



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109475543 A

(43)申请公布日 2019.03.15

(21)申请号 201780019895.5

J·S·科瓦奇

(22)申请日 2017.01.27

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限

(30)优先权数据

62/287,858 2016.01.27 US

责任公司 11287

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.09.25

代理人 林彦

(51)Int.Cl.

A61K 31/454(2006.01)

A61K 31/706(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/015237 2017.01.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/132445 EN 2017.08.03

(71)申请人 利克斯特生物技术公司

地址 美国纽约州

申请人 H·李·莫菲特癌症中心研究所公  
司

(72)发明人 A·F·利斯特 D·A·塞尔曼

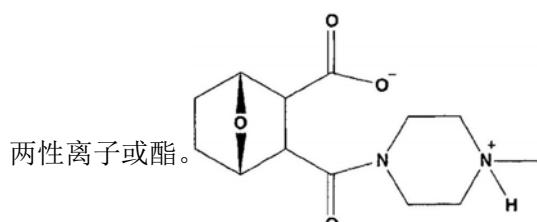
权利要求书4页 说明书41页

(54)发明名称

用磷酸酶抑制剂治疗骨髓发育不良综合征  
的临床方案

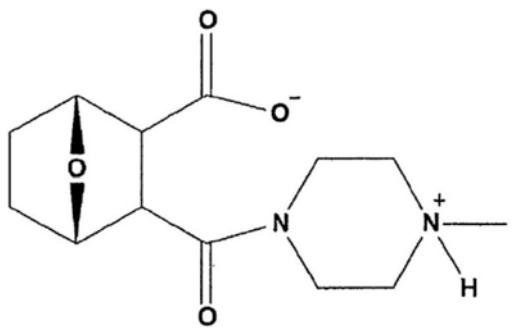
(57)摘要

本发明提供了一种治疗罹患骨髓发育不良  
综合征的人类受试者的骨髓发育不良综合征的  
方法，所述方法包含向所述受试者施用0.1mg/m<sup>2</sup>  
至5mg/m<sup>2</sup>的量的具有结构(I)的化合物或其盐、



(I)

1. 一种治疗罹患骨髓发育不良综合征的人类受试者的骨髓发育不良综合征的方法, 所述方法包含向所述受试者施用 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 的量的具有以下结构的化合物或其盐、两性离子或酯:



2. 根据权利要求1所述的方法, 其中施用的所述化合物的所述量是 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 。
3. 根据权利要求1所述的方法, 其中施用的所述化合物的所述量是 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $2.5\text{mg}/\text{m}^2$ 。
4. 根据权利要求1所述的方法, 其中施用的所述化合物的所述量是 $2.5\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 。
5. 根据权利要求1所述的方法, 其中施用的所述化合物的所述量是 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $4.5\text{mg}/\text{m}^2$ 。
6. 根据权利要求1所述的方法, 其中施用的所述化合物的所述量是 $0.83\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $2.33\text{mg}/\text{m}^2$ 。
7. 根据权利要求2所述的方法, 其中施用的所述化合物的所述量是约 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.75\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $2.0\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $2.25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $2.5\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $2.75\text{mg}/\text{m}^2$ 。
8. 根据权利要求3所述的方法, 其中施用的所述化合物的所述量是 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $0.83\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.75\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $2.33\text{mg}/\text{m}^2$ 。
9. 根据权利要求5所述的方法, 其中施用的所述化合物的所述量是约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $3.25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $3.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $3.75\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $4\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $4.25\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $4.5\text{mg}/\text{m}^2$ 。
10. 根据权利要求6所述的方法, 其中施用的所述化合物的所述量是 $0.83\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.75\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $2.33\text{mg}/\text{m}^2$ 。
11. 根据权利要求1至10中任一权利要求所述的方法, 其中每天施用所述量的所述化合物一次。
12. 根据权利要求1至10中任一权利要求所述的方法, 其中每天施用所述量的所述化合物一次, 历时三天时间。
13. 根据权利要求1至10中任一权利要求所述的方法, 其中每周施用所述量的所述化合物三次。
14. 根据权利要求1至10中任一权利要求所述的方法, 其中在七天时间期间以分开的三天施用所述量的所述化合物。
15. 根据权利要求1至10中任一权利要求所述的方法, 其中在二十一天治疗周期期间以分开的三天施用所述量的所述化合物。
16. 根据权利要求1至10中任一权利要求所述的方法, 其中在二十一天治疗周期的第1周期间以分开的三天施用所述量的所述化合物。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用所述量的所述化合物。

18. 根据权利要求1至10中任一权利要求所述的方法,其中在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用所述量的所述化合物并且重复所述周期一或多次。

19. 根据权利要求1至10中任一权利要求所述的方法,其中在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用所述量的所述化合物并且重复所述周期一或多次。

20. 根据权利要求1至10中任一权利要求所述的方法,其中在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用所述量的所述化合物并且重复所述周期两次或更多次。

21. 根据权利要求1至10中任一权利要求所述的方法,其中在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用所述量的所述化合物并且重复所述周期三次或更多次。

22. 根据权利要求1至10中任一权利要求所述的方法,其中在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用所述量的所述化合物并且重复所述周期四次或更多次。

23. 根据权利要求1至10中任一权利要求所述的方法,其中在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用所述量的所述化合物并且重复所述周期五次或更多次。

24. 根据权利要求1至10中任一权利要求所述的方法,其中在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用所述量的所述化合物并且重复所述周期六次或更多次。

25. 根据权利要求1至10中任一权利要求所述的方法,其中在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用所述量的所述化合物并且重复所述周期1至10次。

26. 根据权利要求1至25中任一权利要求所述的方法,其中所述人类受试者罹患具有分离的染色体5q缺失的骨髓发育不良综合征。

27. 根据权利要求1至25中任一权利要求所述的方法,其中所述人类受试者罹患不具有分离的染色体5q缺失的骨髓发育不良综合征。

28. 根据权利要求26所述的方法,其中所述人类受试者先前已经进行失败的至少2个周期的来那度胺先前治疗。

29. 根据权利要求27所述的方法,其中所述人类受试者先前已经进行失败的至少2个周期的来那度胺先前治疗。

30. 根据权利要求1至25、27或29中任一权利要求所述的方法,其中所述人类受试者先前已经进一步进行失败的至少2个周期的阿扎胞苷或地西他滨先前治疗。

31. 根据权利要求1至25、27或29中任一权利要求所述的方法,其中所述人类受试者先前已经进一步进行失败的至少2个周期的阿扎胞苷和地西他滨先前治疗。

32. 根据权利要求1至31中任一权利要求所述的方法,其中所述治疗包含实现所述人类受试者中的血液学改善。

33. 根据权利要求32所述的方法,其中所述血液学改善包含红细胞系反应,其中所述红细胞系反应包含Hgb增加 $\geq 1.5\text{g/dL}$ ,并且与前8周中治疗前输血次数相比,RBC输血单位相应减少至少4次RBC输血/8周的绝对次数,其中在RBC输血评估中将仅计数针对治疗前Hgb $\leq 9.0\text{g/dL}$ 给出的RBC输血。

34. 根据权利要求32所述的方法,其中所述血液学改善包含血小板反应,其中所述血小板反应包含对于以 $>20 \times 10^9/\text{L}$ 血小板开始的受试者, $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$ 血小板的绝对增加,或从 $<20 \times 10^9/\text{L}$ 血小板增加至 $>20 \times 10^9/\text{L}$ 血小板,其中所述增加以至少100%的比例计。

35. 根据权利要求32所述的方法,其中所述血液学改善包含嗜中性粒细胞反应,其中所述嗜中性粒细胞反应包含嗜中性粒细胞增加至少100%,其中所述增加是 $>0.5 \times 10^9/L$ 的绝对增加。

36. 根据权利要求1至31中任一权利要求所述的方法,其中所述治疗包含实现所述人类受试者中的细胞遗传学反应。

37. 根据权利要求36所述的方法,其中所述细胞遗传学反应包含完全反应,其中所述完全反应包含染色体异常消失并且无新的异常出现。

38. 根据权利要求36所述的方法,其中所述细胞遗传学反应包含部分反应,其中所述部分反应包含染色体异常减少至少50%。

39. 根据权利要求1至31中任一权利要求所述的方法,其中所述治疗包含所述人类受试者的MDS完全缓解。

40. 根据权利要求39所述的方法,其中所述完全缓解包含实现骨髓中成髓细胞 $\leqslant 5\%$ ,所有细胞系正常成熟,以及实现外周血中血红蛋白 $\geqslant 11g/dL$ ,血小板 $\geqslant 100 \times 10^9/L$ ,嗜中性粒细胞 $\geqslant 1.0 \times 10^9/L$ ,以及胚细胞0%。

41. 根据权利要求1至31中任一权利要求所述的方法,其中所述治疗包含所述人类受试者的MDS部分缓解。

42. 根据权利要求41所述的方法,其中所述部分缓解包含实现骨髓中的成髓细胞比治疗前减少 $\geqslant 50\%$ ,所有细胞系正常成熟,其中骨髓中的成髓细胞的水平 $>5\%$ ,以及实现外周血中血红蛋白 $\geqslant 11g/dL$ ,血小板 $\geqslant 100 \times 10^9/L$ ,嗜中性粒细胞 $\geqslant 1.0 \times 10^9/L$ ,以及胚细胞0%。

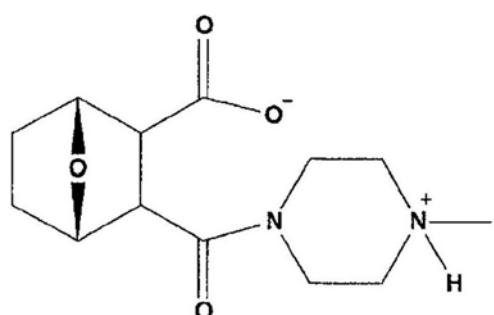
43. 根据权利要求1至31中任一权利要求所述的方法,其中所述治疗包含所述人类受试者的MDS的骨髓完全缓解。

44. 根据权利要求43所述的方法,其中所述骨髓完全缓解包含实现骨髓中的成髓细胞比治疗前减少 $\geqslant 50\%$ ,其中所述骨髓中的成髓细胞的水平 $\leqslant 5\%$ 。

45. 根据权利要求1至31所述的方法,其中所述治疗包含所述人类受试者的MDS稳定化。

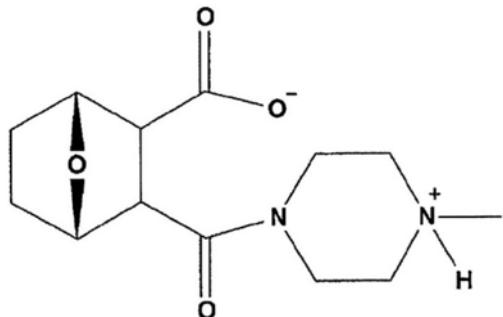
46. 根据权利要求45所述的方法,其中所述MDS的稳定化包含骨髓中未能实现成髓细胞比治疗前减少 $\geqslant 50\%$ ,未能实现 $\leqslant 5\%$ 成髓细胞,或未能实现所有细胞系正常成熟,或未能实现外周血中血红蛋白 $\geqslant 11g/dL$ ,血小板 $\geqslant 100 \times 10^9/L$ ,嗜中性粒细胞 $\geqslant 1.0 \times 10^9/L$ ,或胚细胞0%,并且其中所述人类受试者未展现所述疾病进展的迹象 $>8$ 周。

47. 一种具有以下结构的化合物或其盐、两性离子或酯,



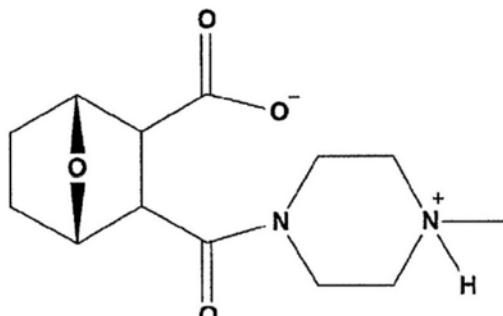
其用于治疗罹患骨髓发育不良综合征的受试者,其中所述化合物以 $0.1mg/m^2$ 至 $5mg/m^2$ 的量施用于所述受试者。

48.一种具有以下结构的化合物或其盐、两性离子或酯的用途，



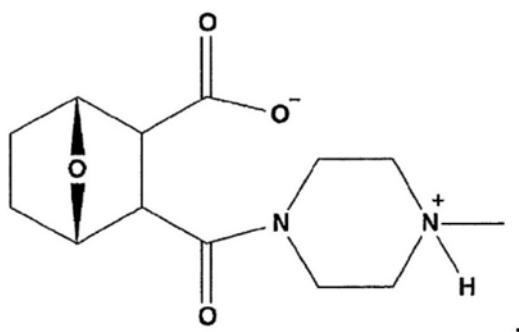
其用于制造供治疗骨髓发育不良综合征用的药剂,其中所述药剂以0.1mg/m<sup>2</sup>至5mg/m<sup>2</sup>的量施用于罹患骨髓发育不良综合征的受试者。

49.一种药剂,其包含具有以下结构的化合物或其盐、两性离子或酯:



其用于治疗罹患骨髓发育不良综合征的患者,其中所述药剂以0.1mg/m<sup>2</sup>至5mg/m<sup>2</sup>的量施用。

50.一种用于患者的骨髓发育不良综合征的治疗剂,其包含具有以下结构的化合物或其盐、两性离子或酯作为活性成分:



其中所述化合物以0.1mg/m<sup>2</sup>至5mg/m<sup>2</sup>的量施用,并且其中所述患者罹患骨髓发育不良综合征。

## 用磷酸酶抑制剂治疗骨髓发育不良综合征的临床方案

[0001] 本申请要求2016年1月27日提交的美国临时申请第62/287,858号的优先权，其内容以引用的方式并入本文中。

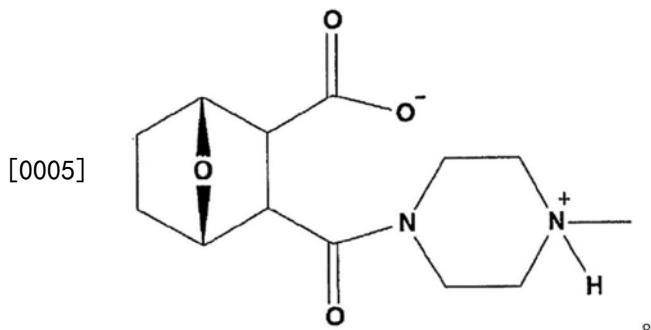
[0002] 本申请全篇中，多个公开案以完全引用的方式提及。为了更充分地描述本发明所涉及的现有技术水平，这些公开案的公开内容特此以全文引用的方式并入本申请中。

