或其醫藥上可接受之鹽或前藥。在一些實施例中，患者罹患去勢抗性前列腺癌且具有磷酸酶及張力蛋白同源物(PTEN)缺失。在一些實施例中，基於先前治療結果確定患者為抗性。例如，透過識別已與一或多種治療療法之抗性相關的一或多種生物標誌物確定患者為抗性。在一些實施例中，透過基因組分析確定患者為抗性。在一些實施例中，透過活體外測試活檢組織樣本確定患者為抗性。

**【0019】** 在一些實施例中，本文提供一種治療患者之去勢抗性前列腺癌之方法，該方法包括對患者投與阿富色替或其醫藥上可接受之鹽；CFG920或其醫藥上可接受之鹽；及視需要之皮質類固醇。

**【0020】** 在一些實施例中，去勢抗性前列腺癌係轉移性去勢抗性前列腺癌(mCRPC)。

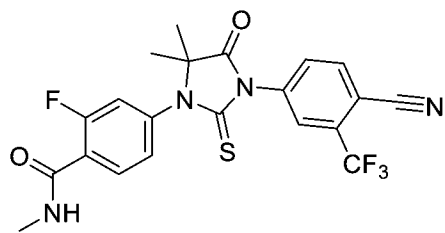
**【0021】** 阿比特龍及其醫藥上可接受之鹽為17 $\alpha$ -羥化酶/C<sub>17,20</sub>-裂解酶抑制劑。乙酸阿比特龍(CAS登錄號154229-18-2)為以化學名稱(3S,10R,13S)-10,13-二甲基-17-吡啶-3-基-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15-十氫-

1H-環戊[a]菲-3-基]乙酸酯)已知的具有以下所示化學式之化合物。乙酸阿比特龍可從Janssen Biotech, Inc.以ZYTIGA®商購，並揭示於PCT國際申請案WO 93/20097中，其內容通過引用併入本文。乙酸阿比特龍在活體內轉化為阿比特龍，一種雄激素生物合成抑制劑，其抑制CYP17 (17 $\alpha$ -羥化酶/C<sub>17,20</sub>-裂解酶)。



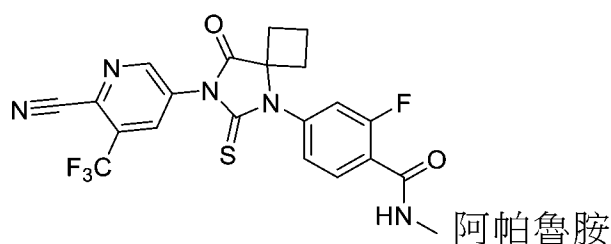
乙酸阿比特龍

【0022】 恩雜魯胺及其醫藥上可接受之鹽為雄激素受體抑制劑。恩雜魯胺可以XTANDI®自Pfizer Inc. / Astellas Pharma US, Inc.商購得，IUPAC名稱為4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-側氧基-2-硫基(thioxo)咪唑啉-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺。CAS號915087-33-1。恩雜魯胺首先在美國專利申請公開案US2007/0004753A1中描述，該案之內容係以引用之方式併入本文中。

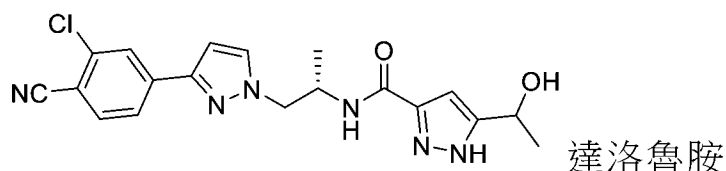


恩雜魯胺

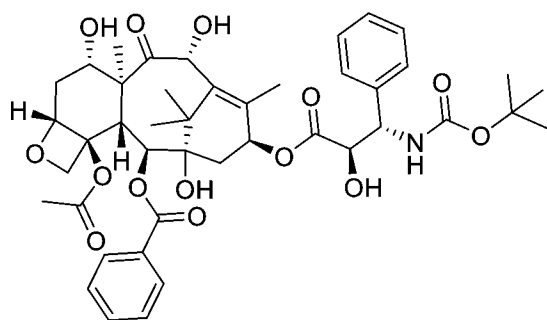
【0023】 阿帕魯胺及其醫藥上可接受之鹽為雄激素受體抑制劑。阿帕魯胺可以ERLEADA®自Janssen Biotech, Inc.商購得。IUPAC名稱為4-[7-[6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-8-側氧基-6-亞硫基-5,7-二氮雜螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲醯胺。CAS號956104-40-8。阿帕魯胺首先在PCT專利申請公開案WO 2007/126765中描述，該案之內容係以引用之方式併入本文中。



【0024】 達洛魯胺及其醫藥上可接受之鹽為雄激素受體拮抗劑。達洛魯胺由Orion Oyj及Bayer HealthCare開發，用於治療去勢抗性前列腺癌，開發名稱為ODM-201及BAY-1841788。IUPAC名稱為N-((S)-1-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-5-(1-羥乙基)-1H-吡唑-3-羧醯胺。CAS號1297538-32-9。達洛魯胺首先在PCT專利申請公開案WO 2011/051540中描述，該案之內容係以引用之方式併入本文中。

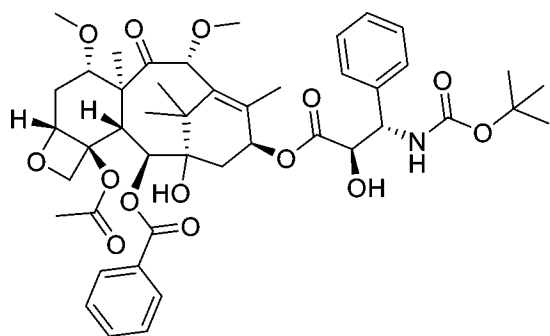


【0025】 多烯紫杉醇及其醫藥上可接受之鹽為通常用於治療各種癌症(包括乳癌、肺癌、前列腺癌、胃癌、頭頸癌及卵巢癌)之紫杉烷基化學治療劑。多烯紫杉醇可以TAXOTERE®自Sanofi-Aventis商購得且首先在法國專利申請公開案FR2601675A1中揭示。IUPAC名稱為[(1S,2S,3R,4S,7R,9S,10S,12R,15S)-4-乙醯氧基-1,9,12-三羥基-15-[(2R,3S)-2-羥基-3-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基胺基]-3-苯基丙醯基]氧基-10,14,17,17-四甲基-11-側氧基-6-氧雜四環[11.3.1.0<sup>3,10</sup>.0<sup>4,7</sup>]十七-13-烯-2-基]苯甲酸酯。CAS號114977-28-5。



【0026】卡巴他賽及其醫藥上可接受之鹽為紫杉烷基化學治療劑。

卡巴他賽可以JEVTANA®自Sanofi-Aventis商購得且首先在PCT申請公開案WO 96/30355中揭示。IUPAC名稱為(2 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ )-4-乙醯氧基-13-((2R,3S)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-羥基-3-苯基丙醯基)氧基)-1-羥基-7,10-二甲氧基-9-側氧基-5,20-環氧紫杉-11-烯-2-基苯甲酸酯。CAS 號183133-96-2。



卡巴他賽

【0027】製備阿富色替之方法在美國專利第8,410,158號及第8,609,711號中描述。在一些實施例中，阿富色替係呈鹽酸鹽之形式。在一些實施例中，阿富色替係呈鹽酸鹽之形式，其具有例如N-{(1S)-2-胺基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩羧醯胺與鹽酸之1:1化學計量比。在一些實施例中，阿富色替係呈結晶N-{(1S)-2-胺基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩羧醯胺鹽酸鹽之形式。在一些實施例中，結晶鹽酸鹽具有一或多個以2- $\theta$  ( $\pm 0.3^\circ$ )表示的選自7.2°、14.4°、17.9°、18.5°、20.8°、21.5°、22.4°、22.9°、23.7°、24.5°、24.7°、25.1°、25.7°、27.3°、28.2°、28.8°、30.4°、32.4°、32.7°、35.2°、36.1°、40.0°、41.3°及41.7°(如使用Cu K $\alpha$ 輻射在粉末X射線繞射圖中測得)之特徵繞射峰。在一些實施例中，結晶鹽酸鹽具有在約220°C下具有吸熱峰之DSC熱曲線圖。製備結晶阿富色替及其鹽之方法在美國專利第8,609,711號中描述。

【0028】 製備CFG920之方法在美國專利第RE45,173號中描述。在一些實施例中，CFG920係呈游離鹼之形式。在一些實施例中，CFG920係呈結晶形式。在一些實施例中，CFG920為呈無水結晶形式之游離鹼。在一些實施例中，無水結晶游離鹼具有一或多個以 $2\text{-}\theta$  ( $\pm 0.3^\circ$ )表示的選自 $12.7^\circ$ 、 $13.5^\circ$ 、 $15.7^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 、 $18.7^\circ$ 、 $19.1^\circ$ 、 $20.0^\circ$ 、 $20.6^\circ$ 、 $22.2^\circ$ 、 $24.1^\circ$ 、 $25.6^\circ$ 、 $26.1^\circ$ 、 $26.5^\circ$ 、 $27.1^\circ$ 及 $27.8^\circ$ (使用Cu K $\alpha$ 輻射在粉末X射線繞射圖中測得)之特徵繞射峰。在一些實施例中，無水結晶游離鹼具有在約 $175^\circ\text{C}$ 下具有吸熱峰之DSC熱曲線圖。

【0029】 在一些實施例中，阿富色替或其醫藥上可接受之鹽係以以下(基於游離鹼計)之總每日劑量投與患者：

- (i) 約1 mg至約1,000 mg；或
- (ii) 約1 mg至約500 mg；或
- (iii) 約10 mg至約500 mg；或
- (iv) 約20 mg至約400 mg；或
- (v) 約30 mg至約300 mg；或
- (vi) 約40 mg至約250 mg；或
- (vii) 約50 mg至約200 mg；或
- (viii) 約75 mg至約150 mg；或
- (ix) 約75 mg至約100 mg。

【0030】 在一些實施例中，阿富色替或其醫藥上可接受之鹽係以基於游離鹼計約20 mg、約25 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg或約150 mg之總每日劑量投

與患者。在一些實施例中，阿富色替或其醫藥上可接受之鹽係以基於游離鹼計約75 mg、約100 mg、約125 mg或約150 mg之總每日劑量投與患者。

【0031】 在一些實施例中，阿富色替或其醫藥上可接受之鹽係每天一次(QD)投與患者。在一些實施例中，阿富色替或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以基於游離鹼計約75 mg至約150 mg之劑量投與患者。在一些實施例中，阿富色替或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以基於游離鹼計約10 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg或約150 mg之劑量投與患者 在一些實施例中，阿富色替或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以基於游離鹼計約75 mg、約100 mg、約125 mg或約150 mg之劑量投與患者。

【0032】 在一些實施例中，CFG920或其醫藥上可接受之鹽係以以下(基於游離鹼計)之總每日劑量投與患者：

- (i)約1 mg至約1,000 mg；或
- (ii)約1 mg至約750 mg；或
- (iii)約10 mg至約750 mg；或
- (iv)約20 mg至約500 mg；或
- (v)約30 mg至約400 mg；或
- (vi)約40 mg至約300 mg；或
- (vii)約50 mg至約300 mg；或
- (viii)約75 mg至約300 mg；或
- (ix)約100 mg至約250 mg；或
- (x)約125 mg至約200 mg；或

(xi)約150 mg至約200 mg；或

(xii)約75 mg至約200 mg。

【0033】 在一些實施例中，CFG920或其醫藥上可接受之鹽係以基於游離鹼計約10 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約175 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約225 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約275 mg、約280 mg、約290 mg或約300 mg之總每日劑量投與患者。在一些實施例中，CFG920或其醫藥上可接受之鹽係以約150 mg或約200 mg之總每日劑量投與患者。

【0034】 在一些實施例中，CFG920或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次(BID)投與患者。例如，CFG920之150 mg之總每日劑量可每天兩次以每次劑量75 mg投與。在一些實施例中，CFG920或其醫藥上可接受之鹽係以以下(基於游離鹼計)之劑量投與患者：

(i)每天兩次每次劑量約1 mg至約1,000 mg(總每日劑量為約2 mg至約2,000 mg)；或

(ii)每天兩次每次劑量約1 mg至約500 mg(總每日劑量為約2 mg至約1,000 mg)；或

(iii)每天兩次每次劑量基於游離鹼計約10 mg至約500 mg(總每日劑量為約20 mg至約1,000 mg)；或

(iv)每天兩次每次劑量基於游離鹼計約20 mg至約400 mg(總每日劑量為約40 mg至約800 mg)；或

(v)每天兩次每次劑量基於游離鹼計約30 mg至約300 mg(總每日劑量為約60 mg至約600 mg)；或

(vi)每天兩次每次劑量基於游離鹼計約40 mg至約250 mg(總每日劑量為約80 mg至約500 mg)；或

(vii)每天兩次每次劑量基於游離鹼計約50 mg至約200 mg(總每日劑量為約100 mg至約400 mg)；或

(ix)每天兩次每次劑量基於游離鹼計約75 mg至約125 mg(總每日劑量為約150 mg至約250 mg)；或

(x)每天兩次每次劑量基於游離鹼計約75 mg至約100 mg(總每日劑量為約150 mg至約200 mg)。

**【0035】** 在一些實施例中，CFG920或其醫藥上可接受之鹽係以基於游離鹼計每次劑量約10 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg或約150 mg之每天兩次劑量投與患者。在一些實施例中，CFG920或其醫藥上可接受之鹽係以每次劑量約75 mg或約125 mg之每天兩次劑量(約150 mg或約250 mg之總每日劑量)投與患者。在一些實施例中，CFG920或其醫藥上可接受之鹽係以每次劑量約75 mg或約100 mg之每天兩次劑量(約150 mg或約200 mg之總每日劑量)投與患者。

**【0036】** 在一些實施例中，皮質類固醇為普賴松。在一些實施例中，普賴松係以約10 mg之總每日劑量投與患者。在一些實施例中，普賴松係每天兩次(BID)投與患者。在一些實施例中，普賴松係以每次劑量約5 mg之每天兩次劑量投與患者。

【0037】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約50 mg CFG920 (總每日劑量為約100 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約75 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0038】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約50 mg CFG920 (總每日劑量為約100 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約100 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0039】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約50 mg CFG920 (總每日劑量為約100 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約125 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0040】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約75 mg CFG920 (總每日劑量為約150 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約75 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0041】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約75 mg CFG920 (總每日劑量為約150 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約100 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0042】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約75 mg CFG920 (總每日劑量為約150 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約125 mg阿富色替或其醫藥上可接受之

鹽之每天一次劑量投與。

【0043】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約100 mg CFG920 (總每日劑量為約200 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約100 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0044】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約100 mg CFG920 (總每日劑量為約200 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約125 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0045】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約100 mg CFG920 (總每日劑量為約200 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約150 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0046】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約125 mg CFG920 (總每日劑量為約250 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約150 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0047】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約50 mg CFG920 (總每日劑量為約100 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；每次劑量約5 mg普賴松(總每日劑量為約10 mg)之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約75 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0048】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約50

mg CFG920 (總每日劑量為約100 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；每次劑量約5 mg普賴松(總每日劑量為約10 mg)之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約100 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0049】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約50 mg CFG920 (總每日劑量為約100 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；每次劑量約5 mg普賴松(總每日劑量為約10 mg)之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約125 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0050】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約75 mg CFG920 (總每日劑量為約150 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；每次劑量約5 mg普賴松(總每日劑量為約10 mg)之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約75 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0051】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約75 mg CFG920 (總每日劑量為約150 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；每次劑量約5 mg普賴松(總每日劑量為約10 mg)之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約100 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0052】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約75 mg CFG920 (總每日劑量為約150 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；每次劑量約5 mg普賴松(總每日劑量為約10 mg)之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約125 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每

天一次劑量投與。

【0053】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約100 mg CFG920 (總每日劑量為約200 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；每次劑量約5 mg普賴松(總每日劑量為約10 mg)之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約100 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0054】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約100 mg CFG920 (總每日劑量為約200 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；每次劑量約5 mg普賴松(總每日劑量為約10 mg)之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約125 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0055】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約100 mg CFG920 (總每日劑量為約200 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；每次劑量約5 mg普賴松(總每日劑量為約10 mg)之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約150 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0056】 在一些實施例中，患者係以每次劑量基於游離鹼計約125 mg CFG920 (總每日劑量為約250 mg)或其醫藥上可接受之鹽之每天兩次劑量；每次劑量約5 mg普賴松(總每日劑量為約10 mg)之每天兩次劑量；及每次劑量基於游離鹼計約150 mg阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之每天一次劑量投與。

【0057】 在一些實施例中，阿富色替或其醫藥上可接受之鹽及 CFG920或其醫藥上可接受之鹽係同時投與的。在一些實施例中，阿富色

替或其醫藥上可接受之鹽及CFG920或其醫藥上可接受之鹽係依序投與。在一些實施例中，皮質類固醇及CFG920或其醫藥上可接受之鹽係同時投與的。在一些實施例中，皮質類固醇及CFG920或其醫藥上可接受之鹽係經共調配，藉此將皮質類固醇及CFG920一起調配為單一醫藥組合物之部分。在一些實施例中，阿富色替或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與及CFG920或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與，其中阿富色替或其醫藥上可接受之鹽係與一種該等劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽同時投與。

**【0058】** 在一些實施例中，對患者投與本文所揭示的治療方案長達數月之時間期。在一些實施例中，對患者投與本文所揭示的治療方案直至前列腺癌已進展。在一些實施例中，對患者投與本文所揭示的治療方案直至不再耐受不良反應。在一些實施例中，對患者投與本文所揭示的治療方案直至該患者死亡。在一些實施例中，對患者投與本文所揭示的治療方案直至該患者同意退出繼續治療。在一些實施例中，對患者投與本文所揭示的治療方案直至已確定前列腺癌處於緩解。「緩解」定義為癌症之徵兆及症狀之減少或消失。在一些實施例中，對患者投與本文所揭示的治療方案持續一或多個約28天之治療週期。

**【0059】** 在一些實施例中，將阿富色替或其醫藥上可接受之鹽經口投與患者。在一些實施例中，將CFG920或其醫藥上可接受之鹽經口投與患者。在一些實施例中，普賴松係經口投與患者。

**【0060】** 在一些實施例中，若已識別患者展現與一或多種治療緊急不良事件(TEAEs)相關之一或多種症狀，則可降低阿富色替或其醫藥上可接受之鹽；CFG920或其醫藥上可接受之鹽；或二者之劑量。該一或多種

治療緊急不良事件可包括低血鈉症、高血鉀症、高血糖症、低血鎂症、無力、疲勞、嗜睡、失眠、貧血、記憶損傷、健忘症、皮膚感染、上呼吸道感染、肺炎、血鹼性磷酸酶增加、背痛、骨痛、腹痛、便秘、頭暈、惡心、嘔吐、腹瀉、消化不良、食慾下降、吞嚥困難、呼吸困難、進食障礙、發熱、體重減輕、胃食道逆流疾病、胃腸道損傷、血小板減少症、軟組織壞死、血小板計數減少、嗜中性球減少症、發熱性嗜中性球減少症、嚥痛、瘙癢、肌痛、口炎、周邊神經病變、皮疹、脫髮、敗血症、肝功能檢查異常、心臟毒性、ALT增加、關節痛、AST增加、心房顫動、帶狀皰疹、脂肪酶增加、鱗狀細胞癌、排尿困難及尿道感染中之一者或多者。

【0061】 在一些實施例中，對患者另外投與雄激素剝奪療法。在一些實施例中，雄激素剝奪療法係促黃體生成激素釋放激素(LHRH)促效劑或拮抗劑。在一些實施例中，患者在本揭示之治療方法之整個過程中保持雄激素剝奪療法。在一些實施例中，患者已進行手術性睪丸切除術。在某些實施例中，對患者投與足以維持去勢血清睪固酮濃度小於約50 ng/dL血清睪固酮濃度或小於約1.7 nmol/L血清睪固酮濃度的雄激素剝奪療法。

【0062】 當用作藥物時，本揭示之化合物可呈醫藥組合物之形式投與。此等組合物可以醫藥技術中熟知的方式製備，且可藉由多種途徑投與，取決於是否需要局部或全身性治療及意欲治療的區域。投與可係局部的(包括經皮、表皮、眼科及黏膜(包括鼻內、陰道及直腸傳遞))、肺部(例如藉由吸入或吹入粉末或氣霧劑，包括藉由霧化器；氣管內或鼻內)、經口、或非經腸。非經腸投與包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、肌肉內或注射或輸注；或顱內投與，例如鞘內或腦室內投與。非經腸投與可以單次推注劑量之形式，或可例如藉由連續灌注泵。用於局部投與之醫藥組合

物及調配物可包含經皮貼劑、軟膏、洗劑、霜劑、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及粉劑。習知醫藥載劑、水性基質、粉末基質或油性基質、增稠劑及類似者可係必需或期望的。

**【0063】** 本揭示亦包括醫藥組合物，其含有作為活性成分的本揭示化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種醫藥上可接受之賦形劑組合。在製備本揭示之組合物中，通常將活性成分與賦形劑混合，經賦形劑稀釋或封閉在此賦形劑中成例如膠囊、小袋、紙或其他容器之形式。當賦形劑用作稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，其用作活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，該等組合物可呈錠劑、丸劑、粉末、含片、小袋、扁囊劑、酏劑、混懸液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體或於液體介質中)、含有例如多至10重量%活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌注射溶液及無菌包裝粉末形式。

**【0064】** 在製備調配物時，活性化合物可在與其他成分組合之前研磨以提供適宜粒度。若活性化合物實質上不可溶，則可將其研磨至小於200篩目之粒度。若活性化合物實質上可溶於水，則可藉由研磨來調整粒度以提供實質上均勻分佈於調配物中，例如約40篩目。

**【0065】** 本揭示之化合物可使用已知的研磨程序諸如濕磨來研磨以獲得適合於錠劑形成及其他調配類型之粒度。本揭示之化合物之細分(奈米顆粒)製劑可藉由此項技術中已知的製程來製備，例如參見國際申請案第WO 2002/000196號。

**【0066】** 適宜賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯膠(gum acacia)、磷酸鈣、藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基

纖維素。該等調配物可另外包含：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及矯味劑。藉由採用此項技術中已知的程序，可調配本揭示之組合物以在投與患者後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

**【0067】** 可將該等組合物調配成單位劑型。術語「單位劑型」係指適合作為人類患者及其他哺乳動物之單位劑量之物理上離散單位，每個單位含有預定量的經計算可產生所需治療效應之活性物質與適宜醫藥賦形劑連合。

**【0068】** 為製備固體組合物，諸如錠劑，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本揭示化合物之均質混合物之固體預調配組合物。當將此等預調配組合物稱為均質時，通常將活性成分均勻地分散在整個組合物中使得該組合物可容易地細分為同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。然後將該固體預調配物細分為以上所述類型之單位劑型。

**【0069】** 可將本揭示之錠劑或丸劑包衣或以其他方式複合以提供給予延長作用優點之劑型。例如，該錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量組分，後者係呈前者上之包封之形式。該兩種組分可由腸層分開，該腸層用於抗胃中之崩解且允許內部組分完整地進入十二指腸中或延遲釋放。多種材料可用於此類腸層或包衣，此類材料包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料之混合物。

**【0070】** 在一些實施例中，阿富色替或其醫藥上可接受之鹽係經調配為進一步包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥上可接受之組合物之部分。在一些實施例中，包含阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物係適於經口投與。在一些實施例中，包含阿富色替或其醫藥上可接受

之鹽之醫藥組合物進一步包含微晶纖維素、甘露醇、交聯羧甲基纖維素鈉及硬脂酸鎂中之一者或多者。在一些實施例中，包含阿富色替或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物係呈以下調配物之形式：

| 組分        | 組合物重量 % |
|-----------|---------|
| 阿富色替HCl鹽  | 18.1    |
| 微晶纖維素     | 67.9    |
| 甘露醇       | 10.0    |
| 交聯羧甲基纖維素鈉 | 27.8    |
| 硬脂酸鎂      | 1.2     |
| 總單位劑量     | 100     |

【0071】 在一些實施例中，阿富色替係經調配成具有以下組合物之錠劑：

| 組分             | 量<br>mg/錠劑            |                       |
|----------------|-----------------------|-----------------------|
|                | 50 mg阿富色替<br>(基於游離鹼計) | 75 mg阿富色替<br>(基於游離鹼計) |
| 阿富色替HCl鹽       | 54.3                  | 81.4                  |
| 微晶纖維素          | 203.6                 | 305.5                 |
| 甘露醇            | 30.0                  | 45.0                  |
| 交聯羧甲基纖維素鈉      | 8.3                   | 12.5                  |
| 硬脂酸鎂           | 3.8                   | 5.6                   |
| 總單位劑量          | 300.0                 | 450.0                 |
| Opadry®白色水性薄膜衣 | 6.0至12.0              | 9.0至18.0              |

【0072】 在一些實施例中，CFG920或其醫藥上可接受之鹽係經調

配為進一步包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥上可接受之組合物之部分。在一些實施例中，包含CFG920或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物係適於經口投與。在一些實施例中，包含CFG920或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物進一步包含普賴松。在一些實施例中，包含CFG920或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物進一步包含微晶纖維素、甘露醇、硬脂酸鎂、乙醇酸澱粉鈉及膠態二氧化矽中之一者或多者。在一些實施例中，包含CFG920或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物係呈以下調配物之形式：

| 組分           | 組合物重量% |
|--------------|--------|
| CFG920 – 游離鹼 | 22.7   |
| 微晶纖維素        | 17.6   |
| 甘露醇          | 54.5   |
| 乙醇酸澱粉鈉(A型)   | 3.6    |
| 硬脂酸鎂         | 1      |
| 膠態二氧化矽       | 0.45   |
| 總膠囊填充重量      | 100    |

【0073】 在一些實施例中，CFG920係經調配成具有以下組合物之錠劑：

| 組分           | 量<br>mg/膠囊   |               |
|--------------|--------------|---------------|
|              | 25 mg CFG920 | 100 mg CFG920 |
| CFG920 – 游離鹼 | 25.0         | 100.0         |
| 微晶纖維素        | 19.4         | 51.6          |

|              |              |              |
|--------------|--------------|--------------|
| 甘露醇          | 60.0         | 184.0        |
| 乙醇酸澱粉鈉(A型)   | 4.0          | 14.3         |
| 硬脂酸鎂         | 1.1          | 3.4          |
| 膠態二氧化矽       | 0.5          | 1.7          |
| 膠囊填充重量       | 110.0        | 355.0        |
| 空膠囊殼         | 48.0         | 96.0         |
| <b>總膠囊重量</b> | <b>158.0</b> | <b>451.0</b> |

【0074】 可併入本揭示之化合物及組合物以用於經口投與或藉由注射投與的液體形式包括水溶液、經適當矯味之糖漿、水性或油懸浮液、及具有食用油(諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)之經矯味之乳液、以及酞劑及類似醫藥媒劑。

【0075】 用於吸入或吹入之組合物包含在醫藥上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液、及粉末。液體或固體組合物可含有如前面所述的適宜醫藥上可接受之賦形劑。在一些實施例中，該等組合物係藉由經口或鼻呼吸途徑投與以達成局部或全身效應。可藉由使用惰性氣體霧化組合物。經霧化之溶液可直接自霧化裝置呼吸或可將霧化裝置連接至面罩、帳篷或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組合物可自以適宜方式傳遞調配物的裝置經口或經鼻投與。

【0076】 局部調配物可含有一或多種習知賦形劑。在一些實施例中，軟膏可含有水及一或多種疏水性賦形劑，該等賦形劑係選自例如液體石蠟、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林(white Vaseline)及類似者。霜劑之賦形劑組合物可基於水與甘油及一或多種其他組分(例如單硬脂酸甘油酯、PEG-單硬脂酸甘油酯及十六烷基硬脂醇)之組合。凝膠可使用異丙

醇及水，適當地與其他組分(諸如例如甘油、羥乙基纖維素及類似者)組合來調配。在一些實施例中，局部調配物含有至少約0.1重量%、至少約0.25重量%、至少約0.5重量%、至少約1重量%、至少約2重量%或至少約5重量%之本揭示化合物。局部調配物可適當地包裝在例如100 g的管中，其視需要結合用於選擇適應症之治療之說明。

**【0077】** 投與患者的化合物或組合物的量將根據所投與者、投與目的(諸如預防或治療)、患者之狀態、投與方式及類似者而變化。在治療應用中，組合物可以足以治癒或至少部分地阻止疾病及其併發症之症狀的量投與已經罹患疾病的患者。有效劑量將取決於所治療的疾病病狀以及主治醫師根據因素(諸如疾病之嚴重度、患者年齡、體重及一般病狀、及類似者)之判斷。

**【0078】** 投與患者的組合物可係呈以上所述的醫藥組合物之形式。此等組合物可藉由習知滅菌技術進行滅菌，或可進行無菌過濾。可將水溶液包裝供原樣使用，或進行凍乾，在投與前將該經凍乾之製劑與無菌水性賦形劑組合。化合物製劑之pH通常為3至11，更佳5至9且最佳7至8。應明瞭，使用某些前述賦形劑、載劑或穩定劑將導致形成醫藥用鹽。

**【0079】** 本揭示化合物之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康及病狀、及處方醫師之判斷而變化。醫藥組合物中本揭示化合物之比例或濃度可根據許多因素(包括劑量、化學特性(例如疏水性)及投與途徑)而變化。例如，可將本揭示之化合物提供在含有約0.1% w/v至約10% w/v化合物之水性生理緩衝溶液中以用於非經腸投與。

**【0080】** 本揭示之組合物可進一步包含一或多種另外藥劑，諸如化

學治療劑、類固醇、抗發炎化合物或免疫抑制劑。

【0081】 在某些實施例中，活性化合物可與賦形劑一起製備，該賦形劑將保護化合物免於快速釋放，諸如控制釋放型調配物(包括植入物)及微囊化傳遞系統。可使用可生物降解之生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備此類調配物之許多方法已獲得專利或係一般已知的。參見，例如，*Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*，J.R. Robinson 編，Marcel Dekker, Inc.，New York (1978)。

【0082】 如本文所用，可互換使用的術語「個體(subject)」、「個體(individual)」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳係小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔子、狗、貓、豬、牛、羊、馬或靈長類動物，且最佳係人類。

【0083】 如本文所用，術語「治療(treating/treatment)」係指以下中之一者或多者：(1)抑制疾病；例如，抑制正在經歷或展現疾病、病狀或病症之病理或症狀的個體中之疾病、病狀或病症(亦即，阻止病理及/或症狀之進一步發展)；及(2)改善疾病；例如，改善正在經歷或展現疾病、病狀或病症之病理或症狀的個體之疾病、病狀或病症(亦即，逆轉病理及/或症狀)，諸如降低疾病之嚴重度。在一些實施例中，術語「治療(treating/treatment)」係指抑制或改善疾病。

【0084】 本文亦提供預防疾病之方法。例如，預防可能易患該疾病、病狀或病症但尚未經歷或展現該疾病之病理或症狀的個體之疾病、病狀或病症。

【0085】 如本文所用，「約」在指代可測量值(諸如量、劑量、時間

持續時間及類似者)時意指涵蓋 $\pm 10\%$ 的變化。在某些實施例中，「約」可包括相對於指定值的 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 或 $\pm 0.1\%$ 的變化及其之間的任何變化，因為此種變化適合於進行所揭示的方法。

**【0086】** 所有化合物及其醫藥上可接受之鹽可與其他物質(諸如水及溶劑(例如呈水合物及溶劑合物之形式))一起存在或可經分離。在一些實施例中，本揭示之化合物或其鹽經實質上分離。「實質上分離」意指該化合物與形成或偵測到該化合物的環境至少部分地或實質上分離。部分分離可包括例如富含本揭示化合物之組合物。實質分離可包括含有至少約50重量%、至少約60重量%、至少約70重量%、至少約80重量%、至少約90重量%、至少約95重量%、至少約97重量%或至少約99重量%之本揭示化合物或其鹽之組合物。用於分離化合物及其鹽之方法在此項技術中係例行的。

**【0087】** 片語「醫藥上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範圍內適用於與人類及動物之組織接觸而沒有過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症(與合理效益/風險比相稱)之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

**【0088】** 本揭示亦包括本文所述的化合物之醫藥上可接受之鹽。如本文所用，「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母化合物藉由將現有的酸或鹼部分轉化為其鹽形式而經修飾。醫藥上可接受之鹽之實例包括，但不限於，鹼性殘基(諸如胺)之無機酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼性鹽或有機鹽；及類似者。本揭示之醫藥上可接受之鹽包括例如由非毒性無機酸或有機酸形成的母化合物之非毒性鹽。本揭示之醫藥上可接受之鹽可自含有鹼性或酸性部分的母化合物藉由習知化學

方法來合成。一般而言，可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量量之適宜鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在二者之混合物中反應來製備此類鹽；一般而言，較佳係非水介質，像醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)。適宜鹽之清單可見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第17版，Mack Publishing Company，Easton, Pa.，1985，第1418頁及*Journal of Pharmaceutical Science*，66，2 (1977)，其各者係以全文引用之方式併入本文中。