### 背景技术

[0003] 骨髓发育不良综合征(MDS)是造血干细胞恶性病，其发病率因美国人口老化而上升。MDS包含一组与红血球生成受损、骨髓分化失调和转化成急性骨髓性白血病(AML)的风险增加相关的恶性血液病症。在美国，每年MDS的发生率增加15,000至20,000例新病例，并且大量患者需要长期输血。低效的红血球生成仍然是更惰性亚型的患者的主要治疗挑战，这是由MDS克隆内在的基因异常与骨髓(BM)微环境内衰老依赖性炎性信号之间的复杂的相互作用所驱动的。虽然美国(US)已经批准三种药剂用于治疗MDS，但来那度胺(lenalidomide, LEN)代表唯一的靶向治疗剂。用LEN治疗在大部分具有染色体5q缺失(del(5q))的患者中产生持续的红细胞输血独立性，伴有细胞遗传学异常的部分或完全消除，而仅仅少数患有非del5q MDS的患者实现有意义的反应，偶尔伴有细胞遗传学改善。虽然患有del5q MDS的患者中的反应相对持久，持续2.5年的中值，但随着时间推移，在恢复输血依赖性下出现抗性。

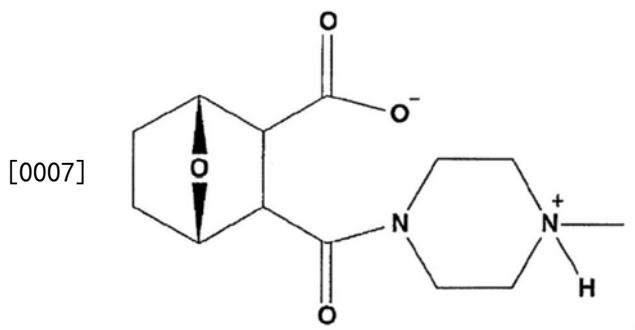
### 发明内容

[0004] 本发明提供了一种治疗罹患骨髓发育不良综合征的人类受试者的骨髓发育不良综合征的方法，所述方法包含向所述受试者施用0.1mg/m<sup>2</sup>至5mg/m<sup>2</sup>的量的具有以下结构的化合物或其盐、两性离子或酯：



### 具体实施方式

[0006] 本发明提供了一种治疗罹患骨髓发育不良综合征的人类受试者的骨髓发育不良综合征的方法，所述方法包含向所述受试者施用0.1mg/m<sup>2</sup>至5mg/m<sup>2</sup>的量的具有以下结构的化合物或其盐、两性离子或酯：



- [0008] 在一些实施例中，施用的化合物的量是 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 。
- [0009] 在一些实施例中，施用的化合物的量是 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $2.5\text{mg}/\text{m}^2$ 。
- [0010] 在一些实施例中，施用的化合物的量是 $2.5\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 。
- [0011] 在一些实施例中，施用的化合物的量是 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $4.5\text{mg}/\text{m}^2$ 。
- [0012] 在一些实施例中，施用的化合物的量是 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $0.83\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.75\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $2.33\text{mg}/\text{m}^2$ 。
- [0013] 在一些实施例中，施用的化合物的量是约 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.75\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $2.0\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $2.25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $2.5\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $2.75\text{mg}/\text{m}^2$ 。
- [0014] 在一些实施例中，施用的化合物的量是约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $3.25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $3.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $3.75\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $4\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $4.25\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $4.5\text{mg}/\text{m}^2$ 。
- [0015] 在一些实施例中，施用的化合物的量是 $0.83\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $2.33\text{mg}/\text{m}^2$ 。
- [0016] 在一些实施例中，施用的化合物的量是约 $0.83\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.75\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $2.33\text{mg}/\text{m}^2$ 。
- [0017] 在一些实施例中，每天、每周或每月施用化合物的量一次。
- [0018] 在一些实施例中，每天施用化合物的量一次，历时三天时间。
- [0019] 在一些实施例中，每周施用化合物的量三次。
- [0020] 在一些实施例中，在七天时间期间分开的三天施用化合物的量。
- [0021] 在一些实施例中，在二十一天治疗周期期间分开的三天施用化合物的量。
- [0022] 在一些实施例中，在二十一天治疗周期的第1周期间分开的三天施用化合物的量。
- [0023] 在一些实施例中，在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用化合物的量。
- [0024] 在一些实施例中，在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用化合物的量并且重复所述周期一或多次。
- [0025] 在一些实施例中，在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用化合物的量并且重复所述周期一或多次。
- [0026] 在一些实施例中，在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用化合物的量并且重复所述周期两次或更多次。
- [0027] 在一些实施例中，在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用化合物的量并且重复所述周期三次或更多次。
- [0028] 在一些实施例中，在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用化合物的量并且重复所述周期四次或更多次。
- [0029] 在一些实施例中，在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用化合物的量并且重复所述周期五次或更多次。

[0030] 在一些实施例中，在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用化合物的量并且重复所述周期六次或更多次。

[0031] 在一些实施例中，在二十一天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用化合物的量并且重复所述周期1至10次。

[0032] 在一些实施例中，在施用于受试者前化合物添加至一定量的标准生理盐水(0.9%)。

[0033] 在一些实施例中，在施用于受试者前化合物添加至500mL标准生理盐水(0.9%)。

[0034] 在一些实施例中，化合物通过静脉内输注1至3小时施用于受试者。

[0035] 在一些实施例中，化合物通过静脉内输注2小时施用于受试者。

[0036] 公开了一种用于治疗受试者的MDS的方法，其通过向所述受试者施用治疗有效量的所公开的药物组合物。骨髓发育不良综合征(MDS)是骨髓类别血细胞的产生低效(或发育不良)的血液(血液相关)医学病状。在一些情况下，MDS患者具有染色体5q缺失(del(5q))。然而，在其它情况下，患者患有非del(5q) MDS。

[0037] 在一些实施例中，罹患MDS的受试者具有染色体5q缺失(del(5q))。

[0038] 在一些实施例中，罹患具有染色体5q缺失的MDS的受试者先前已经进行失败的至少2个周期的来那度胺(lenalidomide)先前治疗。

[0039] 在一些实施例中，罹患MDS的受试者不具有染色体5q缺失。

[0040] 在一些实施例中，罹患非del(5q) MDS的受试者先前已经进行失败的至少2个周期的来那度胺先前治疗。

[0041] 在一些实施例中，罹患非del(5q) MDS的受试者先前已经进行失败的至少2个周期的阿扎胞苷(azacitidine)先前治疗。

[0042] 在一些实施例中，罹患非del(5q) MDS的受试者先前已经进行失败的至少2个周期的地西他滨(decitabine)先前治疗。

[0043] 在一些实施例中，在施用于受试者前化合物添加至一定量的标准生理盐水(0.9%)。

[0044] 在一些实施例中，在施用于受试者前化合物添加至500mL标准生理盐水(0.9%)。

[0045] 在一些实施例中，化合物通过静脉内输注1至3小时施用于受试者。

[0046] 在一些实施例中，化合物通过静脉内输注2小时施用于受试者。

[0047] 在一些实施例中，所述治疗包含实现人类受试者中的血液学改善。

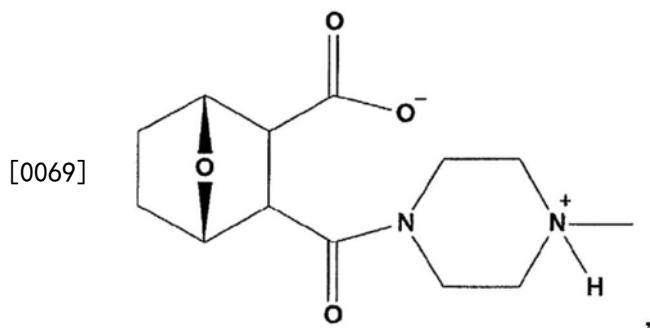
[0048] 在一些实施例中，血液学改善包含红细胞系反应、血小板反应或嗜中性粒细胞反应中的一或多种。

[0049] 在一些实施例中，红细胞系反应包含Hgb增加 $\geq 1.5\text{g/dL}$ ，并且与前8周中治疗前输血次数相比，RBC输血单位相应减少至少4次RBC输血/8周的绝对次数，其中在RBC输血评估中将仅仅计数针对治疗前Hgb $\leq 9.0\text{g/dL}$ 给出的RBC输血。

[0050] 在一些实施例中，血小板反应包含对于以 $>20 \times 10^9/\text{L}$ 血小板开始的受试者，绝对增加 $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$ 血小板，或从 $<20 \times 10^9/\text{L}$ 血小板增加至 $>20 \times 10^9/\text{L}$ 血小板，其中所述增加以至少100%的比例计。

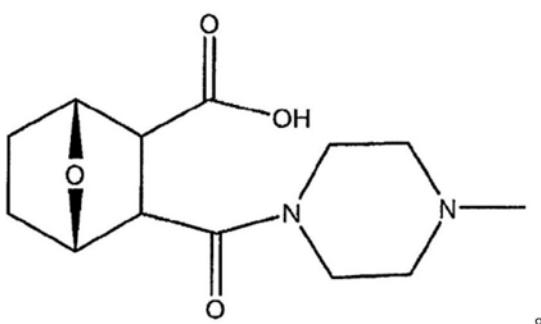
[0051] 在一些实施例中，嗜中性粒细胞反应包含嗜中性粒细胞增加至少100%，其中所述增加是 $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ 的绝对增加。

- [0052] 在一些实施例中,所述治疗包含实现人类受试者中的细胞遗传学反应。
- [0053] 在一些实施例中,细胞遗传学反应包含完全反应。
- [0054] 在一些实施例中,完全反应包含染色体异常消失并且无新的异常出现。
- [0055] 在一些实施例中,其中所述细胞遗传学反应包含部分反应,其中所述部分反应包含染色体异常减少至少50%。
- [0056] 在一些实施例中,所述治疗包含人类受试者的MDS完全缓解。
- [0057] 在一些实施例中,所述完全缓解包含实现骨髓中成髓细胞 $\leq 5\%$ ,所有细胞系正常成熟,以及实现外周血中血红蛋白 $\geq 11\text{g/dL}$ ,血小板 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ ,嗜中性粒细胞 $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ,以及胚细胞0%。
- [0058] 在一些实施例中,所述治疗包含人类受试者的MDS部分缓解。
- [0059] 在一些实施例中,所述部分缓解包含实现骨髓中的成髓细胞比治疗前减少 $\geq 50\%$ ,所有细胞系正常成熟,其中骨髓中的成髓细胞的水平 $>5\%$ ,以及实现外周血中血红蛋白 $\geq 11\text{g/dL}$ ,血小板 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ ,嗜中性粒细胞 $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ,以及胚细胞0%。
- [0060] 在一些实施例中,所述治疗包含人类受试者的MDS骨髓完全缓解。
- [0061] 在一些实施例中,骨髓完全缓解包含实现骨髓中的成髓细胞比治疗前减少 $\geq 50\%$ ,其中骨髓中的成髓细胞的水平 $\leq 5\%$ 。
- [0062] 在一些实施例中,所述治疗包含人类受试者的MDS稳定化。
- [0063] 在一些实施例中,MDS的稳定化包含骨髓中未能实现成髓细胞比治疗前减少 $\geq 50\%$ ,未能实现 $\leq 5\%$ 成髓细胞,或未能实现所有细胞系正常成熟,或未能实现外周血中血红蛋白 $\geq 11\text{g/dL}$ ,血小板 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ ,嗜中性粒细胞 $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ,或胚细胞0%,并且其中人类受试者未展现所述疾病进展的迹象 $>8\text{周}$ 。
- [0064] 本发明还提供了用于治疗罹患骨髓发育不良综合征的受试者的化合物,其中所述化合物以 $0.1\text{mg/m}^2$ 至 $5\text{mg/m}^2$ 的量施用于所述受试者。
- [0065] 本发明还提供了化合物的用途,其用于制造供治疗骨髓发育不良综合征的药剂,其中所述药剂以 $0.1\text{mg/m}^2$ 至 $5\text{mg/m}^2$ 的量施用于罹患骨髓发育不良综合征的受试者。
- [0066] 本发明还提供了一种包含所述化合物的药剂,其用于治疗罹患骨髓发育不良综合征的患者,其中所述药剂以 $0.1\text{mg/m}^2$ 至 $5\text{mg/m}^2$ 的量施用。
- [0067] 本发明还提供了一种针对患者的骨髓发育不良综合征的治疗剂,其包含所述化合物作为活性成分,其中所述化合物以 $0.1\text{mg/m}^2$ 至 $5\text{mg/m}^2$ 的量施用,并且其中所述患者罹患骨髓发育不良综合征。
- [0068] LB-100 (3-{4甲基哌嗪-1-羧基}-7-酸草酰基双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸;NSC D753810)为具有以下结构的小分子(MW 268) :



[0070] 其也可以由以下结构表示：

[0071]



。

[0072] LB-100抑制PP2A比蛋白磷酸酶1 (PP1) 有效约80倍。LB-100是斑蝥素的合成衍生物、斑蝥素(甲虫汁的提取物)的脱甲基化同系物,在体外和体内具有相对特异性和可接受的毒性(哈特等人,2004(Hart,M.E.et al.,2004);陆等人,2009(Lu,J.et al.,2009);庄等人,2009(Zhuang,Z.et al.,2009);张等人,2010(Zhang,C.et al.,2010))。LB-100显示增加Akt磷酸化并减少恶性神经胶质瘤细胞和异种移植植物中非p53表达(陆等人,2009)。LB-100阻断细胞周期停滞并引起对替莫唑胺(temozolomide)和小红莓(doxorubicin)的化学疗法敏化(陆等人,2009;张等人,2010)。LB-100还显示诱导多形性胶质母细胞瘤中的肿瘤分化和/或细胞死亡(陆等人,2010)。LB-100已经作为实体瘤中的化学疗法敏化剂进行1期临床试验(NCT01837667)(文森特·钟,A.S.M.,约翰·科瓦奇,2014(Vincent M.Chung, A.S.M.,John Kovach,2014))。