【0089】如本文所用，片語「醫藥上可接受之賦形劑」係指醫藥上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、溶劑或封裝材料。賦形劑一般係安全、非毒性且在生物學或其他方面均不係非所欲的且包括獸用以及人類藥用可接受之賦形劑。在一個實施例中，如本文所定義，每種組分係「醫藥上可接受」。參見，例如，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第21版；Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa.，2005；*Handbook of Pharmaceutical Excipients*，第6版；Rowe等人編；The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009；*Handbook of Pharmaceutical Additives*，第3版；Ash與Ash編；Gower Publishing Company: 2007；*Pharmaceutical Preformulation and Formulation*，第2版；Gibson編；CRC Press LLC: Boca Raton，Fla.，2009。

【0090】應明瞭，本揭示之為清晰起見描述於個別實施例之上下文中的某些特徵亦可在單個實施例中以組合方式提供(同時該等實施例旨在進行組合，就像書寫成多重附屬形式)。相反地，本揭示之為簡潔起見描述於單個實施例之上下文中的各種特徵亦可個別提供或以任何適宜子組合

提供。

【0091】如本文所用，「QD」意指每天一次投與患者的劑量。

「BID」意指每天兩次投與患者的劑量。

【0092】「不良事件」(AE)定義為經投與藥品的臨床研究患者之任何不希望出現的醫學發生，其不一定與該治療有因果關係。

【0093】本文可使用以下縮寫：

【0094】AE=不良事件；CTCAE=不良事件之常用術語標準；DCR=疾病控制率；DOR=反應之持續時間；ECG=心電圖；mCRPC=轉移性去勢抗性前列腺癌；ORR=總反應率；OS=總存活期；PCWG3=前列腺癌工作組3；PSA=前列腺特異性抗原；PTEN=磷酸酶及張力蛋白同源物；RECIST 1.1=第1.1版實體腫瘤反應評估標準；rPFS=放射學無疾病進展存活期。

【0095】將藉由特定實例更詳細地描述本發明。出於例示性目的提供以下實例，而無意以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將容易地認識到可經改變或修改以產生基本上相同結果的各種非關鍵參數。應明瞭，本發明之為清晰起見描述於個別實施例之上下文中的某些特徵亦可在單個實施例中以組合方式提供。相反地，本發明之為簡潔起見描述於單個實施例之上下文中的各種特徵亦可個別提供或以任何適宜子組合提供。

【0096】熟習此項技術者自前述描述當可明瞭本發明之除了本文所述的彼等之外的各種修改。此類修改亦意欲落在隨附申請專利範圍之範疇內。本揭示中引用的每個參考文獻(包括所有專利、專利申請案及公開案)均以全文引用之方式併入本文中。

## 實例

## 實例A：小鼠Mini-PDX模型研究

### 一般研究設計

【0097】 本研究之目標係評估CFG920及阿富色替在MDX191210 Mini-PDX模型中之活體內治療效力。腫瘤樣本取自一名63歲的男性患者，該患者經診斷患有阿比特龍抗性前列腺癌。

### 動物

【0098】 雄性Balb/c裸小鼠購自Nanjing Biomedical Research Institute of Nanjing University (Nanjing, China, SCXK(Su)2018-0008)，證書：201806774。物種：家鼯鼠(*Mus Musculus*)；品系：Balb/c裸；年齡：6至8週；性別：雄性；體重：20至25 g；動物數量：6隻小鼠。在整個研究期期間，動物可自由取得經輻射滅菌之乾燥顆粒食物。動物可自由取得無菌飲用水。

【0099】 將小鼠以每個籠子兩隻動物飼養在恆定溫度及濕度下的無特定病原體之房間內。圈養條件：溫度：20~26°C；濕度：40~70%；光週期：光照12小時及黑暗12小時。籠子由聚碳酸酯製成(325mm x 210mm x 180 mm)。墊料為玉米芯，每週更換兩次。每個籠子之識別標籤均含有以下資訊：動物數量、性別、品系、接收日期、治療、研究編號、組號及治療開始日期。動物係藉由耳朵編碼標記。

### Mini-PDX裝置

【0100】 Mini-PDX膠囊裝置係經改進的微囊化及中空纖維培養系統(OncoVee MiniPDX®, LIDE Biotech)。膠囊由孔徑允許小於500 kDa之分子通過的中空纖維膜製成。纖維系統以類似於活體內傳遞血液穿過毛細血管網路之方式將介質傳遞至細胞。關於Mini-PDX裝置之操作之另外資訊可在Zhang等人，*Cancer Communications*，38，60，2018中找到，該文係以引用之方式併入本文中。

## 方法

**【0101】** 將前列腺腫瘤組織儲藏在生物安全櫃中的10 cm培養皿中。用漢克氏平衡鹽溶液(Hank's balanced salt solution) (HBSS)洗滌腫瘤組織及移除非腫瘤組織及壞死腫瘤組織。使用手術刀將腫瘤切成1~3 mm<sup>3</sup> 片段，且然後將切碎的組織轉移至50 mL錐形瓶。添加膠原酶溶液(10×)至小瓶至1×之最終濃度。用蓋封閉管及用封膜(parafilm)包裹蓋以防止潛在細菌/酵母污染。將該管在其側面在37°C的振盪器中以200 rpm速度放置1至2小時。在室溫下以500 × g離心該管5 min以沉澱細胞。將沉澱物再懸浮於200 µl HBSS中且使用抗纖維母細胞微珠(Miltenyi，目錄號：130-050-601)、抗CD45微珠(Miltenyi，目錄號：130-045-801)、LS 柱(LC column) (Miltenyi，目錄號：130-042-401)及QuadroMACS磁體(Miltenyi，目錄號：130-091-051)耗盡免疫細胞及基質細胞。採集剩餘的腫瘤細胞且用HBSS洗滌然後填充至Mini-PDX膠囊裝置(OncoVee MiniPDX®，LIDE Biotech)中。經由小皮膚切口將該等膠囊皮下植入至Balb/c裸小鼠的兩側，每隻小鼠3個膠囊用於Mini-PDX效力研究。此等研究之治療期為7天。在研究終止時，對所有小鼠實施安樂死，移除所植入的膠囊且如由製造商所說明使用CellTiter Glo發光細胞存活力檢定套組(G7571，Promega，Madison，WI，US)來評估腫瘤細胞增殖。使用分光光度計(SpectraMax M3，Molecular Devices，Sunnyvale，CA，US)以相對亮度單位(RLU)來測量發光。相對存活力(%)係使用以下公式計算得：

腫瘤相對增殖值(%)=(治療組在第7天之平均RLU-在第0天之平均RLU)/(媒劑組在第7天之平均RLU-在第0天之平均RLU)×100%

**【0102】** 每個研究組中之測試藥物投與及動物數量概述於以下實驗

設計中(表1)。

| 表1. 組別及處理                                                     |   |                        |                                   |                           |                                |
|---------------------------------------------------------------|---|------------------------|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| 組別                                                            | N | 處理                     | 劑量(mg/kg)                         | 投與途徑                      | 時間表                            |
| 1                                                             | 6 | 媒劑                     | 0                                 | <i>p.o.</i>               | QD x 7                         |
| 2                                                             | 6 | 阿 富 色<br>替             | 75                                | <i>p.o.</i>               | QD x 7                         |
| 3                                                             | 6 | 阿 富 色<br>替 +<br>CFG920 | 75 (阿 富 色<br>替) + 300<br>(CFG920) | <i>p.o.</i> + <i>p.o.</i> | 對於阿富色替，QD x 7；<br>對於CFG920，BID |
| 備註：N：配備Mini-PDX裝置之測試個體的數量；QD：每天一次；BID：每天兩次。 <i>p.o.</i> ：經口投與 |   |                        |                                   |                           |                                |

| 表2. CFG920及阿富色替在MDX191210 MiniPDX模型之治療中之抗腫瘤效力研究 |   |                 |                 |          |         |                 |
|-------------------------------------------------|---|-----------------|-----------------|----------|---------|-----------------|
| 組別                                              | N | 細胞存活力(CTG單位)    |                 | P值       | 相對增殖(%) | 平均RCBW(%) / 第6天 |
|                                                 |   | (平均值±SEM) / 第0天 | (平均值±SEM) / 第0天 |          |         |                 |
| 媒劑                                              | 6 | 3981±683        | 42459±4790      | --       | 100.00  | 4.32            |
| 阿富色替                                            | 6 |                 | 24516±2133      | 0.00065* | 53.37   | -8.73           |
| 阿富色替 + CFG920                                   | 6 |                 | 14701±1790      | 0.0003*  | 27.86   | -18.18          |
| 備註：*P<0.01，藉由學生t檢驗(student's t test)與媒劑對照組進行比較  |   |                 |                 |          |         |                 |

| 表3.測試化合物及調配物及製劑 |                                                        |           |     |
|-----------------|--------------------------------------------------------|-----------|-----|
| 化合物             | 製備                                                     | 濃度(mg/mL) | 儲藏  |
| 媒劑              | 0.5% HPMC + 0.2% TWEEN 80                              | --        | 4°C |
| CFG920          | 將137.76 mg溶解在4.5 mL 1% TWEEN 20/0.5%羥乙基纖維素(1:1)中，且充分混合 | 30        | 4°C |
| 阿富色替            | 將34.44 mg溶解在4.5 mL 於水中之1% w/v甲基纖維素且充分混合                | 7.5       | 4°C |

每週製備給藥溶液。針對體重調整給藥體積(給藥體積=0.1 mL/10 g)

### 觀測

【0103】 在研究期間，動物之照護及使用根據實驗室動物照護評估及鑑定協會(the Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care) (AAALAC)的規定實施。Mini-PDX裝置接種後，每天檢查動物之發病率及死亡率。在例行監測時，檢查動物對正常行為之任何治療效應，諸如活動性、目測估計的食物及水消耗、體重增加/損失、眼睛/毛髮消光及任何其他異常效應。

### 終點

【0104】 使用腫瘤相對增殖率(%)作為抗腫瘤活性之指標。腫瘤相對增殖率(%)= $V_{t7}/V_{c7} \times 100\%$  ( $V_{t7}$ ：治療組在第7天之細胞存活力； $V_{c7}$ ：媒劑對照組在第7天之細胞存活力)。

【0105】 每天測量小鼠的體重，且根據以下公式計算每隻小鼠之相對體重變化： $RCBW(\%) = (BW_i - BW_0)/BW_0 \times 100$ ， $BW_i$ 為在給定日治療後的體重， $BW_0$ 為第一天治療的體重。

### 結果

【0106】 效力研究之目標係評估CFG920及阿富色替在MDX191210 Mini-PDX模型中之治療效力。終止時，媒劑對照、阿富色替75 mg/kg及阿富色替75 mg/kg + CFG920 300 mg/kg之治療組之CTG值分別為 $42459 \pm 4790$ 、 $24516 \pm 2133$ 及 $14701 \pm 1790$  (圖1A)。阿富色替75 mg/kg及阿富色替75 mg/kg + CFG920 300 mg/kg組之腫瘤相對增殖值(%)為53.37%及27.86% (圖1B)。當與媒劑對照相比時，如藉由CTG檢定所監測，阿富色替75 mg/kg及阿富色替75 mg/kg + CFG920 300 mg/kg治療導致MDX191210腫瘤細胞存活力之統計學顯著性降低( $P < 0.01$ )。資料表明

阿富色替75 mg/kg及阿富色替75 mg/kg + CFG920 300 mg/kg治療抑制MDX191210腫瘤細胞之增殖。在該研究中，阿富色替75 mg/kg及阿富色替75 mg/kg + CFG920 300 mg/kg治療組未導致顯著體重減輕(體重減輕<10%) (圖1C)。在第5天及第6天，阿富色替75 mg/kg + CFG920 300 mg/kg組中的一隻小鼠的>15%之體重減輕可歸因於個體差異。資料表明動物良好耐受阿富色替75 mg/kg或阿富色替75 mg/kg + CFG920 300mg/kg (表2)。

【0107】總而言之，在MDX191210 MiniPDX模型中，阿富色替75 mg/kg及阿富色替75 mg/kg + CFG920 300 mg/kg治療組顯示顯著抗腫瘤活性且治療耐受性良好。

### 實例B：遵循標準護理治療的患有轉移性去勢抗性前列腺癌的患者中CFG920及普賴松加上阿富色替之劑量遞增及效力研究

#### 整體設計

【0108】該研究之I期部分係在進展或不耐受任何抗雄激素療法(諸如阿比特龍、恩雜魯胺、阿帕魯胺或後來批准的任何其他雄激素受體(AR)拮抗劑)之兩種先前治療或以上抗雄激素治療加上一種選自多烯紫杉醇及卡巴他賽之化學療法中之一者(不論PTEN狀態)的轉移性去勢抗性前列腺癌(mCRPC)患者中確定CFG920及普賴松+阿富色替之組合療法之推薦II期劑量(RP2D)之劑量遞增研究。該研究之II期部分在進展或不耐受任何抗雄激素之兩種先前治療(如以上所述)或以上抗雄激素治療中之一者加上選自多西紫杉醇及卡巴他賽之化學療法中之一者的患有PTEN缺失的mCRPC患者中評估CFG920及普賴松+阿富色替之組合療法與阿富色替單藥療法相比之初步效力及安全性。

【0109】 I期：該研究在每個劑量遞增階段採用3 + 3設計。最大耐受劑量(MTD)評估或RP2D係基於患者之觀測到的安全性、PK及PD。基於在該特定劑量程度下觀測到的安全性、PK及PD做出劑量遞增決定。以組合療法之起始劑量入選三名患者。若患者經歷劑量限制毒性(DLT)，如以下劑量遞增指導表中所述，則停止劑量遞增，且將群組擴大至六名患者。基於不同癌症適應症(諸如前列腺癌、卵巢癌或胃癌)中CFG920、普賴松及阿富色替之以往的I期/II期單藥療法研究來選擇起始劑量。推薦的組合劑量遞增如下，除第1週期第1天(C1D1)以外，其中所有患者均僅每天一次(QD)接受指定劑量之單劑量CFG920及普賴松以及阿富色替。

表4A：劑量遞增指導

| 具有DLT的個體的數量            | 動作                             |
|------------------------|--------------------------------|
| 3名個體中0名                | 遞增至下一個劑量程度                     |
| 3名個體中1名                | 以目前劑量程度，增加三名額外可評估個體，總共六名可評估個體。 |
| 6名個體中1名                | 遞增至下一個劑量程度                     |
| 給藥群組中的2名或更多名個體(至多6名個體) | 已超過MTD。                        |

表4B：劑量

| 群組      | 劑量                                                                                                                      |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 群組3     | CFG920 100 mg BID + 普賴松5 mg BID + 阿富色替125 mg QD<br>(CFG920 1 x 100 mg膠囊及普賴松1 x 5 mg錠劑BID、及阿富色替1 x 50 mg加上1 x 75 mg錠劑QD) |
| 群組2**** | CFG920 75 mg BID + 普賴松5 mg BID + 阿富色替125 mg QD<br>(CFG920 3 x 25 mg膠囊及普賴松1 x 5 mg錠劑BID、及阿富色替1 x 50 mg加上1 x 75 mg錠劑QD)   |

|           |                                                                                                                       |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 群組1(起始劑量) | CFG920 75 mg BID + 普賴松5 mg BID + 阿富色替100 mg QD<br>(CFG920 3 × 25 mg膠囊及普賴松1 × 5 mg錠劑BID、及阿富色替2 × 50 mg錠劑QD)            |
| 群組-1*     | CFG920 50 mg BID + 普賴松5 mg BID + 阿富色替100 mg QD<br>(CFG920 2 × 25 mg膠囊及普賴松1 × 5 mg錠劑BID、及阿富色替2 × 50 mg錠劑QD)            |
| 群組-2A**   | CFG920 50 mg BID + 普賴松5 mg BID + 阿富色替125 mg QD<br>(CFG920 2 × 25 mg膠囊及普賴松1 × 5 mg錠劑BID、及阿富色替1 × 50 mg加上1 × 75 mg錠劑QD) |
| 群組-2B***  | CFG920 50 mg BID + 普賴松5 mg BID + 阿富色替75 mg QD<br>(CFG920 2 × 25 mg膠囊及普賴松1 × 5 mg錠劑BID、及阿富色替1 × 75 mg錠劑QD)             |

\*若群組1(CFG920 75 mg BID + 普賴松5 mg BID + 阿富色替100 mg QD)中>33.3%患者及擴展群組1中>33.3%患者經歷DLT，則組合劑量將減少至(CFG920 50 mg BID + 普賴松5 mg BID + 阿富色替100 mg QD)亦即群組-1

\*\*若群組-1 (CFG920 50 mg BID + 普賴松5 mg BID + 阿富色替100 mg QD)中<33.3%患者及擴展群組-1中<33.3%患者經歷DLT，則患者的下一劑量程度將為(CFG920 50 mg BID + 普賴松5 mg BID + 阿富色替125 mg QD)亦即群組-2A

\*\*\*若群組-1(CFG920 50 mg BID + 普賴松5 mg BID + 阿富色替100 mg QD)中>33.3%患者及擴展群組-1中>33.3%患者經歷DLT，則患者的下一劑量程度將為(CFG920 50 mg BID + 普賴松5 mg BID + 阿富色替75 mg

QD)亦即群組-2B

\*\*\*\*若群組2(CFG920 75 mg BID + 普賴松5 mg BID + 阿富色替125 mg QD)中>33.3%患者及擴展群組2中>33.3%患者經歷DLT，則組合劑量將減少至(CFG920 50 mg BID + 普賴松5 mg BID + 阿富色替125 mg QD)亦即群組-2A

若群組-2B中>33.3%患者及合併的擴展群組-2B (CFG920 50 mg BID + 普賴松5 mg BID + 阿富色替75 mg QD)中>33.3%經歷DLT，則該研究將暫時停止及由研究醫學顧問/監測者及研究者組成的SRC將召開臨時會議以決定如何最佳地進行。

【0110】 存在3個組合劑量去遞增程度：群組-1 (CFG920 50 mg BID + 普賴松 5 mg BID + 阿富色替100 mg QD)；群組-2A (CFG920 50 mg BID + 普賴松5 mg BID + 阿富色替125 mg QD)及群組-2B (CFG920 50 mg BID + 普賴松5 mg BID + 阿富色替75 mg QD)。

【0111】 治療週期將由28天組成。DLT將分為血液DLT及非血液DLT。DLT定義為經評估為與疾病、疾病進展、間發病或合併用藥無關且至少可能與發生在I期時期的第一個週期(28天)中的CFG920 + 普賴松+ 阿富色替治療相關之不良事件(AE)或實驗室異常值且滿足任何以下所包括標準：

表4C.

| 劑量限制<br>毒性<br>(DLT)類<br>型 | AE之通用術語標準(CTCAE v5.0)                                                                                                                | 詳細內容                                                        |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 血液性                       | 3級嗜中性球減少症                                                                                                                            | 絕對嗜中性細胞計數 $<1.0 \times 10^3/L$ ;<br>>5天                     |
|                           | 4級嗜中性球減少症                                                                                                                            | 任何持續時間                                                      |
|                           | 3級及4級發熱性嗜中性球減少症                                                                                                                      | 絕對嗜中性細胞計數 $<1.0 \times 10^9/L$ ，發熱 $\geq 38.3^{\circ}C$     |
|                           | 3級血小板減少症                                                                                                                             | 有臨床明顯出血                                                     |
|                           | 4級血小板減少症                                                                                                                             | 有出血或無出血                                                     |
| 非血液性                      | 滿足海氏法則(Hy's Law)的實驗室異常(ALT或AST增加 $> 3X$ ULN，總膽紅素增加 $> 2X$ ULN，沒有膽汁淤積之最初發現[亦即，沒有鹼性磷酸酶之增加至 $> 2X$ ULN]且無法找到其他原因來解釋增加之ALT/AST及總膽紅素之組合)。 | 任何持續時間                                                      |
|                           | 任何臨床上顯著的治療相關等級 $\geq 3$ 非血液性實驗室異常                                                                                                    | 持續 $>7$ 天<br>或需要醫療干預以治療患者<br>或異常導致住院                        |
|                           | 任何3級研究藥物相關AE                                                                                                                         | 儘管最佳支持照護，持續 $>3$ 天(皮疹&腹瀉 $>5$ 天)。(無論持續時間為何，3級疲勞將不會被歸類為DLT)。 |
|                           | 任何4級研究藥物相關AE                                                                                                                         | 任何持續時間                                                      |
|                           | 導致研究藥物保持的任何研究藥物相關毒性                                                                                                                  | 持續 $>2$ 週                                                   |

【0112】 此外， $\geq 3$ 級貧血、血小板減少症、疲勞、噁心及嘔吐以及高血鉀症/低血鉀症、高血鈉症/低血鈉症及高血壓/低血壓之發生率被認為是特殊關注的AE (AESI)及將分別分析其發生率。

【0113】 替換因DLT以外的任何原因而中斷研究的患者及在I期時期的第一個治療週期(28天)期間已接受<21天或錯過CFG920及普賴松或阿富色替之計劃劑量>25%的患者。

【0114】 基於在C1D1及C1D15之不同時間點獲得的CFG920及阿富色替之血漿濃度及在後續週期第1天的給藥前測量來評估CFG920及普賴松+阿富色替治療之PK。藉由在指定時間點定期測量某些腎上腺激素、睪固酮及血液磷酸化糖原合成酶激酶3 $\beta$  (pGSK3 $\beta$ )濃度來評估CFG920及普賴松+阿富色替之PD。

【0115】 MTD定義為在CFG920及普賴松+阿富色替之組合療法的第一個週期中 $\leq 33\%$ 的患者經歷DLT之最高組合藥物劑量。藉由SRC審查後，已經治療6名患者及 $\leq 33\%$ 的患者經歷DLT的最高組合劑量進入II期群組作為RP2D。

【0116】 如目標及終點部分中所描述，在I期中評估CFG920及普賴松+阿富色替之組合療法在mCRPC患者中之初步效力。

【0117】 II期：一旦已確立CFG920及普賴松+阿富色替之RP2D，由已進展或不耐受任何抗雄激素(諸如阿比特龍、恩雜魯胺、阿帕魯胺、或後來批准的任何其他AR拮抗劑)之兩種先前標準治療或以上抗雄激素治療中之一者加上選自多烯紫杉醇或卡巴他賽之化學療法中之一者的患有PTEN缺失的50名mCRPC患者組成之群組入選II期以評估CFG920及普賴松+阿富色替(在RP2D下)及阿富色替150 mg QD單藥療法之初步效力及安全性。將入選患者以1:1比隨機分為兩個治療組CFG920及普賴松BID +阿富色替QD及阿富色替單藥療法。CFG920及普賴松+阿富色替及阿富色替單藥療法之初步效力藉由測量放射學無疾病進展存活期(rPFS)、總反應率

(ORR)、反應之持續時間(DOR)、疾病控制率(DCR)、總存活期(OS)、根據前列腺癌工作組3 (PCWG3)之前列腺特異性抗原(PSA)監測及放射影像學腫瘤評估(基於PCWG3之骨病變及基於第1.1版實體腫瘤反應評估標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1) [RECIST 1.1]之其他病變)來評估。

**【0118】** 在整個研究期間，在mCRPC患者中密切監測組合療法及單藥療法之安全性及耐受性。

#### **患者數量：**

**【0119】** I期：若4個上調的劑量遞增群組及2個下調的群組最多需要入選至多6名患者/每個群組(RP2D或MTD決策需要6名患者)，則該研究可在I期中入選最多24名患者。若探索更大劑量程度，則入選患者的數量可超過該數量。除了因DLT而中斷的患者外，額外患者可入選以替換退出者。

**【0120】** II期：在II期部分中，入選50名患者且以1:1比隨機分為2個治療組，每組25名患者，以評估利用CFG920及普賴松+阿富色替之組合療法及阿富色替單藥療法對mCRPC患者之初步效力；隨機分組藉由先前化學療法進行分層(是/否)。不允許在II期部分中替換。

#### **治療組及持續時間：**

**【0121】** 研究治療以每個週期28天的DLT觀測投與。CFG920係以25 mg及/或100 mg膠囊經口投與。阿富色替係以50 mg及/或75mg錠劑經口投與。普賴松係以5 mg錠劑經口投與。CFG920及普賴松係BID投與，除了I期第1週期第1天僅投與每種藥物之一次早晨劑量外。阿富色替係QD投與(在與早晨CFG920劑量相同的時間，用於CFG920及普賴松+ 阿富色

替治療)。

**【0122】** 患者依標記的投與說明繼續接受促黃體生成激素釋放激素(LHRH)促效劑或拮抗劑。密切監視腎上腺機能不全及醛固酮過量相關實驗室測試及AESI，及研究者基於臨床實驗室測試結果應用必要的臨床管理。

#### 研究持續時間：

**【0123】** 當所有患者均已完成至少6個月的治療、進展、退出研究(由於諸如ICF退出、研究者決定或不順服之原因)或因任何原因死亡時，進行主要資料分析及報告。II期研究的結束定義為II期研究中至少有90%的患者已進展、退出研究(由於諸如ICF退出、研究者決定或不順服之原因)或因任何原因死亡之時。

#### 研究群體：

**【0124】** 研究患者係選自年齡 $\geq 18$ 歲的男性，具有已記錄的前列腺腺癌之組織學或細胞學證據(不包括神經內分泌分化或小細胞組織學)。在入選研究之前，患者必須具有基於「美國前列腺癌泌尿學協會指導(Guidelines of American Urological Association for Prostate Cancer)」之轉移性疾病之放射影像學證據。  
(<https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-guideline>)且能夠提供腫瘤活檢樣本以用於PTEN免疫組織化學(IHC)染色。有效PTEN IHC結果必須在篩選就診的2個月內採集且藉由中央實驗室測試予以證實(PTEN IHC結果「無效」或「失敗」的參與者不允許入選)。患者必須患有基於PCWG3標準的進行性疾病。PCWG3標準包括1) 僅基於總PSA升高而進展的患者應已具有至少1週時間間隔的連續3次情況

之一序列升高值(若第三次測量不大於第二次測量，則第四次測量必須採用間隔至少一週且必須大於第二次測量)且應具有2.0 ng/mL最低進入濃度；2)依RECIST 1.1記錄疾病進展的患者有資格獨立於PSA；3)根據PCWG3的僅骨骼進展的患者(亦即，骨掃描顯示出現 $\geq 2$ 個新病變)。患者必須已具有先前PSA反應，然後有文件證明基於先前激素治療之PSA進展。患者必須具有去勢睪固酮濃度( $< 50$  ng/dL或 $1.7$  nmol/L)。在入選研究之前，患者必須已經歷雄激素剝奪療法(ADT)(諸如睪丸切除術)或已接受LHRH促效劑或拮抗劑至少3個月。接受LHRH促效劑/拮抗劑的患者必須在研究持續時間維持此等藥劑。患者必須具有 $\leq 1$ 之美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group) (ECOG)體能狀態。入選前28天內，患者必須經當地實驗室確認具有足夠的造血功能，如藉由以下證實：絕對嗜中性細胞計數 $\geq 1,500/\mu\text{L}$ ，血小板計數 $\geq 75,000/\mu\text{L}$ ，血紅蛋白 $\geq 9$  g/dL。入選前28天內總血清膽紅素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (在具有已知吉伯特氏症候群(Gilbert's syndrome)的患者中，總膽紅素 $\leq 3 \times \text{ULN}$ 且直接膽紅素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ )。天冬胺酸轉胺酶及丙胺酸轉胺酶 $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ ，必須在入選前28天內具有 $\leq 5 \times \text{ULN}$ 之AST及ALT的具有肝臟腫瘤累及的患者除外。入選前28天內，患者必須具有如藉由血清肌酸酐 $\leq 1.5 \times$  參考實驗室之ULN或肌酸酐清除率 $\geq 50$  mL/min所證實的足夠腎功能(自Cockcroft-Gault公式或24小時尿液採集計算得)。入選前28天內血清鉀 $\geq 3.5$  mmol/L且 $< \text{ULN}$ 。空腹血漿葡萄糖[空腹定義為至少8小時無熱量攝入]：對於彼等先前沒有診斷出2型糖尿病的患者， $\leq 126$  mg/dL或 $\leq 7.0$  mmol/L；對於彼等先前診斷出2型糖尿病、糖基化血紅蛋白(HbA1C) $\leq 8.0\%$ 的患者， $\leq 167$  mg/dL或 $\leq 9.3$  mmol/L。

【0125】 對於I期，患者必須在接受任何抗雄激素(諸如阿比特龍、恩雜魯胺、阿帕魯胺，或在後來批准的任何其他AR拮抗劑)之兩種先前治療(在一些情況下至少一種先前治療)或以上抗雄激素治療中之一者加上選自多西紫杉醇或卡巴他賽之化學療法中之一者後患有已進展或不耐受的mCRPC。患者在其篩選就診前必須具有至少3週的任何抗雄激素之治療及/或完成至少4個週期的多烯紫杉醇或卡巴他賽治療。

【0126】 對於II期，患者必須在僅接受任何抗雄激素(諸如阿比特龍、恩雜魯胺、阿帕魯胺，或在後來批准的任何其他AR拮抗劑)之2種先前治療或以上抗雄激素治療中之一者加上選自多西紫杉醇或卡巴他賽之化學療法中之一者後患有進展或不耐受的mCRPC。患者在其篩選就診前必須具有至少3週的任何抗雄激素之治療及/或完成至少4個週期的多烯紫杉醇或卡巴他賽治療。由於該組合療法係靶向mCRPC之第三線療法，因此僅允許2種先前治療。

【0127】 若患者在研究治療前28天內已經歷大手術或若患者已用下列任何者治療，則排除該患者：入選前6週內第二線ADT(包括(但不限於)酮康唑(ketoconazole)及胺基格魯米特(glutethimide))；入選3個月內西普魯塞-T (sipuleucel-T) (Provenge<sup>®</sup>)治療；入選前6週內抗雄激素劑，諸如氟他胺(flutamide) (EULEXIN<sup>®</sup>)、比卡魯胺(bicalutamide) (CASODEX<sup>®</sup>)或尼魯米特(nilutamide) (NILANDRON<sup>®</sup>)；入選3個月內5- $\alpha$ 還原酶抑制劑，諸如菲那雄胺(finasteride) (PROSCAR<sup>®</sup>、PROPECIA<sup>®</sup>)或度他雄胺(dutasteride) (AVODART<sup>®</sup>)；入選前3個月內鐳Ra 223二氯化物(XOFIGO<sup>®</sup>)或來昔決南(lexidronam)鈔Sm153 (QUADRAMET<sup>®</sup>)；皮質類固醇或另一免疫抑制劑，除每天使用多至10 mg普賴松(或等效物)或低劑

量類固醇以控制噁心及嘔吐、使用局部類固醇或使用吸入類固醇之外；耗鉀型利尿劑；已接受除指定用於治療前列腺癌者外的任何研究藥劑在該藥劑的5個半衰期內的患者；若不知該藥劑之半衰期，則患者必須在入選前4週停用研究性療法(應以二者中較短者為較佳)；在研究入選4週內已針對靶病變接受姑息性及其他放射療法的患者；具有前列腺癌之症狀性或已知中樞神經系統轉移的患者或處在高脊髓壓迫風險的患者；具有下丘腦、垂體或腎上腺功能不全病史的患者；研究入選時需要胰島素的患有糖尿病的患者；當前臨床上顯著或當前需要主動干預的另一原發性惡性病史；研究入選前28天期間至多3次測量且間隔至少5分鐘後，未被充分控制的高血壓(例如收縮壓 $\geq 160$  mmHg或舒張壓 $\geq 95$  mmHg)或低血壓(例如收縮壓 $\leq 80$  mmHg或舒張壓 $\leq 50$  mmHg)；具有活性心臟疾病或心臟功能障礙病史(包括下列任一者)的患者：a.研究入選前6個月內嚴重或不穩定型心絞痛或急性冠狀動脈症候群或中風，b.症狀性心包膜炎，c.研究入選前6個月內記錄的心肌梗塞或動脈血栓事件，d.記錄的充血性心臟衰竭病史(紐約衛生協會功能分類III至IV(New York Health Association functional classification III to IV))，e.記錄的心肌病史，f.入選前28天內藉由多次門控採集掃描(gated acquisition scan)或超音波心電圖確定的已知左心室射出分率 $< 50\%$ ，g.臨床上顯著心臟心律不整史，如藉由研究者確定；篩選心電圖(ECG)時經Fridericia校正之QT (QTcF)時間間隔為 $> 450$  ms(使用QTcF公式)的患者，其具有短/長QT症候群或QT延長/多型性心室性心律不整(Torsades de Pointes)病史；具有在入選前10天內需要全身性療法的活性感染(病毒、細菌或真菌)史(包括但不限於結核病)的患者；具有活性人類免疫缺陷病毒(HIV)、B型肝炎或C型肝炎感染的患者；當前正在接受已知

為同功酶CYP1A(包括但不限於： $\alpha$ -萘黃酮(Naphthoflavone)、呋喃茶鹼(Furafylline)、奧美拉唑(Omeprazole)、蘭索拉唑(Lansoprazole))及同功酶CYP3A(包括但不限於：伊曲康唑(Itraconazole)、酮康唑、阿扎木林(Azamulin)、醋竹桃黴素(Troleandomycin)、維拉帕米(Verapamil)、利福平(Rifampicin))之中度或強力抑制劑或誘導劑的藥物之治療的患者。患者必須在研究入選前至少2週停用中度或強力誘導劑且必須在研究入選前至少1週停用中度或強力抑制劑。應停用螺內酯、強力膽鹽輸出泵(BSEP；Strong bile salt export pump)抑制劑、葡萄柚汁、草藥(諸如聖約翰草(St. John's wort)、卡瓦(Kava)、麻黃、銀杏果(ginkgo biloba)、去氫表雄固酮、育亨賓(yohimbe)、沙巴棕(saw palmetto)及人參)；在整個研究過程中及停止治療後16週內不願意使用保險套的性活躍男性。男性患者不得在該期間生孩子。經輸精管切除術之男性以及在與男性配偶性交期間亦需要使用保險套以防止藥物經由精液傳遞；患有任何其他醫學病狀、精神病性病狀或社會病狀(包括藥物濫用)的患者在研究者的觀點中將排除參與該研究；在過去的3個月中具有在研究者的觀點中可影響患者參與試驗的上消化道出血史或不可控的消化性疾病史的患者；先前已接受AKT或PI3激酶途徑或mTOR抑制劑的患者。