[0073] 还公开了一种药物组合物,其包含所公开的分子于药学上可接受的载剂中。药物载剂为本领域技术人员已知。这些载剂最典型地将是用于将药物施用于人类的标准载剂,包括溶液,如无菌水、生理盐水以及在生理pH下的缓冲溶液。举例来说,合适载剂和其配制物描述于雷明顿:医药科学和实践(21编)格比诺编,宾夕法尼亚州费城的利平科特威廉姆斯和维尔金斯出版社,2005(Remington:The Science and Practice of Pharmacy(21ed.) ed.PP.Gerbino,Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia,PA.2005)。通常,适当量的药学上可接受的盐用于配制物中以使配制物等张。药学上可接受的载剂的实例包括(但不限于)生理盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)和右旋糖溶液。溶液的pH值优选为约5至约8,并且更优选为约7至约7.5。溶液应不含RNA酶。其它载剂包括持续释放制剂,例如含有抗体的固体疏水性聚合物的半渗透基质,所述基质呈成形物品形式,例如薄膜、脂质体或微米粒子。本领域的技术人员将显而易见某些载剂可更优选,取决于例如施用途径和施用的组合物的浓度。

[0074] 药物组合物除了所选分子外还可以包括载剂、增稠剂、稀释剂、缓冲剂、防腐剂、表面活性剂等。药物组合物还可以包括一或多种活性成分,例如抗微生物剂、消炎剂、麻醉剂等。

[0075] 不经肠施用的制剂包括无菌水性或非水性溶液、悬浮液以及乳液。非水性溶剂的实例是丙二醇、聚乙二醇、如橄榄油的植物油以及如油酸乙酯的可注射有机酯。水性载剂包括水、醇性/水性溶液、乳液或悬浮液,包括生理盐水和缓冲介质。不经肠媒剂包括氯化钠溶液、林格氏右旋糖、右旋糖以及氯化钠、乳酸林格氏液或不挥发性油。静脉内媒剂包括流体和营养补充剂、电解质补充剂(例如基于林格氏右旋糖的补充剂)等等。还可以存在防腐剂和其它添加剂,如抗微生物剂、抗氧化剂、螯合剂以及惰性气体等。

[0076] 一些组合物可能呈药学上可接受的酸加成盐或碱加成盐施用,所述酸加成盐或碱加成盐由与以下各酸的反应形成:无机酸,例如盐酸、氢溴酸、过氯酸、硝酸、硫氰酸、硫酸和磷酸;和有机酸,例如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、顺丁烯二酸和反丁烯二酸;或通过与以下各碱的反应形成:无机碱,例如氢氧化钠、氢氧化铵、氢氧化钾;和有机碱,例如单烷基胺、二烷基、三烷基胺和芳基胺以及被取代的乙醇胺。

[0077] 所公开的组合物,包括药物组合物,可以用多种方式施用,取决于是否需要局部或全身性治疗和取决于待治疗的区域。举例来说,所公开的组合物可以静脉内、腹膜内、肌肉内、皮下、腔内或经皮施用。组合物可以经口、不经肠(例如静脉内)、通过肌肉内注射、通过腹膜内注射、经皮、体外、经眼、经阴道、经直肠、鼻内、局部等等施用,包括局部鼻内施用或通过吸入器施用。

[0078] 如果使用,那么不经肠施用组合物的一般特征在于注射。可注射剂可以呈常规形式,以液体溶液或悬浮液形式、以适合于在注射之前形成液体中的溶液或悬浮液的固体形式或以乳液形式制备。一种修改的不经肠施用方法涉及使用缓慢释放或持续释放系统以维持恒定剂量。

[0079] 本文中所公开的组合物可以预防性地施用于处于MDS风险下的患者或受试者。因此,所述方法可进一步包含在施用本文所公开的组合物之前鉴别处于MDS风险下的受试者。

[0080] 所需的组合物的准确量将随各受试者而变化,取决于受试者的物种、年龄、体重和总体条件、所治疗的过敏性病症的严重程度、所使用的具体核酸或载体、其施用模式等等。因此,不可能限定每种组合物的准确量。然而,本领域的普通技术人员可以仅使用本文中的教示提供的常规实验来确定适当量。举例来说,用于施用组合物的有效剂量和时程可以凭经验确定,并且进行这类确定在本领域的技术范围内。用于施用组合物的剂量范围为足够大以产生影响症状病症的所期望作用的那些剂量范围。剂量应不大到引起不良副作用,如非所需的交叉反应、过敏性反应等。一般来说,剂量将随着年龄、病状、性别和患者疾病的程度、施用的途径,或其它药物是否包括在方案中变化,并且可以由本领域的技术人员确定。在任何禁忌症的情况下,个别医生可以调节剂量。剂量可以变化,并且可以依每天一或多次施用剂量进行施用,持续一天或若干天。对指定类别的医药产品的适当剂量可以在文献中找到指导。单独使用的所公开的组合物的典型日剂量可以在每公斤体重约 $1\mu\text{g}$ 至多达每公斤体重 $100\text{mg}$ 范围内,取决于上文提及的因素。

[0081] 本发明还提供了一种包装,其包含:

[0082] 1) 药物组合物,其包含一定量的LB-100和药学上可接受的载剂;以及

[0083] 2) 药物组合物治疗MDS的使用说明书。

[0084] 本发明提供了一种包含LB-100和至少一种药学上可接受的载剂的药物组合物,其用于治疗MDS。

[0085] 在一些实施例中,药物组合物,其中药学上可接受的载剂包含脂质体。

[0086] 在一些实施例中,药物组合物,其中化合物包含于脂质体或微球体中。

[0087] 定义

[0088] 如本文所用,“治疗疾病”或“治疗”涵盖诱导疾病或与疾病相关的症状或病状的预防、抑制、消退、缓解或稳定。

[0089] 如本文所用,药物化合物“失败的先前治疗”被定义为对治疗无反应、在任何时间

点丧失反应或疾病进展/对疗法不耐受。

[0090] 如本文所用，“抑制”受试者体内的疾病进展或疾病并发症意指预防或降低受试者体内的疾病进展和/或疾病并发症。

[0091] 如本文所用，“施用”药剂可以使用本领域的普通技术人员众所周知的各种方法或传递系统中的任一种执行。所述施用可以如下进行：例如经口、不经肠、腹膜内、静脉内、动脉内、经皮、舌下、肌肉内、经直肠、经口含化、鼻内、经脂质体、经由吸入、经阴道、眼内、经由局部传递、皮下、脂肪内、关节内、鞘内、脑室内、心室内、瘤内、脑实质内或实质内。

[0092] 可以使用以下采用大量常规使用的药物载体的传递系统，但所述传递系统仅代表被设想用来施用根据本发明的组合物的许多可能系统。

[0093] 可注射的药物传递系统包括溶液、悬浮液、凝胶、微球体以及聚合物可注射剂，并且可以包含赋形剂，例如溶解度改变剂（例如乙醇、丙二醇和蔗糖）和聚合物（例如聚辛内酯和PLGA）。

[0094] 其它可注射药物传递系统包括溶液、悬浮液、凝胶。经口传递系统包括片剂和胶囊。这些传递系统可以含有赋形剂，例如粘合剂（例如羟丙基甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、其它纤维素材料和淀粉）、稀释剂（例如乳糖和其它糖、淀粉、磷酸二钙和纤维素材料）、崩解剂（例如淀粉聚合物和纤维素材料）以及润滑剂（例如硬脂酸盐和滑石）。

[0095] 可植入系统包括棒和圆盘，并且可以含有赋形剂，例如PLGA和聚辛内酯。

[0096] 经口传递系统包括片剂和胶囊。这些传递系统可以含有赋形剂，例如粘合剂（例如羟丙基甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、其它纤维素材料和淀粉）、稀释剂（例如乳糖和其它糖、淀粉、磷酸二钙和纤维素材料）、崩解剂（例如淀粉聚合物和纤维素材料）以及润滑剂（例如硬脂酸盐和滑石）。

[0097] 经粘膜传递系统包括贴片、片剂、栓剂、子宫托、凝胶和乳膏，并且可以含有赋形剂，例如增溶剂和增强剂（例如丙二醇、胆汁盐和氨基酸）以及其它媒剂（例如聚乙二醇、脂肪酸酯和衍生物，以及亲水性聚合物，例如羟丙基甲基纤维素和透明质酸）。

[0098] 经皮传递系统包括例如水性和非水性凝胶、乳膏、多重乳液、微乳液、脂质体、软膏、水性和非水性溶液、洗剂、气雾剂、烃基质和粉末，并且可以含有赋形剂，例如增溶剂、穿透增强剂（例如脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪醇和氨基酸）以及亲水性聚合物（例如聚卡波非（polycarbophil）和聚乙烯吡咯烷酮）。在一个实施例中，药学上可接受的载剂是脂质体或透皮促进剂。

[0099] 用于可复原传递系统的溶液、悬浮液和散剂包括媒剂，例如悬浮剂（例如树胶、黄原胶（zanthan）、纤维素材料和糖）、保湿剂（例如山梨糖醇）、增溶剂（例如乙醇、水、PEG和丙二醇）、表面活性剂（例如月桂基硫酸钠、斯潘（Span）、吐温（Tween）和十六烷基吡啶）、防腐剂和抗氧化剂（例如对羟基苯甲酸酯、维生素E和C以及抗坏血酸）、抗结块剂、涂布剂以及螯合剂（例如EDTA）。

[0100] 如本文所用，“药学上可接受的载剂”是指适合用于人类和/或动物而无不当的不良副作用（如毒性、刺激以及过敏反应）、与合理的效益/风险比相称的载剂或赋形剂。其可以是药学上可接受的溶剂、悬浮剂或媒剂，用于向受试者传递本发明的化合物。

[0101] 本发明的方法中使用的化合物可以呈盐形式。如本文所用，“盐”是本发明化合物的盐，其已经通过制造所述化合物的酸式盐或碱式盐进行改性。在化合物用于治疗感染或

疾病的情况下,所述盐是药物学上可接受的。药学上可接受的盐的实例包括(但不限于)例如胺的碱性残基的矿物或有机酸盐;例如酚的酸性残基的碱金属或有机盐。所述盐可以使用有机酸或无机酸制成。所述酸式盐是氯化物、溴化物、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、磺酸盐、甲酸盐、酒石酸盐、顺丁烯二酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐等。酚盐是碱土金属盐、钠盐、钾盐或锂盐。就这一点来说,术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的相对无毒的无机酸加成盐和有机酸加成盐或无机碱加成盐和有机碱加成盐。这些盐可以在本发明化合物的最终分离和纯化期间当场制备,或通过使呈游离碱或游离酸形式的纯化的本发明化合物单独地与合适的有机酸或无机酸或有机碱或无机碱反应,并且分离由此形成的盐来制备。代表性盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、顺丁烯二酸盐、反丁烯二酸盐、丁二酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐、甲磺酸盐、葡萄糖酸盐、乳糖酸盐以及月桂基磺酸盐等。(参见例如伯奇等人(1977)“药物盐(Pharmaceutical Salts)”,《药物科学杂志》66:1-19(Berge et al. (1977) “Pharmaceutical Salts”, J.Pharm.Sci.66:1-19))。

[0102] 本发明包括本发明方法的化合物的酯或药学上可接受的酯。术语“酯”包括(但不限于)含有R-CO-OR'基团之化合物。“R-CO-O”部分可以衍生自本发明的母体化合物。“R’”部分包括(但不限于)烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基和羧基烷基。

[0103] 本发明包括本发明方法的化合物的药学上可接受的前药酯。本发明的化合物的药学上可接受的前药酯为能够通过溶剂分解或在生理条件下转变成母体化合物的游离羧酸的酯衍生物。前药的一个实例为在体内裂解,得到所关注的化合物的烷基酯。

[0104] 如本文所用,以毫克为单位测量的药剂的“量”或“剂量”是指药品中存在的药剂的毫克数,这与药品的形式无关。

[0105] 如本文所用,术语“治疗有效量”或“有效量”是指当以本发明方式使用时,足以产生所要治疗反应,而无不当的不良副作用(例如毒性、刺激和过敏反应)、与合理的效益/风险比相称的组分的数量。特定有效量将随着如下因素而变化:所治疗的具体病状、患者的身体情况、所治疗的哺乳动物类型、治疗的持续时间、并行疗法(如果有的话)的性质以及所用特定调配物和化合物或其衍生物的结构。

[0106] 在说明书中给出了范围的情况下,应了解,所述范围包括在所述范围内的所有整数和0.1个位数以及其任何子范围。举例来说,77%到90%的范围公开了77%、78%、79%、80%和81%等。

[0107] 如本文所用,关于所述数值的“约”涵盖所述值的+1%到-1%的范围。通过实例,因此约100mg/m<sup>2</sup>包括99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9、100、100.1、100.2、100.3、100.4、100.5、100.6、100.7、100.8、100.9和101mg/m<sup>2</sup>。因此,在一个实施例中,约100mg/m<sup>2</sup>包括100mg/m<sup>2</sup>。

[0108] 应理解,当提供参数区间时,本发明还提供在所述区间内的所有整数和其十分之一。举例来说,“0.2-5mg/m<sup>2</sup>”公开了0.2mg/m<sup>2</sup>、0.3mg/m<sup>2</sup>、0.4mg/m<sup>2</sup>、0.5mg/m<sup>2</sup>、0.6mg/m<sup>2</sup>等直到5.0mg/m<sup>2</sup>。

[0109] 对于前述实施例来说,本文中所公开的每个实施例预期适用于其它所公开的实施例中的每一个。

[0110] 参考以下实验详情将更好地理解本发明,但本领域的技术人员应容易了解,所详述的特定实验仅为说明如在其后的权利要求书中更充分描述的本发明。

[0111] 实例

[0112] 缩写

[0113] AE 不良事件

[0114] CFR 美国联邦法规

[0115] CR 完全反应

[0116] CRF 病例报告表

[0117] CTCAE 不良事件的常见术语标准

[0118] DLT 剂量限制性毒性

[0119] ECOG 东部肿瘤协作组

[0120] FDA 食品和药物管理局

[0121] GLP 良好实验室规范

[0122] HIV 人类免疫缺乏病毒

[0123] HNSTD 最高非严重毒性剂量

[0124] IRB/IEC 机构审查委员会/独立伦理委员会

[0125] ITT 意向治疗

[0126] IV 静脉内

[0127] PD 进展性疾病

[0128] MTD 最大耐受剂量

[0129] NCI 国家癌症研究所

[0130] NIH 美国国家卫生研究院

[0131] NOAEL 无明显损害作用水平

[0132] NOEL 无明显作用水平

[0133] PBS 磷酸盐缓冲生理盐水

[0134] PK 药物动力学

[0135] PR 部分反应

[0136] SAE 严重不良事件

[0137] SD 稳定疾病

[0138] ULN 正常值上限

[0139] WBC 白血球

[0140] 实例1

[0141] 大鼠中的毒理学:

[0142] 在雄性费舍尔大鼠 (Fischer rat) 中的非GLP剂量范围研究中,通过每天以0.5、0.75和1.5毫克/公斤/天静脉内 (IV) 输注连续4天来施用LB-100。在任一处理组中不存在计划外死亡。在本研究中未建立无明显损害作用水平 (NOAEL)。当每天IV施用4天时MTD为0.75毫克/公斤/天(约4.5mg/m<sup>2</sup>)。在1.5毫克/公斤/天下,临床观测结果包括尿血(第4天)、嗜睡(第3天和第4天)和后肢瘫痪(第4天)。在1.5毫克/公斤/天下,在3只大鼠中的3只中看到肾远曲小管中之不良作用(肾病);在0.75毫克/公斤/天组中,肾病为轻度的,且在0.5毫克/公

斤/天组中,肾病最轻。尿血的主要临床征象和血液尿素氮和肌酐增加的临床化学发现支持肾脏和膀胱作为目标毒性器官。在1.5毫克/公斤/天剂量水平下观测到的暂时后肢瘫痪没有可解释所述瘫痪的组织病理学相关。在0.75和1.5毫克/公斤/天组中观测到心脏毒性(心外膜增生,炎症主要在心外膜上)。增生伴有单核细胞和嗜酸性粒细胞累积在心外膜下。1.5毫克/公斤/天组中的一只大鼠具有一个大的与主动脉相关的嗜酸性粒细胞发炎病灶。在用LB-100处理的大鼠中,当一天一次IV施用连续4天时,肾脏、心脏、股骨、肝脏和膀胱毒性似乎为剂量限制性毒性。

[0143] 在大鼠中的GLP重复剂量研究中,经由每天静脉内(减慢推注)注射向雄性和雌性史泊格多利大鼠(Sprague Dawley rat)以0.5、0.75和1.25毫克/公斤/天的剂量施用连续5天的LB-100在0.75和1.25毫克/公斤/天组雄性和雌性中引起肾脏的不良的与测试物品相关的肾病,在恢复尸检时其在0.75和1.25毫克/公斤/天组雄性中保持或进展。在所有处理组中观测到测试物品相关之对尿分析参数之作用,且包括0.5毫克/公斤/天组雄性以及0.75和1.25毫克/公斤/天组雄性和女性中发生率和尿隐血严重程度增加、1.25毫克/公斤/天雌性中尿蛋白增加,以及1.25毫克/公斤/天组的雄性和雌性中和第5天0.5和0.75毫克/公斤/天组中一只雌性中白细胞的显微镜观测结果增加。这些变化是可逆的。在初步尸检时,LB-100施用引起≥0.5毫克/公斤/天雄性和1.25毫克/公斤/天雌性的心房中亚急性心外膜下炎和/或间皮肥大,且在一只1.25毫克/公斤/天组雄性中视为不良。在0.5、0.75和1.25毫克/公斤/天组雄性和1.25毫克/公斤/天组雌性中心脏的左心房和/或右心房的心外膜和心外膜下中观测到最轻至轻度的亚急性发炎。1.25毫克/公斤/天组中的一只雄性具有轻度的亚急性发炎,伴有右心房中最轻的纤维增生(肥厚成纤维细胞);发炎常常伴有间皮肥大。当与对照组相比较时,1.25毫克/公斤/天组雌性中间皮肥大的发生率较高。基于这些发现,确定此研究的10%动物中严重毒性剂量(STD 10)为0.75毫克/公斤/天。在研究第4天,此剂量分别对应于雄性和雌性596和691ng • h/mL的AUC<sub>最后</sub>值和1804和2347ng/mL的C<sub>0</sub>值。LB-100已经展示作为单一药剂的体外和体内活性,以及增强体内包括替莫唑胺(temozolomide)、小红莓(doxorubicin)、多烯紫杉醇(docetaxel)的细胞毒性剂和电离辐射的活性。LB-100与替莫唑胺或小红莓组合为活性的。

[0144] 实例2

[0145] 狗中的毒性:

[0146] 在非GLP剂量范围研究中,LB-100以0.1、0.25、0.5和1.0mg/kg的剂量水平静脉内(减慢推注)施用于比格犬(beagle dog),每4天×4剂给出(在研究第0天、第4天、第8天和第12天),引起0.25mg/kg的无明显作用水平(NOEL)。LB-100对存活无相关作用。在施用1.0mg/kg的LB-100后,在研究第13天,在一只雌性中注意到可能测试物品相关的间歇震颤的临床观测结果。在0.5和1.0mg/kg的剂量水平下,在雌性中注意到较低的体重增加和食物消耗。

[0147] 在GLP重复剂量犬研究中,通过静脉内注射(减慢推注)以每天0.15、0.30和0.75mg/kg的剂量水平施用LB-100连续5天。在0.75毫克/公斤/天组中10只动物中的2只中观测到测试物品相关的致死率,在施用预定的第四剂前发现一只雄性和一只雌性死亡。第4剂和第5剂(研究第3天和第4天)的剂量水平减少至0.50毫克/公斤/天。在0.75毫克/公斤/天下第3剂后染色的两种动物具有类似的影响胃肠道、肾脏、注射部位(出血)、脾脏、喉、肺(包括急性发炎)和/或肝脏的宏观和显微镜发现。两种动物都经历呕

吐、排便减少、黄色和红色黏质粪便以及红痢；在以0.3毫克/公斤/天剂量水平下处理的动物中也观测到这些变化。

[0148] 虽然大部分值得注意的发现（来自外髓质和皮质的肾小管上皮细胞的有丝分裂象和单细胞坏死）可能与改变的肾功能相关，但不认为这些发现是致命的病变；因此，认为每只动物的死亡原因未确定，而是直接归因于测试物品的施用。注意：犬（平均重量为9kg并且BSA为 $0.5\text{m}^2$ ）中0.75mg/kg的剂量为约 $13.8\text{mg}/\text{m}^2$ 或比大鼠中的MTD大两倍。选择此最高剂量是因为犬中的剂量范围研究在所述剂量范围研究中的 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ （大约 $18\text{mg}/\text{m}^2$ ）的单剂量后几乎未展现毒性征象。所有其它动物至预定初步（研究第5天）和恢复（研究第29天）尸检时都存活，包括每天接受0.75mg/kg 3天和第4剂和第5剂为0.5mg/kg的狗。 $0.75/0.5$ 毫克/公斤/天剂量组中第5天尸检时的测试物品相关的组织学变化包括胃肠道内糜烂和病灶性出血。在整个胃肠道中观测到单细胞坏死。

[0149] 据报告这些变化在恢复期消退。在任何处理组中都没有与测试物品的施用相关的心电描记术参数和血压的可见发现或变化。

[0150] 在恢复期期间，所有存活动物都具有指示恢复的体重增加，并且大部分其它观测到的临床征象在恢复期的开始数天内消退。在初步尸检（第5天）时，在 $0.75/0.50$ 毫克/公斤/天组雄性和雌性中与测试物品相关的宏观发现由以下组成：肾脏变深红色、小脾脏和胃肠道多段变红色（粘膜变红或深红色区域）。

[0151] 在恢复尸检（第29天）时，未观测到与测试物品相关的宏观发现。小脾脏尺寸的主要原因似乎是因为红髓中血液较少。在显微镜下在脾脏中看见轻度或中度单细胞（淋巴性）坏死。在 $0.75/0.50$ 毫克/公斤/天组的动物中，在第5天评估时与测试物品相关的对血液学和凝血参数的作用包括较高的红细胞块（红细胞计数、血红蛋白和红细胞压积）、较低的血小板计数和延长的活化部分凝血活酶时间值。此组中，仅仅在雄性中较低的血小板计数是统计学上显著较低的，其中组平均水平低于历史对照组平均水平。雌性中较低的血小板计数不是统计学上显著的，但认为与测试物品相关。在第29天评估时，测试物品的施用对血液学或凝血参数无残效。在 $0.75/0.50$ 毫克/公斤/天组中，在第5天评估观测到的尿分析参数的与测试物品相关的变化包括较低的比重、较高的尿体积和增加的血液存在。在第29天，不存在尿分析参数的与测试物品相关的变化。

[0152] 在随机化（第-8天）前针对所有动物和在第4天（在剂量施用后大约2至4小时记录）和第27天针对所有存活动物记录多导（I、II、III、aVR、aVL、aVF和V2）ECG。所有ECG都定性和定量解释并且在正常限度内。基于测试前和给药后组平均值和对照值的比较，在任何剂量水平下，都未发现可归因于测试物品施用的与测试物品相关的作用。未发现节律异常。

[0153] 在测试前时期（第-8天）期间针对所有动物记录血压（收缩压、舒张压和平均动脉压）数据一次，并且在研究第4天（在剂量施用后大约2至4小时记录）和第27天针对所有存活动物记录血压。血压不受测试物品施用的影响。当比较对照和经测试物品处理的组时，第4天和第27天评估无统计学上显著的差异。

[0154] 总之，在 $0.15$ 毫克/公斤/天的剂量水平下，经由每天静脉内（缓慢推注）注射连续5天向雄性和雌性比格犬施用LB-100耐受性良好。在 $0.30$ 和 $0.75/0.50$ 毫克/公斤/天的剂量水平下，LB-100的施用引起不良的临床观测结果、较低的体重和组织学发现（肾脏堵塞和肾病、肝脏中有丝分裂和单细胞坏死增加、胸腺中淋巴性耗尽和单细胞坏死和/或胃或肠中糜

烂和/或出血),与在给药时期期间对临床病理学、器官重量和/或宏观发现的作用相关联。在第29天恢复尸检时,在0.30和0.75/0.50毫克/公斤/天组雄性和雌性中观测到肾脏中持续不良的与测试物品相关的组织学变化。这些变化更加表明向慢性进展,而非恢复。另外,在0.75毫克/公斤/天下观测到致死性。因此,最高非严重毒性剂量(HNSTD)为0.15mg/kg,其对应于研究第4天对于雄性和雌性分别267和335ng • h/mL的LB-100的AUC<sub>最后</sub>。

[0155] 实例3

[0156] 当前临床研究:

[0157] 存在一个临床试验,其中LB-100作为实体肿中的化学疗法敏化剂(NCT01837667)。试验未观测到剂量水平6(2.33mg/m<sup>2</sup>)上之剂量限制性毒性。

[0158] 具体地说,未观测到心脏或骨髓抑制性毒性。在剂量水平6下,LB-100的血浆浓度超过1μM。

[0159] 在1期临床试验中LB-100的耐受性良好。在大鼠和/或狗的GLP毒性研究中,以更高剂量给出LB-100,观测到肾变化。在大鼠中,这些包括肾脏的肾病和尿隐血、尿蛋白增加和显微镜下观测到白细胞;这些变化为可逆的。在大鼠中,在左心房和/或右心房的心外膜和心外膜下中观测到最低程度至轻度的亚急性发炎;发炎常常伴有间皮肥大。在犬中,第5天尿分析参数的变化包括在较高剂量下较低的比重、较高的尿体积和血液的存在增加;在第29天,尿分析参数不存在与测试物品相关的变化。一般在较高剂量下在犬中观测到的其它作用包括:血小板计数暂时降低,至第29天恢复;胃肠道作用(包括呕吐、腹泻、糜烂、灶性出血和单细胞坏死),一般在恢复期期间消退;肺部变化,包括急性发炎;以及注射部位出血。在连续5天施用LB-100的犬中未观测到ECG或血压异常。

[0160] 在研究期间密切监测患者的肾功能。在研究前、在研究期间至少每周一次以及在研究结束后进行尿分析和血液化学的评估。还监测患者的神经症状的发展,因为在给出较高剂量的LB-100的大鼠中报道有暂时性后肢瘫痪。

[0161] 研究终点:

[0162] 主要终点:

[0163] • 1b期:在开始2个周期(6周)中,存在如下定义的DLT,根据国家癌症研究所通用不良事件术语标准(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE)版本4.03分级。

[0164] • 2期:根据IWG 2006标准(参见表1和2),实现血液学改善(HI)和或细胞遗传学反应。实现此类反应的患者将被分类为“反应者”,并且其余患者将被分类为无反应者。

[0165] 表1:根据IWG 2006标准患有MDS和CMML的受试者的反应标准

[0166]

**改变自然病史**

完全缓解(CR)	骨髓: ≤5%成髓细胞, 所有细胞系正常成熟。 将注意到发育不良, 外周血持续: 血红蛋白 ≥ 11 g/dL 血小板 ≥ 100×10 <sup>9</sup> /L 嗜中性粒细胞 ≥ 1.0×10 <sup>9</sup> /L 胚细胞 0%
部分缓解(PR)	除以下外, 如果在治疗之前异常, 那么所有 CR 标准: 骨髓胚细胞比治疗前减少≥50%, 但仍>5% 细胞性和形态不相关
骨髓 CR	骨髓≤5%成髓细胞并比治疗前减少≥50%
稳定疾病(SD)	外周血: 如果 HI 反应, 那么除骨髓 CR 之外, 将注意到其未能实现至少 PR, 但>8 周无进展迹象
失败	在治疗期间死亡 疾病进展, 特征为血球减少症恶化, 骨髓胚细胞以%增加, 或进展至比治疗前更晚期的 MDS FAB 亚型
疾病进展(PD)	对于具有以下情况的受试者: 小于 5%胚细胞: 胚细胞增加≥50%至>5%胚细胞 5%-10%胚细胞: 胚细胞增加≥50%至>10%胚细胞 10%-20%胚细胞: 胚细胞增加≥50%至>20%胚细胞 20%-30%胚细胞: 胚细胞增加≥50%至>30%胚细胞 以下任一个: 粒细胞或血小板中从最大缓解/反应水平减少至少 50% 血红蛋白(Hgb)浓度减少≥2g/dL 输血依赖性

**细胞遗传学反应**

完全	染色体异常消失, 未出现新的染色体异常
部分	染色体异常减少至少 50%

**血液学改善(HI)**

红细胞系反应(HI-E) (治疗前 < 11 g/dL)	Hgb 增加 ≥ 1.5 g/dL 与先前 8 周中的治疗前输血次数相比, RBC 输血单位相应减少至少 4 次 RBC 输血/8 周的绝对次数。在 RBC 输血评估中仅仅计数针对治疗前 Hgb≤9.0 g/dL 给出的 RBC 输血
血小板反应 (HI-P) (治疗前 < 100×10 <sup>9</sup> /L)	以>20×10 <sup>9</sup> /L 开始的受试者, 绝对增加≥30×10 <sup>9</sup> /L < 20×10 <sup>9</sup> /L 增加至> 20×10 <sup>9</sup> /L, 并且增加至少 100%
嗜中性粒细胞反应(HI-N) (治疗前< 1.0×10 <sup>9</sup> /L)	增加至少 100%并且绝对增加>0.5×10 <sup>9</sup> /L