### 統計方法：

**【0128】** 該研究的I期部分沒有進行假設測試。因此，統計分析之方法係描述性的。對於該研究之II期部分，進行以下主要分析：

**【0129】** 使用Kaplan-Meier方法來估計中值rPFS且分別為組合治療組及阿富色替單藥治療組提供單側90%布魯克梅耶-克勞利(Brookmeyer-Crowley)可信度區間(CI)。中值rPFS $\geq$ 5.5個月且相關1側90% CI極限 $>$ 3.5

個月被認為係臨床上有意義之改善。對於治療組間的比較，沒有進行統計假設測試。出於探索目的，應用Cox比例風險回歸模型以分析2個治療組的rPFS，其中治療及先前化學療法(是/否)為自變數。

### 安全性評估

【0130】 安全性評估包括AE (包括DLT)、實驗室參數、生命體徵(脈搏、血壓、呼吸速率及體溫)、身高和體重、身體檢查和心電圖。

### 效力評估

【0131】 基於以下標準確定組合療法(I期及II期)及阿富色替單藥療法(僅II期)之治療效力： 放射學無疾病進展存活期；總體客觀反應率(僅II期)；總存活期(僅II期)；反應之持續時間；疾病控制率(僅II期)；在預指定時間點採集的PSA濃度；PSA反應及到PSA進展的時間；及在預指定時間點的放射影像學腫瘤評估。

【0132】 基於靶向病變及非靶向病變之反應評估，遵循RECIST 1.1及PCWG3中之說明，將抗腫瘤活性分為完全反應(CR)、部分反應(PR)、進行性疾病(P.D.)及穩定疾病(S.D.)。針對靶向病變之反應之定義係：

- 完全反應(CR)：所有靶病變消失。任何病理性淋巴結(無論是靶標還是非靶標)的短軸均必須減小至<10 mm。
- 部分反應(PR)：以基線總和直徑作為參考，靶病變之直徑總和減少至少30%。
- 進行性疾病(P.D.)：以研究時的最小總和(若基線總和在研究時為最小，則包括該基線總和)作為參考，靶病變之直徑總和增加至少20%。除了20%之相對增加外，總和亦必須展現至少5 mm之絕對增加。(備註：一或多個新病變之出現亦被視作進展)。

- 穩定疾病(S.D.)：以研究時的最小總和直徑作為參考，既沒有足夠的縮小來稱作PR也沒有足夠的增加來稱作PD。

【0133】 根據RECIST 1.1 (附錄6)及/或PCWG3標準，測量放射學無疾病進展存活期(rPFS)作為自療法開始直至疾病進展或由於任何原因所致之死亡(以先發生者為準)的時間。測量總存活期(OS)作為自療法開始直至由於任何原因所致之死亡的時間。客觀反應率(ORR)係達成經確認CR或PR之最佳總體反應(BOR)的患者的比例。疾病控制率(DCR)係達成經確認CR、PR或SD之BOR的患者的比例。總體反應之持續時間係自首次確定反應(CR或PR)之日至客觀記錄復發或進行性疾病的第一日的時間。

【0134】 藉由獲得最短1週時間間隔的一序列值來確定與PSA相關之效力。PSA反應定義為PSA自基線降低 $\geq 50\%$ 且可藉由隨後的兩次PSA評估(最短3週時間間隔)來確認。繼發性PSA反應定義為PSA自基線至研究治療後 $\geq 12$ 週降低 $\geq 30\%$ 且可在4週後藉由再檢查來確認。

### 劑量之選擇及時序

【0135】 在第1週期第1天投與單劑量之CFG920及普賴松。在第1週期第2天(採集24小時PK樣本後)開始且在該研究之每個治療週期中，經口給與BID CFG920，其中每次給藥之間間隔約12小時。普賴松係與CFG920同時投與，經口給與，BID。阿富色替係每天一次與CFG920之早晨劑量同時投與。

【0136】 膠囊係整體與200 mL水一起攝入且不應咀嚼或打開。CFG920之劑量係在餐前至少1小時或餐後2小時在空腹狀態下投與。若患者嘔吐，則在下一計劃劑量之前不允許再給藥。

【0137】 在I期的第1週期第13天，現場工作人員聯繫患者以提醒其以下事項：BID給藥時程應保持儘可能接近12小時的給藥時程；在第1週

期第14天及第15天，其應在CFG920投與時間附近維持一段足夠時間之禁食；及其需在第1週期第15天早晨的適宜時間向現場報告，以便可抽取給藥前樣本且在當天的計劃時間投與早晨劑量。記錄以下天數之給藥日期及時間：第1週期第1天，第1週期第2天(早晨劑量)，第1週期第14天(早晨及晚上劑量)，第1週期第15天(早晨及晚上劑量)，及第1週期第16天(早晨劑量)。對於其他BID給藥天數，若在第一劑量之後12小時( $\pm 2$ 小時)未服用第二劑量，則跳過該第二劑量。記錄第1週期第1天與第1週期第15天間的任何錯過或跳過劑量。亦記錄第1週期第1天及第1週期第15天早晨劑量之患者在劑量投與前最近一次攝入食物的日期及時間以及患者在劑量投與後下一次攝入食物的日期及時間。

### 警告及注意事項

【0138】 基於動物研究結果，針對阿比特龍(對經投與CFG920及阿富色替之患者之潛在毒性)報告的初步臨床安全性資料及臨床資料分別概述於下文。在CFG920及阿富色替之臨床評估期間，監測患者之AE及實驗室測試結果變化以確保其安全性。

【0139】 患者就CFG920而言之潛在毒性包括：血液學毒性；高血糖症；肝臟效應；皮質固醇減少及相關效應；生殖器官變化；及臨床實驗室變化。患者就阿富色替而言之潛在毒性包括：胃腸道毒性；內分泌/代謝毒性；肝毒性；皮膚毒性；及甲狀腺毒性。

### 合併療法

【0140】 患者必須在入選前已經歷睪丸切除術或已接受LHRH促效劑/拮抗劑至少3個月。接受LHRH促效劑/拮抗劑的患者必須在研究持續時間維持此等藥劑。

【0141】 一般而言，在研究期間允許使用任何合併藥物/療法，包括

被認為對患者之照護有必要的非處方(over-the-counter)藥物且適當地捕捉在電子病例報告表(eCRF)中。

**【0142】** 已接受抗雄激素劑(諸如氟他胺(EULEXIN®)、比卡魯胺(CASODEX®)或尼魯米特(NILANDRON®))>3個月的患者須要在入選前停止治療6週且證實在退出後PSA持續升高。接受抗雄激素劑≤3個月的患者須要停藥2週。

**【0143】** 已接受鐳<sup>223</sup>二氯化物(XOFIGO®)的患者須要在入選前停止療法7週或已接受來昔決南鈆<sup>153</sup> (QUADRAMET®)的患者須要在研究入選前停止療法至少2週。

**【0144】** 當前正在接受已知為同功酶CYP1A (包括但不限於：α-萘黃酮、呋喃茶鹼、奧美拉唑、蘭索拉唑)及同功酶CYP3A(包括但不限於：伊曲康唑、酮康唑、阿扎木林、醋竹桃黴素、維拉帕米、利福平)之中度或強力抑制劑或誘導劑的藥物之治療的患者。在開始治療之前，此等藥物必須已停用強力誘導劑至少2週且必須已停用強力抑制劑至少1週。

**【0145】** 若在入選前劑量及腎功能已穩定至少12週且在研究藥物治療前至少4週內沒有相關≥2級副作用，則允許合併使用雙膦酸鹽及其他骨支持劑。

**【0146】** 微纖維酸類(fibrates)及HMG-CoA還原酶抑制劑之合併療法與表現為橫紋肌溶解、肌酸磷酸激酶(CPK)濃度及肌紅蛋白尿顯著增加、急性腎衰竭及有時死亡之罕見但嚴重之骨骼肌毒性風險增加相關聯。應基於個別患者之高血脂症之心血管及/或胰臟併發症風險來確定其使用該療法之風險與效益。

**【0147】** 在入選前1週及治療期間，不允許使用葡萄柚、塞維利亞柑橘(Seville oranges)及其產品(果汁等)。

劑量調整

【0148】 下表提供CFG920及阿富色替之劑量調整之指導。

表5A. I期第1週期血小板減少症之劑量調整指導

| 毒性  | 級別或值                                   | 劑量調整建議                                                                                                                     |                   |
|-----|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|     |                                        | CFG920                                                                                                                     | 阿富色替              |
| 血小板 | 1級<br><LLN - 75,000/mm <sup>3</sup>    | - 改變BID每日劑量為BID D1-5，Q7D(自週一至週五服用CFG920 75mg且停止週六及周日給藥-每週服用4天)<br><br>- 一旦血小板計數回至基線或> 75,000/mm <sup>3</sup> ，就再次恢復BID每日劑量 | 無                 |
|     | 2級<br><75,000 - 50,000/mm <sup>3</sup> | 保持治療直至毒性降低至基線或> 75,000/mm <sup>3</sup>                                                                                     | 無                 |
|     | 3級<br><50,000 - 25,000/mm <sup>3</sup> | 保持治療直至毒性降低至基線或> 75,000/mm <sup>3</sup>                                                                                     | 保持治療直至毒性降低至1級或更低。 |
|     | 4級<br><25,000/mm <sup>3</sup>          | 讓患者退出研究。                                                                                                                   | 讓患者退出研究。          |

表5B. 研究之I期(第2週期及以後)及II期之劑量調整指導

| 毒性                         | 級別或值                                          | 劑量調整建議                                                                                                                        |                                                                     |
|----------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                            |                                               | CFG920                                                                                                                        | 阿富色替                                                                |
| 血小板                        | 1級<br><LLN - 75,000/mm <sup>3</sup>           | - 改變BID每日劑量為<br>BID D1-5，Q7D(自週一至週五服用CFG920 75mg且停止週六及周日給藥-每週服用4天)<br><br>- 一旦血小板計數回至基線或>75,000/mm <sup>3</sup> ，就再次恢復BID每日劑量 | 無                                                                   |
| 毒性                         | 級別或值                                          | 劑量調整建議                                                                                                                        |                                                                     |
|                            |                                               | CFG920                                                                                                                        | 阿富色替                                                                |
|                            | 2級<br><75,000 - 50,000/mm <sup>3</sup>        | 保持治療直至毒性消除為基線或>75,000/mm <sup>3</sup>                                                                                         | 無                                                                   |
|                            | 3級<br><50,000 - 25,000/mm <sup>3</sup>        | - 保持治療直至毒性消除為基線或>75,000/mm <sup>3</sup><br><br>- 將劑量減少25 mg                                                                   | - 保持治療直至毒性消除為1級或更低。<br><br>- 將劑量減少25 mg                             |
|                            | 4級<br><25,000/mm <sup>3</sup>                 | 讓患者退出研究。                                                                                                                      | 讓患者退出研究。                                                            |
| ANC                        | ≥ 500/mm <sup>3</sup> 至< 1500/mm <sup>3</sup> | 無                                                                                                                             | 無                                                                   |
|                            | < 500/mm <sup>3</sup>                         | - 保持治療直至ANC為≥ 1500/mm <sup>3</sup> 。若保持治療則建議在1週內重複ANC。考慮將劑量減少25 mg。                                                           | - 保持治療直至ANC為≥ 1500/mm <sup>3</sup> 。若保持治療則建議在1週內重複ANC。考慮將劑量減少25 mg。 |
| 發熱性嗜中性球減少症(38.5℃持續48小時或更長) |                                               | 若< 5天消除，則考慮將劑量減少25 mg。                                                                                                        | 若< 5天消除，則考慮將劑量減少25 mg。                                              |

|                                    |                                             |                                                              |                                                              |
|------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 周邊感覺神經病變                           | 1級                                          | 無                                                            | 無                                                            |
|                                    | 2級                                          | 無                                                            | 無                                                            |
|                                    | 3級                                          | 無                                                            | 無                                                            |
|                                    | 4級                                          | 讓患者退出研究。                                                     | 讓患者退出研究。                                                     |
| 高血糖症                               | 1至2級                                        | 無                                                            | 無                                                            |
|                                    | 3級                                          | 保持治療。<br>若<14天消除為1級，則將劑量減少25 mg。                             | 保持治療。<br>若<14天消除為1級，則將劑量減少25 mg。                             |
| 毒性                                 | 級別或值                                        | 劑量調整建議                                                       |                                                              |
|                                    |                                             | CFG920                                                       | 阿富色替                                                         |
|                                    | 4級或酮酸中毒                                     | 讓患者退出研究。                                                     | 讓患者退出研究。                                                     |
| 過敏性反應<br>(急性過敏反應)                  | 嚴重反應定義為需要治療之低血壓、需要支氣管擴張劑之呼吸困難、血管性水腫或廣泛性蕁麻疹。 | 除非CFG920是患者服用的唯一研究藥物，否則沒有其他藥物。在該情況下，立即中斷治療且不要再攻毒。            | 除非阿富色替是患者服用的唯一研究藥物，否則沒有其他藥物。在該情況下，立即中斷治療且不要再攻毒。              |
| 傳導病症                               | 1級及2級                                       | 無                                                            | 無                                                            |
|                                    | ≥ 3級                                        | 無                                                            | 無                                                            |
| 除皮疹外，其他 ≥3級非血液學毒性<br>(參考第6.4.1.2節) | ≥ 3級                                        | 保持治療。若在< 14天內消除為基線，則考慮將劑量減少25 mg。若沒有復發或新毒性，則考慮在下一週期中再遞增至全劑量。 | 保持治療。若在< 14天內消除為基線，則考慮將劑量減少25 mg。若沒有復發或新毒性，則考慮在下一週期中再遞增至全劑量。 |

表6A I期部分之計劃的研究評估之時間表

| 程序                                        | 篩選                        | 第1週期           |                |             |                      |                       |                       | 後續週期                 |                                    |                   | 治療結束時 <sup>m</sup>                                     | 安 全 性<br>隨訪                                        |
|-------------------------------------------|---------------------------|----------------|----------------|-------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                           | 天 數<br>(-28<br>天至-1<br>天) | 第<br>1<br>天    | 第<br>2<br>天    | 第<br>4<br>天 | 第8<br>天<br>(±1<br>天) | 第15<br>天<br>(±3<br>天) | 第22<br>天<br>(±3<br>天) | 第1<br>天<br>(±1<br>天) | 第15<br>天 <sup>l</sup><br>(±3<br>天) | 第28<br>天(±<br>7天) | 在 研 究<br>治 療 之<br>最 後 一<br>次 給 藥<br>的15天<br>(±3天)<br>內 | 在 研 究<br>治 療 之<br>最 後 一<br>次 給 藥<br>的30天<br>(±3天)內 |
| 知 情 同 意<br>書 <sup>a</sup>                 | X                         |                |                |             |                      |                       |                       |                      |                                    |                   |                                                        |                                                    |
| 醫學病史 <sup>b</sup>                         | X                         |                |                |             |                      |                       |                       |                      |                                    |                   |                                                        |                                                    |
| 納 入/排 除<br>標 準                            | X                         |                |                |             |                      |                       |                       |                      |                                    |                   |                                                        |                                                    |
| 身體檢查                                      | X                         | X <sup>n</sup> |                |             |                      |                       |                       | X <sup>n</sup>       |                                    |                   | X                                                      |                                                    |
| 生命體徵 <sup>c</sup>                         | X                         | X <sup>r</sup> |                | X           | X                    | X                     | X                     | X                    | X                                  |                   | X                                                      |                                                    |
| ECOG體<br>能狀態                              | X                         | X              |                |             |                      |                       |                       | X                    |                                    |                   | X                                                      |                                                    |
| 身 高/體 重<br><sup>q</sup>                   | X                         |                |                |             |                      |                       |                       | X <sup>q</sup>       |                                    |                   |                                                        |                                                    |
| 12導 聯<br>ECG <sup>d</sup>                 | X                         | X <sup>r</sup> |                | X           |                      | X                     |                       |                      |                                    |                   | X                                                      |                                                    |
| 完 整 血 液<br>計數 <sup>e</sup>                | X                         | X <sup>r</sup> |                |             | X                    | X                     | X                     | X                    | X <sup>l</sup>                     |                   | X                                                      |                                                    |
| 血清化學 <sup>f</sup>                         | X                         | X <sup>r</sup> |                |             | X                    | X                     | X                     | X                    | X <sup>l</sup>                     |                   | X                                                      |                                                    |
| PSA                                       | X                         |                |                |             |                      |                       |                       | X                    |                                    |                   | X                                                      |                                                    |
| 血 清 學(B<br>型及C型肝<br>炎 、<br>HIV 、 結<br>核病) | X                         |                |                |             |                      |                       |                       |                      |                                    |                   |                                                        |                                                    |
| 尿液分析 <sup>g</sup>                         | X                         |                |                |             |                      |                       |                       |                      |                                    |                   |                                                        |                                                    |
| 藥 物 動 力<br>學 <sup>h</sup>                 |                           | X              | X <sup>o</sup> |             |                      | X                     |                       | X <sup>o</sup>       |                                    |                   |                                                        |                                                    |
| 藥 效 動 力<br>學 <sup>i</sup>                 |                           | X <sup>o</sup> |                |             | X <sup>o</sup>       | X <sup>o</sup>        | X <sup>o</sup>        | X <sup>o</sup>       |                                    |                   |                                                        |                                                    |
| 腫瘤評估 <sup>j</sup>                         | X                         |                |                |             |                      |                       |                       |                      |                                    | X <sup>p</sup>    | X <sup>p</sup>                                         |                                                    |
| 合併用藥                                      | X                         | X              | X              | X           | X                    | X                     | X                     | X                    | X                                  | X                 | X                                                      | X                                                  |
| CFG920及<br>普 賴 松 之<br>投與 <sup>k</sup>     |                           | X              | 連續BID給與        |             |                      |                       |                       |                      |                                    |                   |                                                        |                                                    |
| 阿 富 色 替<br>之投與 <sup>k</sup>               |                           | X              | 連續QD給與         |             |                      |                       |                       |                      |                                    |                   |                                                        |                                                    |

| 程序                                                       | 篩選                        | 第1週期        |                  |             |                      |                       |                       | 後續週期                 |                                    |                   | 治療結束時 <sup>m</sup>                                     | 安 全 性<br>隨訪                                        |
|----------------------------------------------------------|---------------------------|-------------|------------------|-------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                          | 天 數<br>(-28<br>天至-1<br>天) | 第<br>1<br>天 | 第<br>2<br>天      | 第<br>4<br>天 | 第8<br>天<br>(±1<br>天) | 第15<br>天<br>(±3<br>天) | 第22<br>天<br>(±3<br>天) | 第1<br>天<br>(±1<br>天) | 第15<br>天 <sup>l</sup><br>(±3<br>天) | 第28<br>天(±<br>7天) | 在 研 究<br>治 療 之<br>最 後 一<br>次 給 藥<br>的15天<br>(±3天)<br>內 | 在 研 究<br>治 療 之<br>最 後 一<br>次 給 藥<br>的30天<br>(±3天)內 |
| 施 與<br>CFG920及<br>普賴松                                    |                           |             | X                | X           | X                    | X                     | X                     | X                    | X                                  |                   |                                                        |                                                    |
| 施 與 阿 富<br>色替                                            |                           |             | X                | X           | X                    | X                     | X                     | X                    | X                                  |                   |                                                        |                                                    |
| 收 集 使 用<br>的 及 未 使<br>用 的 藥 物<br>容 器 且 進<br>行 問 責 檢<br>查 |                           |             |                  | X           | X                    | X                     | X                     | X                    | X                                  |                   | X                                                      |                                                    |
| 自 從 中 斷<br>研 究 治 療<br>以 來 的 抗<br>腫 瘤 療 法                 |                           |             |                  |             |                      |                       |                       |                      |                                    |                   | X                                                      | X                                                  |
| PTEN IHC<br>染色                                           | X                         |             |                  |             |                      |                       |                       |                      |                                    |                   |                                                        |                                                    |
| 不 良 事 件<br>報 告                                           | X                         | X           | ←-----<br>-----→ |             |                      |                       |                       |                      |                                    |                   |                                                        |                                                    |

縮寫：ALT=丙胺酸轉胺酶，AST=天冬胺酸轉胺酶，BID=每天兩次，CRPC=去勢抗性前列腺癌，CXDX=第X週期第X天，CT=電腦斷層掃描，ECG=心電圖，ECOG=美國東岸癌症臨床研究合作組織，EOT=治療結束，HIV=人類免疫缺陷病毒，MRI=磁共振成像，pGSK3 β=磷酸化糖原合成酶激酶3 β，PSA=前列腺特異性抗原，PTEN=磷酸酶及張力蛋白同源物，QD=每天一次。

備註：一個週期=28天。

- a. 獲得知情同意書之前，不應進行研究特定程序。
- b. 醫學病史應與當前研究相關且包括初始診斷時的格里森(Gleason)

評分、癌症之診斷及程度、前列腺癌病史、併發性疾病及先前藥物/治療(諸如以往的CRPC治療、以往的放射療法或過去的手術)。

c. 研究期間將採集生命體徵(脈搏、血壓、呼吸速率、體溫)。將以患者坐下且然後站立1分鐘後來獲得脈搏及血壓。休息至少2分鐘後，應以患者坐下來測量2次血壓記錄。然後患者應站立1分鐘且然後應進行2次血壓測量以監測高血壓或低血壓之發展。

d. 所有ECG將重複執行，間隔5分鐘。若跡線不正常，則需要第三次。

e. 完整血液計數將由白血球計數、血紅蛋白、白血球計數(差異)及血小板計數之測定組成。在劑量限制毒性評估期間將每週評估完整血液計數且在第2週期、第3週期、第4週期每兩週進行評估，然後在剩下的後續週期及EOT就診每月一次進行評估。

f. 血清化學將由鈉、鉀、氯離子、碳酸氫根、血尿素氮、肌酸酐、葡萄糖、ALT、AST、鹼性磷酸酶、總膽紅素、直接膽紅素、鈣、鎂、磷、白蛋白、總蛋白質、尿酸之血清濃度之測定組成。在劑量限制毒性評估期間將每週評估血清化學且在第2週期、第3週期、第4週期每兩週進行評估，然後在剩下的後續週期及EOT就診每月一次進行評估。

g. 尿液分析將由pH及比重之測定；及葡萄糖、酮、蛋白質、膽紅素及血液之檢查棒(dipstick)測定組成。若任何檢查棒測定為2+或更大，則亦應進行尿液之微觀檢查。

h. 用於測量CFG920及阿富色替PK血漿濃度之血液樣本將在C1D1及C1D15 (給藥前、及早晨劑量之後0.5小時、1小時、2小時、4小時、6小時、8小時、12小時及24小時)及在後續週期的第1天(早晨劑量之前)採

集。

備註：在C1D15之12小時樣本應在當天的下一CFG920劑量之前採集，且在C1D1及C1D15之24小時樣本分別應在C1D2及C1D16之早晨CFG920及阿富色替劑量之前採集。**應勸告患者在C1D2及C1D16在其就診研究單位且採集PK樣本之前不應服用其早晨劑量。**

【0149】第1天之給藥前樣本應在給藥前1小時內採集，及第15天之給藥前樣本應在早晨給藥前10分鐘內採集。對於其他時間點，可在意欲在一次給藥後 $\leq 1$ 小時採集的樣本之計劃採樣時間的 $\pm 2$ 分鐘內、意欲在一次給藥後 $> 1$ 及 $\leq 8$ 小時採集的樣本之計劃採樣時間的 $\pm 5$ 分鐘內、及意欲在一次給藥後 $> 8$ 及 $\leq 24$ 小時採集的樣本之計劃採樣時間的 $\pm 30$ 分鐘內獲得樣本。

i. 藥效動力學分析將由總睪固酮、皮質固醇、醛固酮、促腎上腺皮質激素及血漿腎素活性之測定組成。將在第1週期的第1天、第8天及第15天、及第3週期、第8週期及第24個週期的第1天在CFG920及阿富色替之早晨劑量之前(給藥前)1小時內獲得血液樣本。第1天之給藥前樣本應在給藥前1小時內採集，及其他天之給藥前樣本應在早晨給藥前10分鐘內採集。

j. 腫瘤評估應包括所有相關成像程序以識別轉移性疾病之區域，在整個研究中應使用具有相同腫瘤評估規格之相同方法(例如CT、MRI或骨掃描)。

k. 將在C1D13聯繫患者，以提醒其在C1D14及C1D15維持CFG920之約12小時給藥時間間隔及阿富色替之24小時給藥時間間隔，以在CFG920給藥時間附近維持足夠的禁食期間，且記錄在C1D14之自投與劑量之給藥日期及時間。亦將提醒患者在C1D15之正確時間向研究單位報到，以便可

採集給藥前樣本且按時(亦即C1D14之CFG920之晚上劑量之後約12小時)投與CFG920及阿富色替之早晨劑量。

l. 第15天就診及後續週期之評估僅針對第2週期、第3週期、第4週期、第6週期。

m. 將在最後一次給藥後15 ( $\pm 3$ )天進行EOT就診。

n. 靶向身體檢查，集中於前列腺癌或不良事件所涉及的區域(應僅在篩選時進行數位直腸檢查)。

o. 僅槽樣品(亦即在早晨劑量之前)。

p. 將在第2週期、第4週期、第6週期結束時(第 $28 \pm 7$ 天)獲得確定疾病程度之腫瘤評估；及在第6週期之後的每3個治療週期亦均在治療結束時獲得，患者在EOT之28天內已完成腫瘤評估除外。並非由於進行性疾病或由於任何原因所致之死亡而終止研究治療的患者在患者同意下應保持EOT後的腫瘤評估時間表。

q. 身高將僅在該研究之篩選時採集。

r. 在第1天的5天內進行的篩選期間實施的程序亦可用作第1天給藥前評估且無需重複。

表6B II期部分之計劃的研究評估之時間表

| 程序                   | 篩選           | 第1週期           |              |               |               | 後續週期           |                            |                | EOT <sup>j</sup><br>(±3天) | 安全<br>性隨<br>訪          | 總存<br>活期<br>隨訪 |
|----------------------|--------------|----------------|--------------|---------------|---------------|----------------|----------------------------|----------------|---------------------------|------------------------|----------------|
|                      | (第-28天至第-1天) | 第1天            | 第8天<br>(±1天) | 第15天<br>(±3天) | 第22天<br>(±3天) | 第1天<br>(±1天)   | 第15天 <sup>i</sup><br>(±3天) | 第28天<br>(±7天)  | 在研究治療之最後一次給藥的15天(±3天)內    | 在研究治療之最後一次給藥的30天(±3天)內 | EOT後每12週(±7天)  |
| 知情同意書 <sup>a</sup>   | X            |                |              |               |               |                |                            |                |                           |                        |                |
| 醫學病史 <sup>b</sup>    | X            |                |              |               |               |                |                            |                |                           |                        |                |
| 納入/排除標準              | X            |                |              |               |               |                |                            |                |                           |                        |                |
| 身體檢查                 | X            | X <sup>k</sup> |              |               |               | X <sup>k</sup> |                            |                | X                         |                        |                |
| 生命體徵 <sup>c</sup>    | X            | X <sup>n</sup> | X            | X             | X             | X              | X                          |                | X                         |                        |                |
| ECOG體能狀態             | X            | X              |              |               |               | X              |                            |                |                           |                        |                |
| 身高/體重 <sup>m</sup>   | X            |                |              |               |               |                |                            | X <sup>m</sup> |                           |                        |                |
| 12導聯ECG <sup>d</sup> | X            | X <sup>n</sup> |              | X             |               |                |                            |                |                           |                        |                |
| 完整血液計數 <sup>e</sup>  | X            | X <sup>n</sup> | X            | X             | X             | X              | X <sup>i</sup>             |                |                           |                        |                |
| 血清化學 <sup>f</sup>    | X            | X <sup>n</sup> | X            | X             | X             | X              | X <sup>i</sup>             |                |                           |                        |                |
| PSA                  | X            |                |              |               |               | X              |                            |                | X                         |                        |                |
| 血清學(B型及C型肝炎、HIV、結核病) | X            |                |              |               |               |                |                            |                |                           |                        |                |
| 尿液分析 <sup>g</sup>    | X            |                |              |               |               |                |                            |                |                           |                        |                |
| 腫瘤評估 <sup>h</sup>    | X            |                |              |               |               |                |                            | X <sup>l</sup> | X <sup>l</sup>            |                        |                |

| 程序                    | 篩選               | 第1週期 |              |               |               | 後續週期         |                            |               | EOT <sup>j</sup><br>(±3天) | 安全<br>性隨<br>訪          | 總存<br>活期<br>隨訪 |
|-----------------------|------------------|------|--------------|---------------|---------------|--------------|----------------------------|---------------|---------------------------|------------------------|----------------|
|                       | (第-28天至第-1天)     | 第1天  | 第8天<br>(±1天) | 第15天<br>(±3天) | 第22天<br>(±3天) | 第1天<br>(±1天) | 第15天 <sup>i</sup><br>(±3天) | 第28天<br>(±7天) | 在研究治療之最後一次給藥的15天(±3天)內    | 在研究治療之最後一次給藥的30天(±3天)內 | EOT後每12週(±7天)  |
| PTEN IHC 染色           | X                |      |              |               |               |              |                            |               |                           |                        |                |
| 合併用藥                  | X                | X    | X            | X             | X             | X            | X                          | X             | X                         | X                      |                |
| CFG920 及普賴松之投與        |                  | X    | 連續BID給與      |               |               |              |                            |               |                           |                        |                |
| 阿富色替之投與               |                  | X    | 連續QD給與       |               |               |              |                            |               |                           |                        |                |
| 施與CFG920及普賴松          |                  | X    | X            | X             | X             | X            | X                          |               |                           |                        |                |
| 施與阿富色替                |                  | X    | X            | X             | X             | X            | X                          |               |                           |                        |                |
| 收集使用的及未使用的藥物容器且進行問責檢查 |                  |      | X            | X             | X             | X            | X                          |               | X                         |                        |                |
| 自從中斷研究治療以來的抗腫瘤療法      |                  |      |              |               |               |              |                            |               | X                         | X                      |                |
| 存活期聯繫                 |                  |      |              |               |               |              |                            |               |                           |                        | X              |
| 不良事件報告                | ←-----<br>-----→ |      |              |               |               |              |                            |               |                           |                        |                |

縮寫：ALT=丙胺酸轉胺酶，AST=天冬胺酸轉胺酶，BID=每天兩次，CRPC=去勢抗性前列腺癌，CXDX=第X週期第X天，CT=電腦斷層

掃描，ECG=心電圖，ECOG=美國東岸癌症臨床研究合作組織，EOT=治療結束，HIV=人類免疫缺陷病毒，MRI=磁共振成像，PSA=前列腺特異性抗原，PTEN=磷酸酶及張力蛋白同源物，QD=每天一次。

備註：一個週期=28天。

a. 獲得知情同意書之前，不應進行研究特定程序。

b. 醫學病史應與當前研究相關且包括初始診斷時的格里森評分、癌症之診斷及程度、前列腺癌病史、併發性疾病及先前藥物/治療(諸如以往的CRPC治療、以往的放射療法或過去的手術)。

c. 研究期間將採集生命體徵(脈搏、血壓、呼吸速率、體溫)。將以患者坐下且然後站立1分鐘後來獲得脈搏及血壓。休息至少2分鐘後，應以患者坐下來測量2次血壓記錄。然後患者應站立1分鐘且然後應進行2次血壓測量以監測高血壓或低血壓之發展。

d. 所有ECG將重複執行，間隔5分鐘。若跡線不正常，則需要第三次。

e. 完整血液計數將由白血球計數、血紅蛋白、白血球計數差異及血小板計數之測定組成。在劑量限制毒性評估期間將每週評估完整血液計數且在第2週期、第3週期、第4週期每兩週進行評估，然後在剩下的後續週期每月一次進行評估。

f. 血清化學將由鈉、鉀、氯離子、碳酸氫根、血尿素氮、肌酸酐、葡萄糖、ALT、AST、鹼性磷酸酶、總膽紅素、直接膽紅素、鈣、鎂、磷、白蛋白、總蛋白質、尿酸之血清濃度之測定組成。在劑量限制毒性評估期間將每週評估血清化學且在第2週期、第3週期、第4週期每兩週進行評估，然後在剩下的後續週期每月一次進行評估。

g. 尿液分析將由pH及比重之測定；及葡萄糖、酮、蛋白質、膽紅素及血液之檢查棒測定組成。若任何檢查棒測定為2+或更大，則亦應進行尿液之微觀檢查。

h. 腫瘤評估應包括所有相關成像程序以識別轉移性疾病之區域，在整個研究中應使用具有相同腫瘤評估規格之相同方法(例如CT、MRI或骨掃描)。

i. 第15天就診及後續週期之評估僅針對第2週期、第3週期、第4週期。

j. 將在最後一次給藥後15 ( $\pm 3$ )天進行EOT就診。

k. 靶向身體檢查，集中於前列腺癌或不良事件所涉及的區域(應僅在篩選時進行數位直腸檢查)。

l. 將在第2週期、第4週期、第6週期結束時(第28 $\pm$ 7天)獲得確定疾病程度之腫瘤評估；及在第6週期之後的每3個治療週期亦均在治療結束時獲得，患者在EOT之28天內已完成腫瘤評估除外。並非由於進行性疾病或由於任何原因所致之死亡而終止研究治療的患者在患者同意下應保持EOT後的腫瘤評估時間表。

m. 身高將僅在該研究之篩選時採集。

n. 在第1天的5天內進行的篩選期間實施的程序亦可用作第1天給藥前評估且無需重複。

### **實例C：CFG920 + 阿富色替在人類患者中之組合療法之效力及安全性概述**

**【0150】** 實例B中研究之目標之一係評估在群組1中接受CFG920 75 mg + 普賴松5 mg BID + 阿富色替100 mg QD之組合療法劑量的患者。該

患者在接受CFG920 + 普賴松 + 阿富色替治療之組合療法後展現抗癌效力，如藉由前列腺特異性抗原(PSA)所評估。該患者的臨床表現概述於下文以支持本專利申請案。