[0167] 表2:患有MDS的受试者的进展/复发标准和CMML

[0168]

**改变自然病史**

疾病进展(PD)	对于具有以下情况的受试者: 小于 5%胚细胞: 胚细胞增加≥50%至>5%胚细胞 5%-10%胚细胞: 胚细胞增加≥50%至>10%胚细胞
----------	---

[0169]

	10%-20%胚细胞：胚细胞增加≥50%至>20%胚细胞 20%-30%胚细胞：胚细胞增加≥50%至>30%胚细胞 以下任一个： 粒细胞或血小板中从最大缓解/反应水平减少至少 50% 血红蛋白(Hgb)浓度减少≥2g/dL 输血依赖性
疾病转化	转化成 AML (30%或更多胚细胞)
CR 或 PR 后复发	以下中的至少一个： 回到治疗前骨髓胚细胞% 粒细胞或血小板中从最大缓解/反应水平减少≥50% Hgb 浓度减少≥1.5 g/dL 或输血依赖性
<b>血液学改善(HI)</b>	
HI 后进展/复发	以下中的至少一个： 粒细胞或血小板中从最大反应水平减少至少 50% Hgb 浓度减少≥1.5 g/dL 输血依赖性

[0170] 次要终点：

[0171] • 仅仅1b期群组内的血浆浓度。

[0172] • 实现HI和/或细胞遗传学反应的具有del (5q) 的MDS患者的反应。

[0173] • 反应的持续时间被定义为从实现HI和/或细胞遗传学反应直至疾病进展或由疾病引起死亡的时间。

[0174] • 根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 标准(参见表1和2)的急性骨髓性白血病 (Acute myeloid leukemia, AML) 转化。

[0175] • 在LB-100施用前后经由活性PP2A分析试剂盒测量外周血中PP2A活性，并通过免疫组织化学 (IHC) 来评估骨髓 (BM) 样品中PP2A底物 (例如CDC25C、MDM2、AKT) 的磷酸化和p53表达中的下游标靶抑制。

[0176] • 如根据流式细胞术所测量，红细胞系祖细胞中红血球生成素诱发的STAT5活化。

[0177] • 在进入研究和研究最佳反应/结束和/或疾病进展时测定ABL1、ASXL1、CBL、CEBPA、CSF3R、CUX1、DNMT3A、ETV6、EZH2、FLT3、IDH1、IDH2、IKZF1、JAK2、KIT、KRAS、MLL、MPL、MYD88、NPM1、NRAS、PHF6、RUNX1、SETBP1、SF3B1、SH2B3、SRSF2、TET2、TP53、U2AF1、WT1 和 ZRSR2的复发基因突变。

[0178] 患者的选择：

[0179] 入选标准：

[0180] 1. 患者已经签署知情同意书 (Informed Consent Form, ICF) 并能够遵守协议要求

[0181] 2. 如以下实验室值所界定，患者具有恰当的器官功能：

[0182] a. 血清肌酐≤2×正常上限值 (ULN)

[0183] b. 在患有充分证明的吉尔伯特氏综合征 (Gilbert's syndrome) 或溶血或需要常规输血的患者中，总血清胆红素&lt;1.5×ULN或总胆红素≤3.0×ULN，其中直接胆红素在正常范围内

[0184] c. 丙氨酸转氨酶 (AST) 和天冬氨酸转氨酶 (ALT) &lt;3.0 × ULN

- [0185] 3. 在签署知情同意书时年龄 $\geqslant$ 18岁
- [0186] 4. 通过符合关于低或int-1风险的IPSS标准的世界卫生组织(WHO)标准,证明MDS或MDS/MPN的诊断
- [0187] 5. 对于非de1(5q)患者,失败的至少2个周期的阿扎胞苷或地西他滨或来那度胺先前治疗被定义为对治疗无反应、在任何时间点丧失反应或进展性疾病/对疗法不耐受。
- [0188] 6. 对于de1(5q)患者,失败的至少2个周期的来那度胺先前治疗被定义为对治疗无反应、在任何时间点丧失反应或进展性疾病/对疗法不耐受。
- [0189] 7. 东部肿瘤协作组(ECOG)性能状态评分为0、1或2
- [0190] 8. 在进入研究前有生育可能的女性和男性必须同意使用恰当的避孕(激素或屏障节育方法;禁欲;输卵管结扎、配偶的输精管切除术)至少28天并历时参与研究的持续时间。如果女性在参与本研究时怀孕或疑似怀孕,应立即告知其治疗医师。
- [0191] 排除标准:
- [0192] 1. 患者具有已知的HIV感染病史(测试不是强制性的)。
- [0193] 2. 患者具有任一以下心脏异常:
- [0194] a. 症状性充血性心脏衰竭
- [0195] b. 在招收前心肌梗塞 $\leqslant$ 6个月
- [0196] c. 不稳定心绞痛
- [0197] d. 严重不受控的心律失常
- [0198] 3. 在招收时,伴随恶性病或先前恶性病的无疾病时间间隔小于2年。无论诊断时间如何,皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌充分切除或原位癌(亦即子宫颈)充分切除的患者都可以招收。
- [0199] 4. 在研究药物治疗第一天的14天内,使用化学治疗剂或实验药剂(非市售的药剂)治疗MDS。生长因子支持可以用于嗜中性粒细胞减少性感染的短期管理。允许在离第一LB-100 $>$ 8周开始的稳定剂量的红血球生成素刺激剂。
- [0200] 5. 从此研究中排除孕妇,因为LB-100尚未在怀孕受试者中进行研究。因为用LB-100治疗母亲在哺乳婴儿中引起不良事件的风险是未知的,但存在可能性,所以如果母亲用LB-100治疗,那么应中断哺乳。
- [0201] 女性和少数民族的入选:
- [0202] 男性和女性以及所有种族和族群的成员都是符合条件的。
- [0203] 研究设计:
- [0204] 本研究为一个单机构、开放标签的1b/2期临床试验,其评定静脉内LB-100在较低风险MDS患者中的毒性和功效,其以2部分进行:1期剂量发现部分,接着为西蒙两阶段2期设计。使用终止规则以监测过多不可接受的不良事件,并且针对如WHO定义的转化成急性骨髓性白血病(参见表1和2)监测患者。符合条件的受试者必须具有MDS或MDS/MPN的WHO诊断,并满足关于低或int-1风险疾病的IPSS标准,并且先前低甲基化剂或来那度胺失败(de1(5q)患者必须是来那度胺失败/不耐受性)。在剂量发现期,以在剂量水平1下开始的递增剂量(参见表3),在各21天周期的第1-3天在15分钟内患者接受LB-100的静脉内输注。追踪患者至少6周(2个周期),接着可以充分评估每个群组的安全性,并决定下一群组中的剂量递增。MTD被定义为如下剂量水平,低于其,在 $\geqslant$ 33%患者中显现出DLT,或如果<33%患者中显现

出DLT,那么为剂量水平2。

[0205] 表3:

[0206] 治疗剂量水平部分1:LB-100单药剂剂量水平LB-100 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )

剂量水平	LB-100 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )
-2	0.83
-1 <sup>(a)</sup>	1.25
1(起始剂量)	1.75
2	2.33

<sup>a</sup> 在剂量水平 1 观测到 DLT 的情况下, 随后患者将招收在剂量水平-1 中。

[0208] 在剂量发现期结束后,进行剂量扩增,其中如由剂量递增期确定,使用21天周期,用LB-100以MTD静脉内施用来治疗患者。如下应用西蒙两阶段设计:1期:招收总共21名在MTD可评估的患者(包括在研究阶段1部分期间招收的患者)。如果如根据IWG2006标准(HI和/或细胞遗传学反应)所界定,存在2名或更少反应者,那么提早终止研究,结论为所述方案不保证进一步研究。如果存在3名或更多反应者,那么允许招收,继续阶段2。

[0209] 阶段2:再招收20名可评估的患者,总共41名。如果存在6名或更少反应者,那么支持此治疗继续研究的证据不充足。如果存在7名或更多反应者,那么有充足的证据支持LB-100在3期中进行进一步研究。



[0211] 方案1:总体研究设计

[0212] 剂量限制性毒性

[0213] NCI通用不良事件术语标准(CTCAE)版本4.03将用于将毒性分级。DLT被定义为贯穿至治疗周期2结束,出现的任何以下不良事件,并且认为其与研究治疗可能、很可能或明确相关:

[0214] 1.除如下情况外,治疗相关的非血液学CTCAE级别3-4毒性:

[0215] a.在临幊上不显著并且在72小时内充分控制的级别3代谢/电解质异常不视为DLT。

[0216] b.尽管最大药物治疗,仍然级别3恶心/呕吐/腹泻。

[0217] 在DLT评估期(贯穿至周期2结束)期间具有DLT的患者从研究离开并且不接受进一步治疗。追踪具有DLT的患者,直至毒性消退,返回至基线或稳定。

[0218] 剂量基本原理

[0219] 在临幊前研究中,研究历时3天、4天或5天的每天LB-100剂量施用的时程。在每天×5天方案中,大鼠毒性数据指示在LB-100第4天施用后一些肾毒性明显。因此,相信每天×3剂LB-100为安全初始剂量,并且此给药在进行中的1期临床试验中是安全的。每个剂量相隔24小时(+/-2小时)施用。在临幊中施用药物以获得恰当的生物标记物评估。在实验方法章节中描述报告的不良事件和潜在的风险。还在实验方法章节中描述LB 100的适当剂量修改。

[0220] LB-100呈无菌溶液供应用于静脉内施用。LB-100无菌注射液的每个小瓶含有10mL1.0mg/mL LB-100于谷氨酸单钠pH 10.5中的溶液。LB 100存储在20°C(容许范围:25°C至10°C)下。将适当剂量抽吸在无菌注射器中,并加入500mL标准生理盐水(0.9%),并在2小时静脉内施用。在生理盐水中的稀释降低pH值,从而使得输液不刺激,但避免外渗。在标准生理盐水中稀释后,在8小时内施用LB-100。

[0221] 总体伴随药物疗法和支持治疗指南

[0222] 一般来说,允许使用被认为是患者护理所需的任何伴随药物治疗/疗法(除非被禁,参见下文)。指示患者告知研究场所关于其在研究药物开始后服用的任何新的药物治疗。在研究时不允许患者采用任何其它抗癌疗法(例外参见下文)。如以下规定,允许生长因子支持。所有伴随药物以及剂量信息、施用日期和使用原因都报告在病例报告表中。要求患者记录任何自我药物疗法;应特别仔细地问询患者有关任何自我药物疗法。

[0223] 被禁的药物治疗

[0224] 在研究期间不允许针对贫血的红血球生成刺激剂(ESA)。在研究期间允许G-CSF用于患有发热性嗜中性粒细胞减少症的受试者和短期使用。

[0225] 在患者被招收在试验的治疗部分时,除研究治疗外的抗癌疗法(化学疗法、内分泌、生物或放射疗法和手术)不得给与患者。如果患者需要这类药剂,那么患者永久地中断研究的治疗部分。例外是已经无疾病至少2年的使用辅助激素疗法(例如阿那曲唑(anastrozole)/他莫昔芬(tamoxifen))的乳腺癌患者。在患者进行研究时不得使用其它研究性疗法。

[0226] 在整个研究期间不允许中药制剂/药物治疗,因为始终可能有潜在的药物-药物相互作用。这些中药药物治疗包括(但不限于):金丝桃(St. John's wort)、卡瓦(Kava)、麻黄

属植物(麻黄)、银杏、脱氢表雄酮(DHEA)、育亨宾(yohimbe)、锯叶棕和人参。患者应在第一剂研究治疗前停止使用这些中药药物治疗至少7天。

[0227] 疗法的持续时间

[0228] 受试者总共治疗18周。对于在第18周反应的受试者,可以继续治疗,直至应用以下标准之一:

[0229] • 达到剂量限制性毒性,

[0230] • 阻止治疗进一步施用的并发症,

[0231] • 不可接受的不良事件,

[0232] • 患者决定退出研究,或

[0233] • 在研究人员的判断下,患者状况的总体或特定变化致使患者是进一步治疗所不可接受的。

[0234] • 根据IWG 2006标准,有疾病进展的证据。

[0235] • 未继续治疗的受试者将在第18周结束其研究就诊。

[0236] 随访持续时间

[0237] 按照治疗日程表,追踪受试者18周。18周后,每月追踪继续研究的受试者。每6个月最新有关AML转化的停止治疗数据或直至死亡,无论哪个首先发生。追踪因不可接受的不良事件而从研究去除的受试者,直至不良事件消退或稳定。

[0238] 从研究中去除的标准

[0239] 如果受试者满足以下标准中的至少1个,那么受试者被视为已经完成研究:

[0240] • 受试者已经完成18周的研究药物疗法治疗,无反应。

[0241] • 受试者在研究期间死亡。

[0242] • 受试者经历治疗相关的AE,使其退出研究。

[0243] 受试者可以在任何时间自愿退出研究药物的疗法或撤销同意研究。研究人员还可以在其判断下在任何时间中断受试者参与研究。记录受试者退出研究的日期和原因。

[0244] 如果受试者永久地退出研究药物疗法的治疗,但未同意退出,那么研究人员将极力设法使受试者在退出时完成所有退出评估,并且完成所有预定的随访。如果出现以下情况,那么中断研究药物疗法的治疗:

[0245] • 受试者撤销同意。

[0246] • 在研究人员的医学判断下进一步参与将伤害受试者的健康或康乐。

[0247] • 研究终止。

[0248] • 受试者怀孕

[0249] • 受试者呈现白血病转化(如至少20%的骨髓胚细胞计数或至少20%的外周胚细胞计数持续至少8周所证明)。

[0250] • 在治疗16周后未获得临床益处。

[0251] • 根据IWG 2006标准,有疾病进展的证据。

[0252] • 受试者明显不遵从协议的要求。

[0253] • 受试者具有不良的经历,在研究人员判断下,此不良的经历使得继续参与研究成为不可接受的风险。

[0254] 给药延迟/修改

[0255] 对于不耐受协议规定的给药时程的患者,允许调整剂量以使患者继续研究治疗。所有剂量修改、中断或中止是基于如根据NCI临床毒性标准(NCI-CTCAE 4.03版)分级的最坏先前毒性。一旦在治疗周期期间剂量减少,那么在任何随后周期期间不允许再次递增。如果出于除毒性外的原因中断LB-100的施用,那么对应的研究药物的治疗可以在相同剂量下重新开始。一般来说,对于在剂量中断下消退的级别1毒性或级别2毒性(参见表5),不减少剂量,但适当时提供治疗以控制症状。

[0256] 如果患者经历符合DLT标准的不良事件(参见实例6),那么患者从研究离开并且不接受进一步治疗。需要LB-100剂量延迟>28天的患者永久地中断研究药物。此外,需要LB-100减少>2剂的患者永久地中断研究药物。

[0257] 在中断所有研究治疗或AE消退至≤级别1后,永久地中断所有研究药物的患者每周或每隔一周进行随访,历时30天,无论哪个首先发生,随访包括适合于监测所述事件的所有研究评估。

[0258] 表4:LB-100的剂量减少步骤

[0259]

<b>LB-100 的剂量减少步骤</b>	
<b>LB-100 剂量和剂量减少*</b>	
起始剂量水平	MTD
剂量水平-1	参见表3
剂量水平-2**	参见表3

\* 剂量减少应基于先前毒性  
\*\* = 如果需要低于水平-2 的剂量减少, 那么患者应中断 LB-100

[0260] 表5中描述疑似与LB-100相关的毒性的剂量修改和剂量中断的指南。治疗以较低剂量重新开始:

[0261] • 如果相同毒性重现相同严重程度,那么下一次治疗再开始必须在更低剂量下重新开始,无论持续时间多长。

[0262] • 如果相同毒性重现更坏的严重程度,那么患者必须中断LB-100的治疗。

[0263] 表5:

[0264] LB-100-在治疗相关的不良事件下治疗中断和再开始的推荐剂量修改和标准

[0265]

<b>更坏的毒性(CTCAE 4.03 级别)**</b>	<b>LB-100 的剂量修改</b>
<b>血液学</b>	
<b>嗜中性粒细胞减少症(ANC)</b>	

[0266]

严重发热性嗜中性粒细胞减少症 (ANC < 0.5×10 <sup>9</sup> /L, 温度≥38°C 及进入 ICU)	省略剂量, 直至消退, 接着↓1 剂量水平
<b>血小板减少症</b>	
级别 4 (PLT<25×10 <sup>9</sup> /L)和大出血事件	省略剂量, 直至出血消退, 接着↓1 剂量水平
<b>肾</b>	
<b>血清肌酐</b>	
级别 1 (< 2×ULN)	维持剂量水平
级别 2 (2-3×ULN)	省略剂量, 直至消退至≤级别 1, 接着: 如果在≤7 天内消退, 那么维持剂量水平 如果在>7 天内消退, 那么↓1 剂量水平
级别 3 (> 3.0 - 6.0×ULN)	患者永久地中断 LB-100
级别 4 (> 6.0×ULN)	患者永久地中断 LB-100
<b>血尿症</b>	
级别 1 (无症状)	维持剂量水平
级别 2 (有症状)	省略剂量, 直至消退至≤级别 1, 接着: 如果在≤7 天内消退, 那么维持剂量水平 如果在>7 天内消退, 那么↓1 剂量水平
级别 3	患者永久地中断 LB-100
级别 4	患者永久地中断 LB-100
<b>心脏</b>	
有症状, 对介入起反应, 射血分数 20-39% 或从基线下降>20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>省略 LB-100, 直至消退*(如下定义), 接着↓1 剂量水平</li> <li>重复测量 LVEG, 如果在 21 天内不消退*, 那么患者永久地中断 LB-100 治疗</li> </ul>
难治或控制不佳, 射血分数<20%	患者永久地中断 LB-100
级别 4 (> 10.0×ULN)	患者永久地中断 LB-100
* 当患者无症状, 静止射血分数>40%并且从基线降低<20%时, 认为所述事件消退	
<b>AST 或 ALT</b>	
级别 1 (> ULN - 3.0×ULN)	维持剂量水平, 根据协议监测 LFT
级别 2 (> 3.0 - 5.0×ULN), 总胆红素不升高至> 2.0×ULN	省略剂量, 直至消退至≤级别 1, 接着: 如果在≤7 天内消退, 那么维持剂量水平 如果在>7 天内消退, 那么↓1 剂量水平
级别 3 (> 5.0 - 20.0×ULN), 总胆红素不升高至> 2.0×ULN	患者永久地中断 LB-100
级别 4 (> 20.0×ULN), 胆红素不升高至> 2.0×ULN	患者永久地中断 LB-100
<b>AST 或 ALT 和同时胆红素</b>	
AST 或 ALT > 3.0×ULN 和总胆红素> 2.0×ULN	患者永久地中断 LB-100
** 通用不良事件术语标准(CTCAE)版本 4.03	

[0267] AE的定义

[0268] 受试者或临床研究受试者中暂时与药品使用相关的任何不良医学事件,无论是否认为与药品相关。注意:因此,AE可以是暂时与药品使用相关的任何不利和不期望的征象

(包括异常的实验室发现)、症状或疾病(新或恶化)。

[0269] 符合AE定义的事件包括:

- [0270] • 长期或间断的预先存在的病状恶化,包括病状的频率和/或强度增加。
- [0271] • 在研究产品施用后检测或诊断的新病状,即使其在研究开始前可能已经存在。
- [0272] • 可疑相互作用的征象、症状或临床后遗症
- [0273] • 可疑过度剂量的研究产品或伴随药物疗法的征象、症状或临床后遗症(过度剂量本身将不报告为AE/SAE)。在18周的初始LB-100治疗/暴露的持续时间内“缺乏功效”或“预期药理学作用失败”不报告为AE或SAE。然而,如果满足AE或SAE的定义,那么报告由缺乏功效产生的征象和症状和/或临床后遗症。

[0274] 不符合AE定义的事件包括:

- [0275] • 医学或手术程序(例如内窥镜检查、阑尾切除术);引起所述程序的症状为AE。
- [0276] • 未发生不良医学事件的情形(社交和/或顺便进入医院)。
- [0277] • 在研究开始时存在或检测到预先存在的疾病或症状预期的每日之间的波动,其未恶化。
- [0278] • 所的疾病/病症或所研究的疾病/病症预期的进展、征象或症状,除非比对受试者的症状所预期更严重。

[0279] • 由于所研究的疾病而死亡。

[0280] SAE的定义

[0281] 严重不良事件为在任何剂量下出现以下情形的任何不良的医学事件:

[0282] • 引起死亡

[0283] • 危及生命。注意:术语“危及生命”定义是指在发生所述事件时使受试者处于死亡风险下的事件。其不是指在更严重情况下假设可能引起死亡的事件。

[0284] • 需要住院或延长现行住院时间。注意:一般来说,住院表示受试者已经留在(通常涉及至少停留过夜)医院或急救室,进行在医师办公室或门诊环境下已经不适合进行的观测和/或治疗。在住院期间发生的并发症为AE。如果并发症延长住院时间或满足任何其它严重标准,那么所述事件是严重的。当对出现“住院”是否为必需存在怀疑时,AE应视为严重的。为选择性治疗未从基线恶化的预先存在的症状而住院不认为是AE。

[0285] • 引起残疾/机能不全。注意:术语残疾意谓人进行正常生活功能的能力遭到大量破坏。此定义并不意图包括经历相对少见的医学重要情况,例如无并发症的头痛、恶心、呕吐、腹泻、流感和意外外伤(例如踝关节扭伤),其可能干扰或妨碍每日生活功能,但不造成大量破坏。

[0286] • 先天性异常/先天缺陷

[0287] • 使用NCI CTCAE v 4.03评估所有治疗相关的级别4的非血液科实验室异常。

[0288] 进行医学或科学判断,从而确定在其它情况下报告是否恰当,例如可能不是立刻危及生命或导致死亡或住院、但可能使受试者陷入危险或可能需要医学或手术介入以防止出现上述定义中所列其它后果之一的重要医疗事件。这些也被认为是严重的。

[0289] 这类事件的实例是侵袭性或恶性癌症、急救室或在家针对以下的强化治疗:过敏性支气管痉挛;或未引起住院抽搐;或药物依赖性或药物滥用的发展。

[0290] 与研究产品的关系

[0291] 规定要求研究人员基于可获得的信息评估与研究产品的关系。在收到任何新的信息时回顾所述评估并在必要时进行修正。“合理可能性”意指传达存在表明因果关系的事实/证据或论断。可以支持“合理可能性”的事实/证据或论断包括例如时间关系、药理学上预测的事件或阳性去激发或再激发。还考虑例如伴随药物疗法、并发症或相关病史等混杂因素。

[0292] 被报告为AE和SAE的实验室和其它安全性评估异常

[0293] 按照NCI-CTCAE标准,记录任何异常实验室测试结果(血液学、临床化学或尿分析)或其它安全性评估(例如ECG、放射性扫描、生命征象测量),包括从基线恶化的测试结果。然而,如果在研究人员或治疗医师的医学和科学判断下认为这些实验室结果是临幊上显著的,那么记录为AE或SAE。除了研究人员或治疗医师判断比针对受试者的病状或死亡所预期更严重的发现,与潜在疾病相关的任何临幊上显著的安全性评估不报告为AE或SAE。收集例如贫血、白细胞减少症或血小板减少恶化等典型疾病相关事件的数据。

[0294] 在研究期间经历的所有感染都记录为AE或SAE。

[0295] 未被鉴定为SAE的疾病相关的事件和/或疾病相关的后果

[0296] 以下情况不鉴定为AE或SAE,条件是不认为其归因于研究药物疗法:

[0297] • 在第一剂LB-100前发生的事件。

[0298] • 疾病进展情形。

[0299] 妊娠

[0300] 报告在参与研究期间出现的任何妊娠。为确保受试者的安全性,在获知出现的妊娠的2周内以LB-100的复写本(CC)通知书向FDA报告每次妊娠。追踪妊娠以确定母亲和孩子的结果(包括早期终止)和状态。妊娠并发症和出于医学原因的选择性终止报告为AE或SAE。自然流产报告为SAE。与妊娠相关发生、在受试者完成研究后引起研究人员关注且研究人员认为可能与研究产品相关的任何SAE迅速地向药物警戒组报告。另外,收集有关怀孕同时受试者招收在研究中的男性研究受试者的任何女性伴侣的妊娠信息。妊娠信息如上所述来报告。

[0301] 检测AE和SAE的时间段和频率

[0302] 研究人员或场所工作人员负责检测、记录和报告满足AE或SAE定义的事件。从研究产品开始并贯穿随访联系来收集AE。在与以上针对AE所述相同的时间段内收集SAE。然而,从受试者同意参与研究的时间直至且包括任何随访联系,记录被评估为与参与研究(例如研究产品、协议指定程序、侵入性测试或现有疗法的变化)相关的任何SAE。所有SAE如所指示来报告。

[0303] 在通知Lixte生物技术下向FDA迅速报告严重不良事件和其它事件

[0304] 在临床研究期间或在接受最后一剂研究药物疗法的30天内发生的任何严重不良事件,无论是否与研究药物相关,研究人员都应进行报告。另外,还应报告由于协议特定的诊断程序或介入而发生的任何SAE。在停止LB-100后的任何时间引起研究人员关注并且研究人员认为与LB-100相关或可能与LB-100相关的SAE如果发生并且在其发生时向FDA报告。

[0305] 另外,为了履行国际报告义务,从受试者同意参与研究的时间开始直至其退出,收集并记录与参与研究(例如程序、侵入性测试、现有疗法的变化)有关或与同时进行的药物疗法有关的SAE。

[0306] 表6:SAE的报告

[0307]

事件类型	初始报告		有关先前报告的随访信息	
	时间范围	文件	时间范围	文件
所有 SAE	24 小时*	“SAE” 数据采集工具	24 小时*	更新后的 “SAE” 数据采集工具
妊娠	2 周*	妊娠通知书形式	2 周*	妊娠随访形式
*从报告人员获知 SAE 或妊娠时的时间点起				

[0308] SAE的规定报告要求

[0309] 研究人员向FDA(和Lixte生物技术)迅速通知SAE是必不可少的,从而对受试者的安全性履行法律义务和伦理责任。赞助者-研究人员具有告知地方管理机构和其它管理机构有关临床研究中的产品的安全性的法律责任。赞助者-研究人员将遵守关于向管理机构、机构审查委员会(Institutional Review Board, IRB)、FDA报告安全性、通知Lixte生物技术和副研究人员的特定规定要求。根据地方规定要求和FDA给出的那些政策,准备有关可疑的意外严重不良反应的研究人员安全性报告,并根据需要转发给研究人员和Lixte生物技术。根据地方要求,在适当时,从李莫菲特癌症中心(H.Lee Moffitt CancerCenter)收到描述SAE或其它特定安全性信息(例如SAE的概述或清单)的研究人员安全性报告的研究人员将其与CIB一起提交,并告知IEC/IRB。

[0310] 表7:骨髓发育不良综合征的国际预后评分系统(IPSS)

[0311]

特征	分数				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髓胚细胞(%)	<5	5-10		11-20	21-30
核型*	好	中等	差		
血球减少数目	0-1	2-3			

[0312] \*好=正常,-y,del (5q) 或de 1 (20q);差=染色体7异常或复合体( $\geq 3$ )异常;中等=所有其它总分数:0=低风险,0.5-1.0=中等-1,1.5-2.0=中等-2,>2.0=高

[0313] 表8:MDS的WHO分类

[0314]

WHO 类别	外周血	骨髓
难治性血球减少症伴单系发育异常(RCUD): (难治性贫血(RA)、难治性嗜中性粒细胞减少症(RN)、难治性血小板减少症(RT))	单血球减少<1% 胚细胞 <1×10FF9FF 单核细胞	单系发育异常(一个骨髓谱系中>10%) <10%骨髓或巨核细胞发育不良 < 5%胚细胞 < 15%铁粒幼红细胞
难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞(RARS)	贫血 < 1%胚细胞 < 1×10FF9FF 单核细胞	红细胞系发育不良 < 10%骨髓或巨核细胞发育不良 < 5%胚细胞 > 15%铁粒幼红细胞
难治性细胞减少症伴多系发育异常(RCMD)	两系或全血细胞减少症 < 1%胚细胞 <1×10FF9FF 单核细胞	2 个或更多个细胞系中>10%细胞发育不良 < 5%胚细胞 +/- 15%铁粒幼红细胞(RCMD-RS)
难治性贫血伴多系发育异常和环状铁粒幼红细胞(RCMD-RS)	两系或全血细胞减少症 < 1%胚细胞 <1×10FF9FF 单核细胞	2 个或更多个细胞系中>10%细胞发育不良 < 5%胚细胞 > 15%铁粒幼红细胞
I型及II型胚细胞过多性难治性贫血(RAEB-1及RAEB II)	血细胞减少症 I型: 1-5%胚细胞 II型: 5- 19%胚细胞	单系或多系发育异常 I型: 5-9%胚细胞 II型: 10-19%胚细胞
与分离的 del(5q) 相关的 MDS	贫血 正常或升高的血小板 < 5%胚细胞	正常或增加的巨核细胞 < 5%胚细胞
未分类的 MDS(MDS-U)	血细胞减少症 <1%胚细胞	骨髓或巨核细胞系的单系发育异常 < 5%胚细胞