**【0151】 醫學病史：**此研究涉及一位79歲高加索人，其具有心房顫動、高血壓、酸反流、失眠及青光眼之過去醫學病史；且分別針對於各上述病症用地高辛(Digoxin)、利西普利(Lisinopril)/美托洛爾(Metoprolol)、氫氧化鋁/聚甲矽康(simethicone)、替馬西洋(Temazepam)、替莫洛爾(Timolol)/曲妥普前列素(Travoprost)治療。其在66歲時經診斷患有前列腺癌。在其前列腺癌被診斷後不久就接受根治性前列腺切除術，儘管其接受雄激素剝奪療法(ADT)，但8年後其前列腺癌進展為轉移性去勢抗性前列腺癌(mCRPC) (包括骨轉移)。此後，該患者接受多線抗癌治療，諸如阿比特龍、卡巴他賽、恩雜魯胺、鐳223(Xofigo)、多烯紫杉醇(Taxotere)及德奴單抗(Denosumab) (Xgeva)，但在入選實例B中所描述的研究之前其腫瘤仍進展。

**【0152】 研究治療：**在其滿足所有納入及排除標準後，該患者作為群組1的患者入選該研究之I期階段以接受CFG920 75 mg + 普賴松5 mg BID + 阿富色替100 mg QD之起始組合療法劑量。不幸地，由於操作錯誤，自第57天至第85天(第3週期)，總共28天，該患者接受CFG920 75 mg + 普賴松5mg BID + 阿富色替150 mg QD之較高阿富色替劑量。錯誤經糾正且在第4週期的第1天(第85天後)將劑量恢復至CFG920 75 mg + 普賴松5 mg BID + 阿富色替100 mg QD，概述如下：

- 第1週期 (第1天至第28天)：CFG920 75 mg BID + 阿富色替100 mg QD

- 第2週期(第29天至第56天)：CFG920 75 mg BID + 阿富色替100 mg QD
- 第3週期(第57天至第85天)：CFG920 75 mg BID + 阿富色替150 mg QD
- 第4週期(第86天至第114天)：CFG920 75 mg BID + 阿富色替100 mg QD
- 第5週期(第115天至第118天)：CFG920 75 mg BID + 阿富色替100 mg QD (截止日期為2020年7月23日，第118天)

【0153】 組合療法之抗癌效力：PSA係衡量前列腺癌進展之主要替代標誌物(Scott Williams. Surrogate endpoints in early prostate cancer research. Transl Androl Urol. 2018年6月；7(3): 472 – 482)。在研究期間，根據前列腺癌工作組3 (PCWG3)標準，PSA反應定義為自基線下降 $\geq$  50%(Howard I. Scher、Michael J. Morris、Walter Michael Stadler、Celestia S. Higano、Susan Halabi、Matthew Raymond Smith等人，The Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) consensus for trials in castration-resistant prostate cancer (CRPC). Journal of Clinical Oncology，2015，第33卷，第15期\_增刊)。

【0154】 對於截止日期2020年7月23日，患者之PSA濃度自第2週期第1天(亦即第29天)至第5週期第1天(亦即第115天)自基線PSA濃度降低超過50%，如圖2A中所顯示。顯示於圖2A中之組合療法之抗癌效力主要係藉由CFG920 75 mg + 普賴松5 mg BID + 阿富色替100 mg QD之劑量來達成，因為CFG920 75 mg + 普賴松5 mg BID + 阿富色替150 mg QD治療之較高組合劑量僅在第3週期第1天(亦即第57天)開始，此係在自第2週期的

第1天之初始PSA下降日期(亦即第29天)起4週後。在第3週期第1天至第3週期第28天期間，儘管經CFG920 75 mg + 普賴松5 mg BID + 阿富色替150 mg QD之較高組合劑量治療，但與第1週期及第2週期中之PSA濃度相比，患者PSA濃度並沒有進一步降低，反而略有增加。

另一重要腫瘤進展評估係基於PCWG3之腫瘤影像研究，該研究使用骨掃描、PSA反應及前列腺癌之1.1版實體腫瘤反應評估標準(RECIST) (Lawrence H. Schwartz、Lesley Seymour、Saskia Litière等人 RECIST 1.1 – Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. Eur J Cancer. 2016年7月；62: 138 – 145)。在該研究中，基於RECIST 1.1之腫瘤影像評估係該研究之主要終點。基於RECIST 1.1標準，該患者的腫瘤影像評估經報告為研究治療期間之穩定疾病病狀。患者展現實體PSA反應(<50%之基線濃度)及在CFG920 + 普賴松 + 阿富色替之組合療法之治療下藉由PCWG3標準評估其前列腺癌之穩定病狀超過112天。

**【0155】藥效動力學標誌物：**雄激素被廣泛接受用於調節前列腺癌之增殖、凋亡、血管生成、轉移及分化(Takashi Imamoto、Hiroyoshi Suzuki、Masashi Yano、Koji Kawamura、Naoto Kamiya、Kazuhiro Araki、Akira Komiya、Naoki Nihei、Yukio Naya及Tomohiko Ichikawa. The role of testosterone in the pathogenesis of prostate cancer. International Journal of Urology (2008) 15, 472 – 480)。睪固酮(主要雄激素中之一者)在許多研究中係用於前列腺癌之抗雄激素治療之廣泛使用之藥效動力學標誌物。研究治療下睪固酮濃度之變化顯示於**圖2B**中。結果證實CFG920 + 普賴松 + 阿富色替之組合療法可有效抑制該患者

中睪固酮之產生。該藥效動力學標誌物提供CFG920 75 mg + 普賴松5 mg BID + 阿富色替100 mg QD之組合抗癌療法之有效性之進一步證據，儘管其只是該研究中之起始劑量，但結果顯示該組合及劑量可有效降低該患者中PSA及雄激素二者之濃度。

**【0156】 CFG920同時抑制CYP11B及CYP17A1：**CFG920係CYP11B及CYP17A1二者之雙重酵素抑制劑，其不僅抑制具有抗癌活性之雄激素之產生，而且抑制醛固酮之合成以防止醛固酮過多症。醛固酮過多症係具有多種嚴重臨床症狀之病症，包括高血壓、低血鉀症、疲勞、頭痛、肌肉無力及麻木。**圖2B**之結果展示自基線(研究治療之前)至第3週期第1天，除第2週期第1天(其為與基線中醛固酮濃度相似的醛固酮濃度)外，不同時間點的醛固酮濃度均低於基線濃度。此外，該患者未報告任何不良事件(AE)，像醛固酮過多症之症狀(參見表7)。**圖2B**、**圖2C**及表7之結果提供CFG920具有雙重酵素抑制且在組合療法之治療期間不引起醛固酮過多症之任何臨床症狀之實體證據。

**【0157】 組合療法之安全性：**該患者報告嚴重度等級為1級/輕度的4種AE，如下表7中所顯示。儘管在第3週期期間患者接受較高劑量之阿富色替(150 mg QD)，但在仔細評估AE之天數及研究治療之劑量之後，由於所有4種AE均發生在第1週期中，因此AE發生時間與研究治療劑量之間沒有相關性，而在第3週期中服用150 mg QD之較高劑量之阿富色替。AE與患者服用較高劑量之阿富色替之間存在超過1個月的間隙。此外，儘管第3週期係患者接受150 mg QD之較高劑量之阿富色替的週期，但在此週期中並未報告AE。此外，在該研究中，所有4種報告的AE均為良性且嚴重度為輕度，無任何與組合療法相關之顯著臨床後果。

【0158】 表7. 患者之不良事件(AES)清單

| AE ID | AE 項目  | AE 起始日期    | AE 起始週期-天 | AE 終止日期        | AE 結果 | AE 嚴重度 | 身體系統或器官類別 | 與研究治療相關? |
|-------|--------|------------|-----------|----------------|-------|--------|-----------|----------|
| 1     | 多尿症    | 04/05/2020 | C1D4      | NA             | 尚未恢復  | 1級：輕度  | 腎臟及泌尿病症   | 極可能      |
| 2     | 噁心     | 04/13/2020 | C1D12     | NA             | 尚未恢復  | 1級：輕度  | 胃腸道病症     | 極可能      |
| 3     | 血小板減少症 | 04/13/2020 | C1D12     | 5/14/2020 0:00 | 已恢復   | 1級：輕度  | 血液及淋巴系統病症 | 極可能      |
| 4     | 味覺障礙   | 04/26/2020 | C1D24     | NA             | 尚未恢復  | 1級：輕度  | 神經系統病症    | 極可能      |

熟習此項技術者自前述描述當可明瞭本發明之除了本文所述的彼等之外的各種修改。此類修改亦意欲落在隨附申請專利範圍之範疇內。本申請案中引用的每個參考文獻(包括所有專利、專利申請案及公開案)係以全文引用之方式併入本文中。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種醫藥組合用於製備治療患者之去勢抗性前列腺癌之藥物之用途，其中該組合包含(i) N-{(1S)-2-胺基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩羧醯胺(阿富色替(afuresertib))或其水合物或其醫藥上可接受之鹽或該醫藥上可接受之鹽之水合物，及(ii)1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-咪唑啉-2-酮(CFG 920)或其水合物或其醫藥上可接受之鹽或該醫藥上可接受之鹽之水合物；其中(i)及(ii)製備為一藥物或(i)及(ii)各自獨立製備為個別分開之藥物；

其中該患者係對一或多種治療具抗性，該治療包含阿比特龍(abiraterone)、恩雜魯胺(enzalutamide)、阿帕魯胺(apalutamide)、達洛魯胺(darolutamide)、多烯紫杉醇(docetaxel)及卡巴他賽(cabazitaxel)或其醫藥上可接受之鹽或其組合中之一者或多者；

其中阿富色替或其醫藥上可接受之鹽係以基於游離鹼計75 mg至150 mg之總每日劑量投與該患者；及

其中CFG920或其醫藥上可接受之鹽係以基於游離鹼計50 mg至200 mg之總每日劑量投與該患者。

### 【請求項2】

如請求項1之用途，其中阿富色替係呈結晶鹽酸鹽之形式。

### 【請求項3】

如請求項1之用途，其中CFG920係呈無水游離鹼之形式。

### 【請求項4】

如請求項1至3中任一項之用途，其中阿富色替或其醫藥上可接受之

鹽係以基於游離鹼計75 mg至100 mg之總每日劑量投與該患者。

**【請求項5】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中阿富色替或其醫藥上可接受之鹽係以基於游離鹼計75 mg、100 mg、125 mg或150 mg之總每日劑量投與該患者。

**【請求項6】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中阿富色替或其醫藥上可接受之鹽係每天一次(QD)投與該患者。

**【請求項7】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中CFG920或其醫藥上可接受之鹽係以基於游離鹼計150 mg至200 mg之總每日劑量投與該患者。

**【請求項8】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中CFG920或其醫藥上可接受之鹽係以50 mg、75 mg或100 mg之劑量投與該患者。

**【請求項9】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中CFG920或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次(BID)投與該患者。

**【請求項10】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計50 mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；及基於游離鹼計75 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項11】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計50

mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；及基於游離鹼計100 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項12】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計50 mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；及基於游離鹼計125 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項13】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計75 mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；及基於游離鹼計75 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項14】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計75 mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；及基於游離鹼計100 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項15】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計75 mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；及基於游離鹼計125 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項16】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計100 mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；及基於游離鹼計100 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項17】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計100 mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；及基於游離鹼計125 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項18】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計100 mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；及基於游離鹼計150 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項19】**

如請求項1至3中任一項之用途，其進一步包括投與該患者皮質類固醇。

**【請求項20】**

如請求項19之用途，其中該皮質類固醇為普賴松(prednisone)。

**【請求項21】**

如請求項20之用途，其中該普賴松係以10 mg，BID之總每日劑量投與該患者。

**【請求項22】**

如請求項20之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計50 mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；5 mg/劑量之每天兩次劑量之普賴松；及基於游離鹼計75 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項23】**

如請求項20之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計50 mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；5 mg/劑量之每天兩次劑

量之普賴松；及基於游離鹼計100 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項24】**

如請求項20之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計50 mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；5 mg/劑量之每天兩次劑量之普賴松；及基於游離鹼計125 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項25】**

如請求項20之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計75 mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；5 mg/劑量之每天兩次劑量之普賴松；及基於游離鹼計75 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項26】**

如請求項20之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計75 mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；5 mg/劑量之每天兩次劑量之普賴松；及基於游離鹼計100 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項27】**

如請求項20之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計75 mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；5 mg/劑量之每天兩次劑量之普賴松；及基於游離鹼計125 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項28】**

如請求項20之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計100 mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；5 mg/劑量之每天兩次劑量之普賴松；及基於游離鹼計100 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項29】**

如請求項20之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計100 mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；5 mg/劑量之每天兩次劑量之普賴松；及基於游離鹼計125 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項30】**

如請求項20之用途，其中該患者係投與基於游離鹼計100 mg/劑量之每天兩次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽；5 mg/劑量之每天兩次劑量之普賴松；及基於游離鹼計150 mg/劑量之每天一次劑量之阿富色替或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項31】**

如請求項20之用途，其中該皮質類固醇及CFG920或其醫藥上可接受之鹽係同時投與。

**【請求項32】**

如請求項20之用途，其中該皮質類固醇及CFG920或其醫藥上可接受之鹽係經共調配。

**【請求項33】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中阿富色替或其醫藥上可接受之鹽及CFG920或其醫藥上可接受之鹽係同時投與。

**【請求項34】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中阿富色替或其醫藥上可接受之鹽及CFG920或其醫藥上可接受之鹽係依序投與。

**【請求項35】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中：

(i)阿富色替或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與，及

(ii)CFG920或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與，

其中阿富色替或其醫藥上可接受之鹽係與每日兩次劑量中之一次劑量之CFG920或其醫藥上可接受之鹽同時投與。

**【請求項36】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中阿富色替或其醫藥上可接受之鹽係經調配為進一步包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥上可接受之組合物之部分。

**【請求項37】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中CFG920或其醫藥上可接受之鹽係經調配為進一步包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥上可接受之組合物之部分。