[0315] 药物信息

[0316] LB-100呈无菌溶液供应用于静脉内施用。LB-100存储在-20°C (容许范围:-10°C至-25°C (或较低))下。每个小瓶含有浓度为1mg/ml的LB-100。

[0317] 研究药物顺应性和责任

[0318] 由研究人员和/或研究工作人员,在每次患者就诊时,使用由患者和/或照护人员提供的丸剂计数和信息来评估顺应性。对所用的研究药物疗法、施用的剂量和就诊与研究完成之间的时间间隔的记录以药物责任表记录。此信息在每次患者就诊时记录在源文档中。

[0319] 研究药物责任

[0320] 研究人员或指定人员在药物责任分类账中保持研究治疗的发货和分配的准确记录。在现场就诊期间和研究完成时通过现场监测器注意药物责任。

[0321] 在研究结束时以及在研究过程期间适当时,研究人员将所有未使用的研究治疗、包装、药物标记和完成的药物责任分类账的拷贝返回给Lixte生物技术。

[0322] 丢弃和破坏

[0323] 适当,药物供应可在药物供应组或第三方摧毁。在研究场所破坏研究药物仅仅在Lixte生物技术事先同意下批准以及在地方管理允许下才允许。

[0324] 研究日程表

[0325] 在LB-100治疗开始前4周内进行所有筛选评估。受试者在治疗开始前4周内进行骨髓活检和抽吸(包括细胞遗传学)。在研究治疗起始前记录所有输血和输血前血红蛋白或血小板计数8周。需要严格遵守就诊时程。在就诊或测试无法预约在准确的就诊日的情况下,日程安排允许±7天的窗口。在分配日期的28天窗口内进行骨髓抽吸和活检。允许在签署知情同意书前的筛选期内进行的测试(包括骨髓活检和抽吸)用于本研究中。

[0326] 基线评估

[0327] 开始治疗的4周内进行

[0328] 病史,包括:

[0329] • 例如WHO亚型、IPSS评分、先前治疗等疾病特征

[0330] • ECOG性能状态(参见表1)

[0331] • 同时进行的药物疗法评述

[0332] • 常规体检

[0333] • 骨髓检查,包括细胞形态、细胞遗传学评估、流式细胞术分析和利用下一代测序(NGS)骨髓小组的分子分析

[0334] 实验室评估:

[0335] • 差分CBC

[0336] • 临床化学,包括BUN/尿素、肌酐、钠、钾、碱性磷酸酶、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素和白蛋白

[0337] • 尿分析

[0338] • 在第一剂研究药物疗法前,在第-1天或在第1天,对可能生育的女性进行尿或血清妊娠测试。

[0339] • 评述和记录先前8周的任何血液和血液支持疗法产物。

[0340] 表9:ECOG性能状态标准

[0341]

**ECOG 性能状态量表**

级别	描述
<b>0</b>	正常活动。充分活动,能够在无限制下继续进行所有疾病前性能
<b>1</b>	症状,但可走动。限制身体激烈活动,但可走动,并且能够做轻的或久坐的工作(例如轻的家务、办公室工作)。
<b>2</b>	床上时间<50%。可走动并且能够完全照顾自己,但不能进行任何工作。醒着的时间多达并且约超过50%。
<b>3</b>	床上时间>50%。仅仅能够有限地照顾自己,被限制于床或椅子超过醒着的时间的50%
<b>4</b>	100%卧床。完全丧失能力。无法进行任何的自我护理。完全被限制于床或椅子。
<b>5</b>	死亡

[0342] 治疗时间表

[0343] 治疗期(1-18周):在第1-3天静脉内施用LB-100,历时3周治疗周期。根据研究人员,受试者每周或更经常地进行白细胞差分CBC和完全代谢型态分析(CMP)。在周期3和6(第9、18周)后进行BM抽吸和活检与细胞遗传学分析和NGS骨髓小组以评估病理反应、细胞遗传学反应、分子反应和疾病进展。

[0344] 第18周治疗结束:受试者完成反应评估。提早中断研究的受试者在其最后一剂研究产品后两周内结束其就诊。进行体检、生命征象、伴随的药物疗法、不良事件的报导、CBC、CMP和BM抽吸和活检与细胞遗传学分析和NGS骨髓小组。

[0345] 继续期:在完成周期6反应评估后,一些反应者继续接受LB-100。每6个周期后重复骨髓活检和抽吸。根据研究人员,每月或更经常地获得CBC和CMP,并且按照护理标准,获得完全代谢型态。

[0346] 停止治疗评估:包括实现的最佳反应、首次反应的日期、丧失反应的日期、中断的原因。

[0347] 停止治疗评估:包括生命状态、死亡/最后一次接触的日期、转化成AML和转化成AML的日期(适用的话)。此评估每6个月更新,历时2年。

[0348]

表 10：研究日程表

研究日程表 评估	治疗 前	周期 1						周期 2 和后续周期					每 3 个周 期后	研究结 束**
		第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 8 天 <sup>a</sup>	第 15 天 <sup>a</sup>	第 22 天 <sup>b</sup>	在第 1 天 前或第 1 天 <sup>b</sup>	第 2 和 3 天	第 8 天 <sup>a</sup>	第 15 天 <sup>a</sup>	第 22 天 <sup>b</sup>		
知情同意书	X													
病史	X													
体检	X	X						X						X
身高	X													
体重	X	X						X						X
生命征象 <sup>c</sup>	X	X	X	X			X	X	X		X			X
ECOG PS	X	X						X						X
骨髓活检和抽吸	X													X X
流式细胞术和细 胞遗传学	X													X X
NGS 骨髓小组	X													X X
相关研究	X													X
反应评估														X X
血液学 <sup>d</sup>	X	X		X	X	X		X		X	X	X		X
血液化学 <sup>e</sup>	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X		X
尿分析	X	X		X	X	X	X	X				X		X
妊娠测试	X <sup>f</sup>													
PK 血液取样 <sup>g</sup>		X		X										
PD 血液取样		X		X										
输血日志	X													X
最佳反应														X
伴随的药物治疗	X	<-----整个研究中----->												X
不良事件		<-----整个研究中----->												X

LB-100 在每 21 天周期的第 1-3 天 IV 施用。

a: 在规定的第 8 天和第 15 天日程安排冲突的情况下，可应用±3 天的窗口。

b: “第 22 天”=患者继续治疗的下一个周期的第 1 天。在下一个周期药物施用前的 3 天内进行后续周期的第 1 天评估。如果在前一周期的第 22 天进行，那么不重复这些测试。

c: 生命征象，包括血压、心跳速率、呼吸速率和温度。第 1-3 天部分 1: 在输注 LB-100 前、输注结束后 15 分钟内和输注结束后 2 小时。

d: 血液学，包括血红蛋白、差分 WBC 和血小板计数。

e: 血液化学，包括钠、钾、BUN、葡萄糖、SGOT/SGPT(ALT/AST)、碱性磷酸酶、总蛋白质、总胆红素、白蛋白、肌酐和钙。

f: 妊娠测试；对于可能生育的女性，在第-1 天或第一剂药物疗法前的第 1 天，证明阴性妊娠测试(尿或血清)

g: 仅仅试验的 1 期部分

在 LB-100 治疗开始前 4 周内进行所有筛选/治疗前评估。

第 18 周评估和治疗结束：受试者在其最后一次 LB-100 施用后一周内完成反应评估。提早中断研究的受试者在其最后一剂研究产品后两周内结束其就诊。进行体检、生命征象、伴随的药物疗法、不良事件的报导、CBC 和血液化学和 BM 抽吸和活检与细胞遗传学分析和 NGS 骨髓小组。

\*\*继续期：在完成周期 6 反应评估后，一些反应者(HI 和/或细胞遗传学反应)继续接受 21 天周期的 LB-100。每 6 个周期后重复骨髓活检和抽吸。根据研究人员，每 4 周或更经常地获得 CBC 和 CMP。在停止治疗一周内进行停止治疗评估。停止治疗评估：包括最佳反应、首次反应的日期、丧失反应的日期、中断的原因。停止治疗跟踪：包括生命状态、死亡/最后一次接触的日期、转化成 AML 和转化成 MLL 的日期(适用的话)。此评估每 6 个月更新，历时 2 年。

\*\*\*\* 所有日期都是+/-一周

[0349] 作用的测量

[0350] 定义:

[0351] 根据修改的国际工作组 (IWG) 2006标准(表1和2)(谢森等人,2006 (Cheson, B.D.etal.,2006))评估反应和进展。改善必须持续≥8周。

[0352] 治疗前血红蛋白的红细胞系反应<11g/dL:

[0353] • 血红蛋白增加≥1.5g/dL。

[0354] • 对于输血前基线血红蛋白≤9g/dL的输血受试者,与先前8周的治疗前输血次数相比,先前8周中减少4个或更多RBC单位。

[0355] 治疗前血小板计数<50×10<sup>9</sup>/L的受试者的血小板反应:

[0356] • 主要血小板反应:绝对增加≥30×10<sup>9</sup>/L。如果在基线下血小板<20×10<sup>9</sup>/L,那么增加100%将鉴定为主要血小板反应。如果在基线下受试者为输血依赖性的,那么血小板输血独立性连续持续8周将鉴定为主要血小板反应。

[0357] • 完全血小板反应:连续8周血小板计数增加至≥100×10<sup>9</sup>/L。

[0358] 治疗前ANC<1×10<sup>9</sup>/L的嗜中性粒细胞反应:

[0359] • 增加≥100%并且绝对增加>0.5×10<sup>9</sup>/L

[0360] 在血液学改善后进展/复发:以下至少一种:

[0361] • 任何最新发展(RBC/血小板)的输血依赖性,

[0362] • 粒细胞或血小板从最大反应水平减少≥50%,

[0363] • 或血红蛋白减少≥1.5g/dL。

[0364] 完全反应(CR)

[0365] • 骨髓:≤5%成髓细胞,所有细胞系正常成熟

[0366] • 注意到持续的发育不良

[0367] • 外周血:

[0368] ○血红蛋白≥11g/dL

[0369] ○血小板≥100×10<sup>9</sup>/L

[0370] ○嗜中性粒细胞≥1.0×10<sup>9</sup>/L

[0371] ○胚细胞0%

[0372] 部分反应(PR)

[0373] • 除以下外,如果在治疗之前异常,那么所有CR标准:

[0374] • 骨髓胚细胞比治疗前减少≥50%,但仍>5%

[0375] • 细胞性和形态不相关

[0376] 骨髓完全反应(mCR)

[0377] • 骨髓:≤5%成髓细胞并比治疗前减少≥50%

[0378] • 外周血:如果HI反应,那么除骨髓CR之外,将注意到其

[0379] 稳定疾病(SD)

[0380] • 未能实现至少PR,但>8周无进展迹象

[0381] 反应持续时间:

[0382] 反应持续时间被定义为达到主要终点,直至由以上概述的骨髓反应界定的疾病进展、CR、骨髓CR或PR后的进展/复发或如以上概述的血液学改善(HI)后的进展/复发的第一个日期之间的时间。

[0383] 病理反应:病理反应被分类为PR、CR或mCR。外周血和/或骨髓中的反应参数必须持续至少4周。参见表1和2。

[0384] 统计学考虑因素

[0385] 研究设计

[0386] 临床试验作为一个单机构、开放标签的1b/2期临床试验进行,其评定静脉内LB-100在较低风险MDS患者中的毒性和功效,其以2部分进行:1期剂量发现部分,接着为西蒙两阶段2期设计。使用终止规则以监测过多不可接受的不良事件,并且针对如WHO定义的转化成急性骨髓性白血病(参见表1和2)监测患者。符合条件的受试者具有MDS或MDS/MPN的WHO诊断,并满足关于低或Int-1风险疾病的IPSS标准,并且先前低甲基化剂或来那度胺失败(del (5q)患者必须是来那度胺失败/不耐受性)。

[0387] 在发现期,以在剂量水平1下开始的递增剂量(参见表3),在各21天周期的第1-3天在15分钟内患者接受LB-100的静脉内输注。追踪患者至少6周(2个周期),接着可以充分评估每个群组的安全性,并决定下一群组中的剂量递增。MTD被定义为如下剂量水平,低于其,在 $\geq 33\%$ 患者中显现出DLT,或如果<33%患者中显现出DLT,那么为剂量水平2。在剂量发现期结束后,患者进行剂量扩增,其中如由剂量递增期确定,患者使用21天周期用LB-100以MTD静脉内施用来治疗。在以MTD治疗的患者群组内,终止规则用于监测过多不可接受的不良事件。

[0388] 样品尺寸/获益率

[0389] 招收的患者数目取决于在到达DLT前评估的剂量水平数目。根据剂量水平,进入3至6名可评估的患者。在研究的1期部分中治疗多达12名可评估的患者。在试验的2期部分中MTD的水平下治疗多达35名额外的可评估的患者,此足以能够检测反应速率的改善,如实验方法章节中所详述。最大总获益为47名患者。

[0390] 统计分析方法

[0391] 使用描述统计学(平均值、标准偏差、中值、四分位距、全距、频率计数和百分比)概述研究患者的人口统计学和临床变量。适当时,整体以及分别地针对每个剂量群组分析安全性和功效数据。

[0392] 在以MTD治疗的患者群组的2期部分内,如下应用西蒙两阶段设计:

[0393] • 招收MTD下总共21名可评估的患者(包括在研究1期部分期间招收的患者)。在如根据IWG 2006标准(HI和/或细胞遗传学反应)所界定,存在2名或更少反应者的情况下,提早终止研究,结论为所述方案不保证进一步研究。在存在3名或更多反应者的情况下,招收继续至阶段2。

[0394] • 阶段2:再招收20名可评估的患者,总共41名。在存在6名或更少反应者的情况下,继续研究的证据不充分,并且中断此治疗的研究。在存在7名或更多反应者的情况下,证据充足,并且在3期中继续LB-100的进一步研究。

[0395] 此规则具有以下操作特性:90%功效,其中在反应率 $<10\%$ 的虚无假设对比其 $\geq 26\%$ 的备择假设下 $\alpha=0.1$ 。存在28.03的预期样品尺寸,以及0.648的提早终止概率。