**【請求項38】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中阿富色替或其醫藥上可接受之鹽係經口投與該患者。

**【請求項39】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中CFG920或其醫藥上可接受之鹽係經口投與該患者。

**【請求項40】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該患者經另外投與雄激素剝奪療法。

**【請求項41】**

如請求項40之用途，其中該雄激素剝奪療法係促黃體生成激素釋放激素促效劑或拮抗劑。

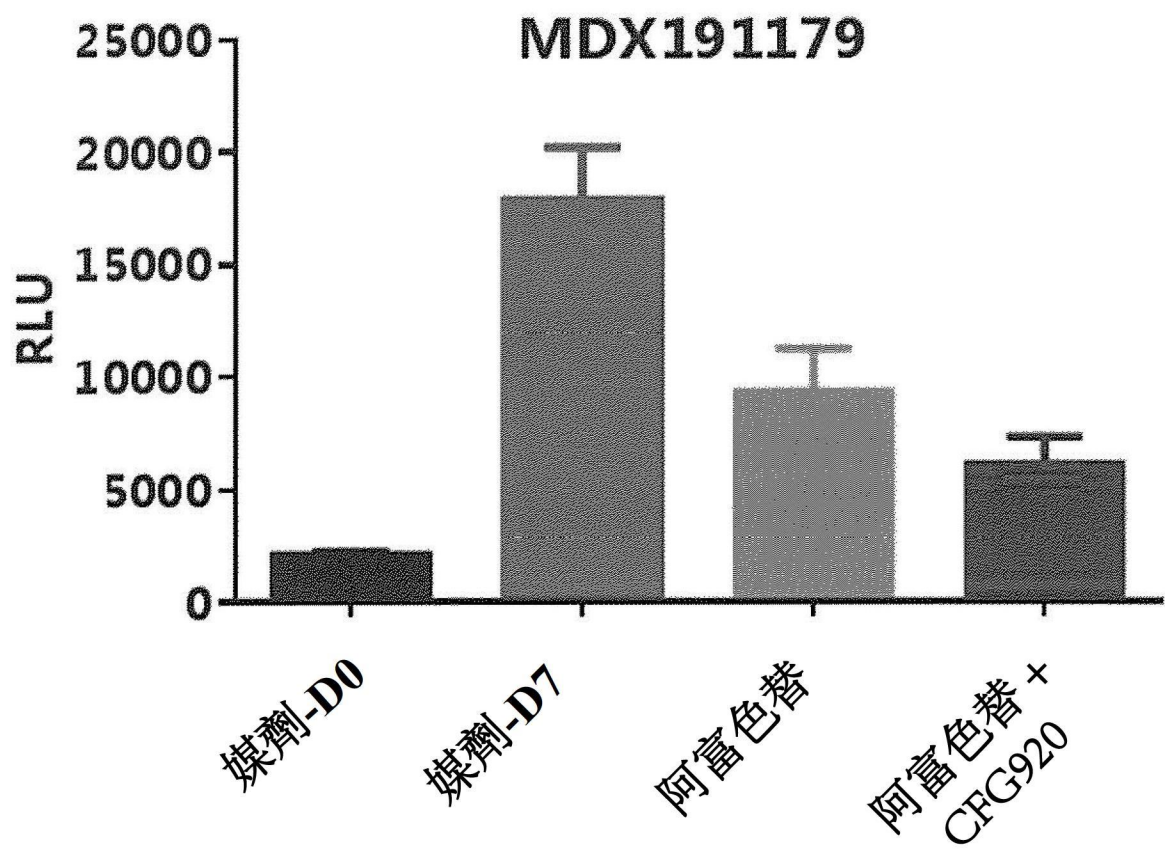
**【請求項42】**

如請求項40之用途，其中該雄激素剝奪療法足以維持該患者中之去勢血清睪固酮濃度。

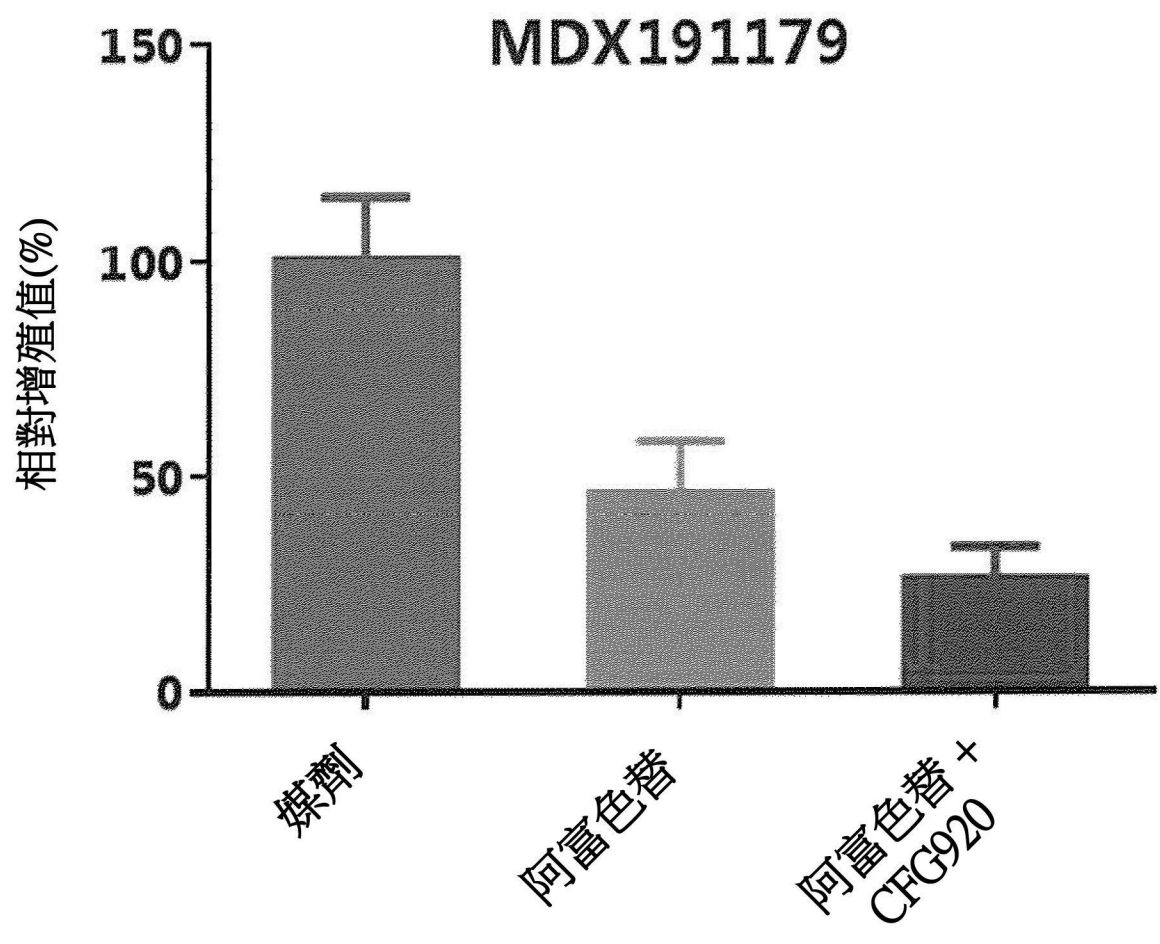
**【請求項43】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該去勢抗性前列腺癌為轉移性去勢抗性前列腺癌。

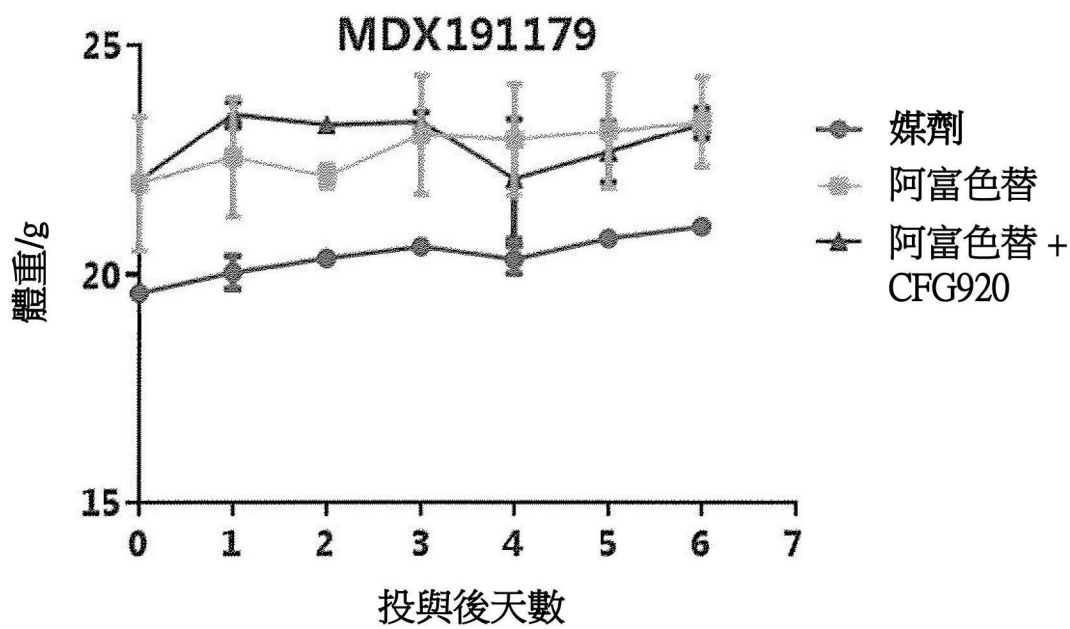
【發明圖式】



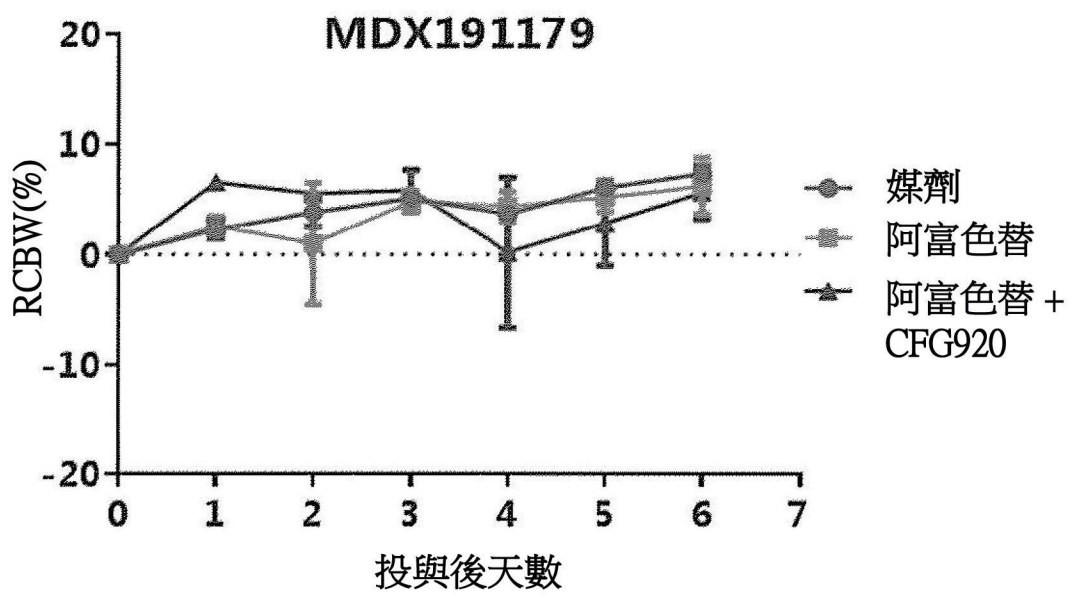
【圖1A】



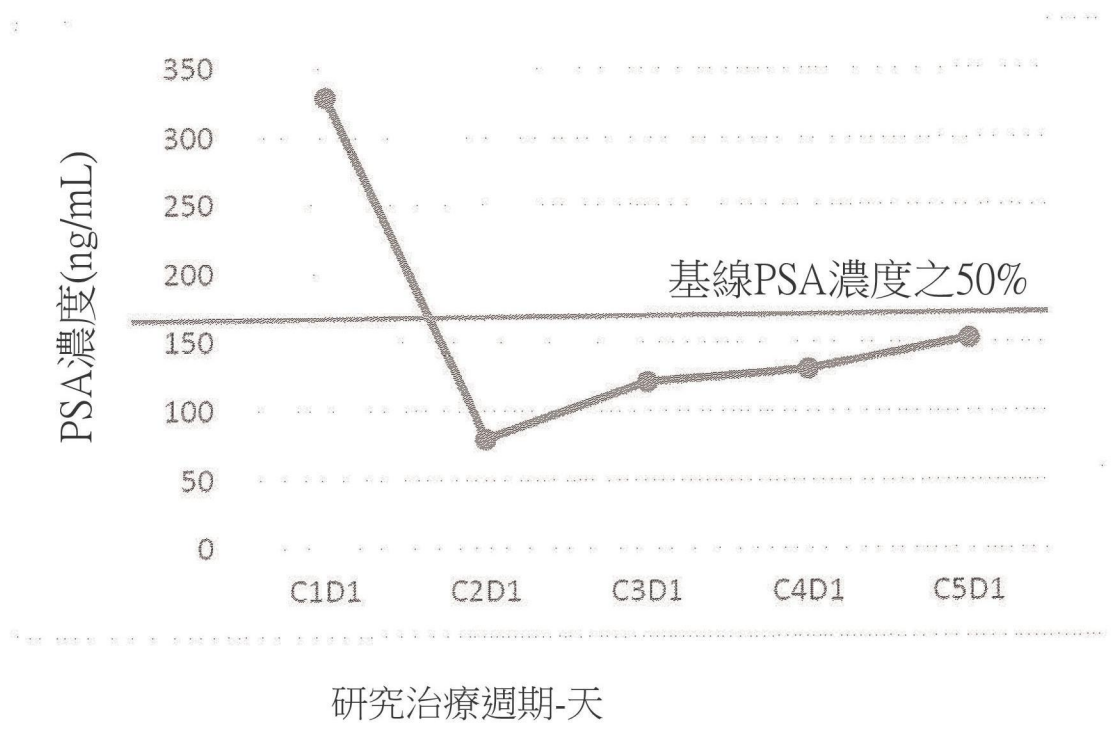
【圖1B】



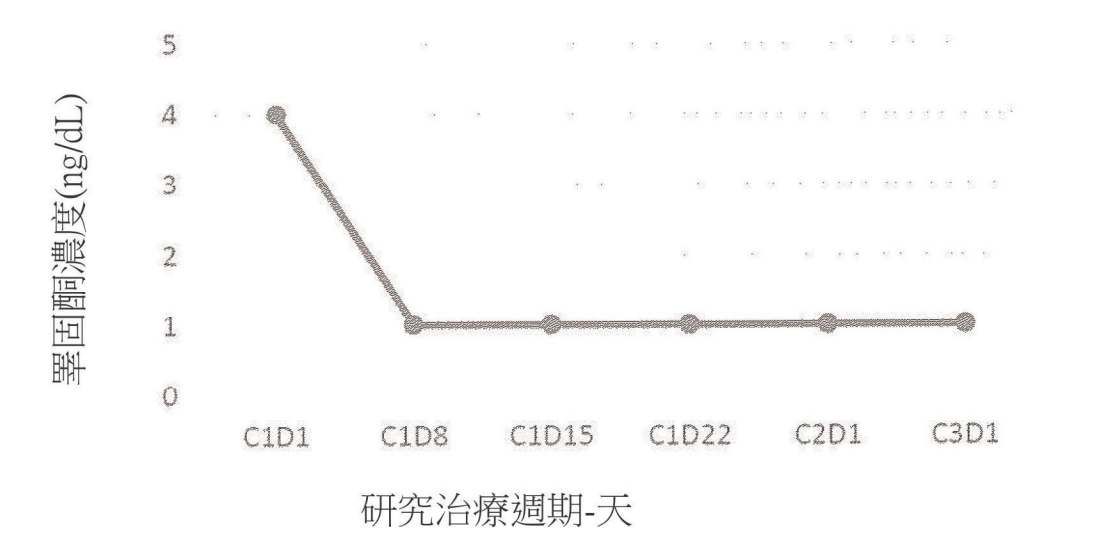
【圖1C】



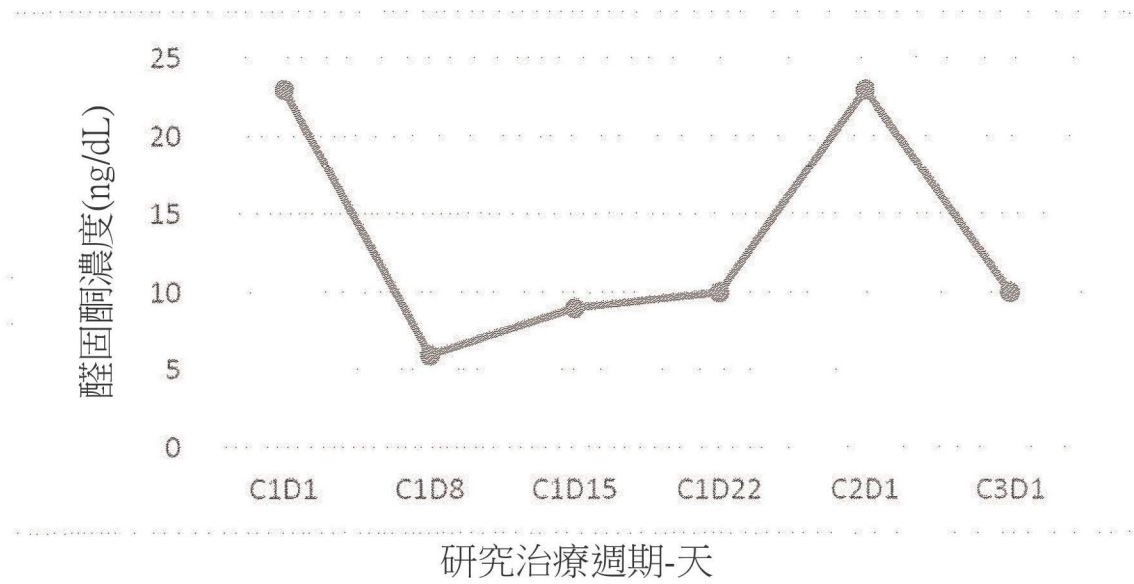
【圖1D】



【圖2A】



【圖2B】



【圖2C】