[0396] 安全性分析

[0397] 此分析包括无论患者是否合格,已经接受任何协议治疗的所有受试者。报告具有不良事件、严重不良事件和引起治疗中断的不良事件的受试者的数目(%).不良事件概况

通过类型和严重程度来报告。

[0398] 还使用描述统计学概述实验室参数。以下西蒙两阶段设计用于监测被定义为非血液学级别3/4毒性的过多不可接受的不良事件的存在。

[0399] 阶段1：招收21名可评估的患者。如果在任何时间，5名或更多患者具有非血液学级别 $\geq 3$ 的不良事件，那么考虑到剂量修改或关闭，所述研究暂时停止。如果少于5名患者具有非血液学级别 $\geq 3$ 的不良事件，那么研究继续阶段2。

[0400] 阶段2：再招收20名可评估的患者，总共41名。如果在任何时间，12名或更多患者具有非血液学级别 $\geq 3$ 的不良事件，那么考虑到剂量修改或认为不足够安全，所述研究暂时停止。如果少于12名患者具有非血液学级别 $\geq 3$ 的不良事件，那么认为所述疗法足够安全。

[0401] 另外，针对如WHO定义的转化成急性骨髓性白血病（参见表1和2）监测患者。如果在任何时间，2名可评估的患者转变成急性骨髓性白血病，那么所述研究暂时停止以进行审查，并且考虑剂量修改或关闭。

[0402] 功效分析：意向治疗（ITT）

[0403] 此分析包括接受任何协议治疗的所有受试者，无论患者是否合格或治疗持续时间如何。由于例如退出研究、撤销同意或未被随访等原因而无反应评估数据的受试者作为无反应者治疗进行多种反应评估。概述达到主要终点的受试者比例。为以MTD治疗的所有参与者提供所述比例的95%准确二项置信区间。另外，对可评估的受试者进行第二次分析。可评估的受试者被定义为完成至少9周的疗法并且完成第一治疗中骨髓活检和抽吸以评估研究药物反应的受试者。

[0404] 研究终点的分析

[0405] 为了解决1b期的主要目标，应用以上3+3设计。

[0406] 为了解决2期的主要目标，应用以上西蒙两阶段设计。

[0407] 次要目标3-在研究的1期部分上的患者群组内：对于血浆浓度，计算最大浓度、达到最大浓度的时间、曲线下面积、半衰期、总身体清除率和分布体积。呈现包括平均值、标准偏差、置信区间、中值、四分位数、最小值和最大值在内的描述统计学用于这些量度。

[0408] 次要目标4-在患有del(5q) MDS的患者内，计算实现HI和/或细胞遗传学反应的患者的比例。95%对这些比例设置置信区间。

[0409] 次要目标5-在研究2期部分上的已经以MTD治疗的患者内，计算反应持续时间。反应持续时间被定义为从实现HI和/或细胞遗传学反应直至疾病复发或进展或由于疾病而死亡的时间。计算持续时间的平均值和标准偏差，并对此平均值设置95%置信区间。

[0410] 次要目标6-根据世界卫生组织（WHO）标准计算转化成急性骨髓性白血病（AML）的发生率。95%对这些比例设置置信区间。

[0411] 次要目标7-经由活性PP2A分析试剂盒计算PP2A活性。在协议疗法前后收集此量度（连续值）。使用威尔科克森符号秩检验（Wilcoxon signed rank test）检验从基线至疗法后的统计学上显著的变化。计算来自骨髓（BM）样品的PP2A底物（即CDC25C、MDM2、AKT）和p53的平均值、标准偏差、中值、四分位数、最小值和最大值表达。

[0412] 次要目标8-计算红细胞系祖细胞中平均值、标准偏差、中值、四分位数、最小值和最大值的红血球生成素诱发的STAT5活化。

[0413] 次要目标9-在进入研究时和最佳反应/研究结束和/或疾病进展时确定ABL1、

ASXL1、CBL、CEBPA、CSF3R、CUX1、DNMT3A、ETV6、EZH2、FLT3、IDH1、IDH2、IKZF1、JAK2、KIT、KRAS、MIL、MPL、MYD88、NPM1、NRAS、PHF6、RUNX1、SETBP1、SF3B1、SH2B3、SRSF2、TET2、TP53、U2AF1、WT1和ZRSR2中的复发基因突变。此分析是探索性的。

[0414] 关于以上终点的初步数据非常适用于此协议治疗的进一步研究。此类数据适当地以探索方式概述。如果可行,那么报告点估值与95%置信区间。

[0415] 药物动力学

[0416] 仅仅在1期中进行血浆取样以量测LB-100的药物动力学(PK)。按照表11中的时程,在第1周期第1天和第3天收集血液样品。在每个时间点,抽吸5mL至冷却的肝素收集管中。将收集管保持在冰上,直至分离血浆。在收集后的30分钟内将收集管在大约4°C下的冷藏离心机中离心(1800rcf,10分钟)。将血浆等分(两个等分试样)至含有0.5NNaOH的适当标记的聚丙烯管(1.8-2mL冷冻管)中。对于等分的每1.0mL血浆,添加0.1mL 0.5N NaOH。样品存储在-70°C下,直至分析时间。

[0417] 表11:部分1的药物动力学取样

[0418]

研究日	抽吸时间	LB-100一只(1) 5mL肝素
第1天	给药前	X
	在LB-100输注结束后立即	X
	输注LB-100后15分钟(±2分钟)	X
	输注LB-100后30分钟(±2分钟)	X
	输注LB-100后1小时(±5分钟)	X
	输注LB-100后2小时(±5分钟)	X
第3天	输注LB-100后4小时(±5分钟)	X
	给药前	X
	在LB-100输注结束后立即	X
	输注LB-100后15分钟(±2分钟)	X
	输注LB-100后30分钟(±2分钟)	X
	输注LB-100后1小时(±5分钟)	X
	输注LB-100后2小时(±5分钟)	X
	输注LB-100后4小时(±5分钟)	X

[0419] 样品收集

[0420] 在第1周期的第一剂和第三剂和后续周期的第1天,收集4个绿顶和一个红顶小瓶。研究人员从实验室抽取区域收集样品(抽血3小时内)。使用RBC溶解缓冲液处理绿顶样品(肝素化)以去除RBC和碎片。其另外通过用FICOLL离心(1700rpm,20分钟)来处理以收集单核细胞层。

[0421] 此层如先前所描述冷冻保存,并且存储于液氮中以供后期使用,用对应于每个患者的只有研究人员和研究工作人员知道的唯一标识符标记。红顶样品通过离心来处理并且收集上清液(血清)并冷冻保存以供后期使用,用对应于每个患者的只有研究人员和研究工作人员知道的唯一标识符标记。

[0422] 作为LB-100的药效动力学标记物的PP2A活性

[0423] 在第一剂和第3天,从受试者收集外周血(可以至多在第一剂前一小时),处理并如上存储。还在第一剂(+/-30分钟)后三小时抽吸外周血并收集,处理,并且如上存储。

[0424] 还在分配的时间点(参见研究日程表)收集外周血并如上处理。在已经处理10个样品并冷冻保存后,将这些样品分批,以供分析。在Alan List的实验室中将其在STEM span和20%FBS中复原。通过如先前描述的活性PP2A分析试剂盒,利用如上所述的LB-100给药前和给药后来测量PP2A活性。

[0425] 骨髓抽吸和活检分析

[0426] 使用部分的冷冻保存的骨髓抽吸物,测量MDM2、Cdc25C、AKT、p53、塞勒布隆(cereblon)和CSNK1A1总体和磷酸化形式的蛋白质印迹分析。

[0427] 进行p53的免疫组织化学并报告为0-3+。如根据流式细胞术所测量,记录红细胞系祖细胞中红血球生成素诱发的STAT5活化。

[0428] 规定考虑因素

[0429] 遵照适用的州和联邦法律法规并遵照ICH指南进行此研究。根据ICH指南并遵照李莫菲特癌症中心和研究所的政策和程序,执行数据和安全性计划。观测以下情况以遵守食品和药物管理局(FDA)关于临床研究的进行和监测的规定;其还代表合理的研究实践:

[0430] • 知情同意书

[0431] ○知情同意书的原则由联邦监管指南(1981年1月27日部分50,联邦文件档第46卷第17期)和研究危险报告保护办公室:保护人类受试者(Office for Protection from Research Risks Reports:Protection of Human Subjects)(联邦法规45CFR 46)描述。其必须遵守FDA关于临床研究的进行和监测的规定。

[0432] • 研究用试样的使用

[0433] ○患者在未来的任何时间都自由决定不提供试样或从进一步科学的研究撤销其试样。此类决定对其治疗或参与本研究的其它方面无影响。

[0434] • 机构审查

[0435] ○本研究经如联邦监管指南(1981年1月27日部分56,联邦文件档第46卷第17期)和研究危险报告保护办公室:保护人类受试者(联邦法规45CFR 46)界定的适当机构审查委员会批准..

[0436] • 药物责任

[0437] ○对于供用于研究的每种药物,维持责任分类账,其含有当前和准确的存量记录,涵盖研究药物供应的接收、分配和返回。药物供应保持在推荐存储条件下的限制进入的固定存储区域。在研究过程期间,以下信息标注在责任分类账上;药物分配的受试者的识别码、分配给受试者的药物的日期和数量以及受试者返回的药物的日期和数量;需要受试者将空的容器返回给研究人员,并将返回标注在分类账上。这些责任表容易进行检查并在任何时候可供FDA检查。

[0438] • 记录保留

[0439] ○美国FDA规定(21CFR§312.62[c])要求在得到上市应用许可后主研究人员必须保留关于本研究的进行和研究药物的分配,包括CRF、同意表、实验室测试结果和药物疗法存量记录的记录和文件2年。如果未提出应用,那么这些记录本必须在中断研究后保持2年并且告知美国FDA和适宜的国家和地方卫生机构。

- [0440] • 研究监测:
- [0441] ○作为参与研究所承担的职责的一部分,维持恰当的病例记录,并可供用于监测(准确源文件和CRF)在此协议下治疗的受试者。另外,保持所有管理文件,例如IRB/IEC对应性、研究产品和供应发货清单、监测记录或莫菲特癌症中心/指定人员对应性。PI主要负责监测不良事件、协议违背和其它直接的协议问题。研究协调员通过使用电子或纸质AE表、CRF表、研究结束表和知情同意书收集在莫菲特和其它机构招收的受试者的信息。
- [0442] • 内部监测
- [0443] ○数据采集在Oncore莫菲特临床试验数据库中。病例报告表由莫菲特内部监测人员在整个试验进行期间周期性地审查。监测包括利用研究受试者的医疗记录进行源数据验证。
- [0444] • 现场审计
- [0445] ○研究人员应该迅速地告知莫菲特癌症中心或由任何管理机构安排的其授权的任何审计代表,并且迅速地传递所收到的任何审计报告的拷贝至莫菲特癌症中心或其授权的代表。
- [0446] • 数据和安全性监测计划
- [0447] ○监督职责的确定:
- [0448] ■ PI具有主要职责。
- [0449] ■ MCC协议监测委员会(PMC);PMC对付每月和审查应计、所有不良事件的模式和频率、协议违背和在适用时内部审计结果。
- [0450] • 内部(PI)安全性审查和监测方法的描述:
- [0451] ○负责每两周鉴别和审查不良事件:
- [0452] ■ 主研究人员
- [0453] ■ 研究小组
- [0454] • 审查:
- [0455] ○按级别(使用CTCAE v4.03,3级或更高)和属性(预期或意外)分的不良事件
- [0456] ○与研究药物/介入的关系
- [0457] ○应用剂量发现递增/递减规则
- [0458] ○应用设计的研究终止/决定规则
- [0459] ○研究应计模式是否保证继续/作用
- [0460] ○协议违背
- [0461] ○AE将连同所有其它数据一起报告在Oncore数据库中。PI或PI指定人员将向临床研究办公室(Clinical Research Office,CRO)报告所有不良事件。CRO将向CTI报告所有SAE,并且向IRB报告所有能报告的SAE。AE信息将进入CRO数据库。AE信息将由CRO管理并且为PMC或适当监测主体,由PMC的指定成员或研究统计员可获得。
- [0462] 药物制备:
- [0463] LB-100为一种水溶性对映异构体两性离子,其呈无菌溶液提供用于静脉内施用。如在谷氨酸单钠pH 10.5中配制,其在-20°C下稳定数月并且在冷藏温度下稳定至少8小时。
- [0464] 磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)用作临床前功效研究中LB-100施用的媒剂并且4.2%注射用碳酸氢钠用作GLP毒性研究的媒剂。仅仅已经研究外消旋体,因为其已经显示分离的

对映异构体在溶液中迅速地外消旋。

[0465] 美国国家卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)提供了以下等效体表面积剂量转化因子表(表12),它提供了考虑物种之间的体表面积与体重比率的转化因子。

[0466] 表12:等效体表面积剂量转化因子

[0467]

	至				
	小鼠 20 g	大鼠 150 g	猴 3 kg	犬 8 kg	人 60 kg
从	小鼠	1	1/2	1/4	1/6
	大鼠	2	1	1/2	1/4
	猴	4	2	1	3/5
	犬	6	4	1 2/3	1
	人	12	7	3	1

[0468] 结果

[0469] 用 $0.83\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起血液学改善,包含如表1中所界定的红细胞系反应、血小板反应或嗜中性粒细胞反应中的一或多种。

[0470] 用 $0.83\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起细胞遗传学反应,包含如表1中所界定的完全或部分反应。

[0471] 用 $0.83\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起如表1中所界定的完全缓解。

[0472] 用 $0.83\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起如表1中所界定的部分缓解。

[0473] 用 $0.83\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起如表1中所界定的骨髓CR。

[0474] 用 $0.83\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起如表1中所界定的稳定疾病。

[0475] 用 $1.25\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起血液学改善,包含如表1中所界定的红细胞系反应、血小板反应或嗜中性粒细胞反应中的一或多种。

[0476] 用 $1.25\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起细胞遗传学反应,包含如表1中所界定的完全或部分反应。

[0477] 用 $1.25\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起如表1中所界定的完全缓解。

[0478] 用 $1.25\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起如表1中所界定的部分缓解。

[0479] 用 $1.25\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起如表1中所界定的骨髓CR。

[0480] 用 $1.25\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起如表1中所界定的稳定疾病。

[0481] 用 $1.75\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起血液学改善,包含如表1中所界定的红细胞系反应、血小板反应或嗜中性粒细胞反应中的一或多种。

[0482] 用 $1.75\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起细胞遗传学反应,包含如表1中所界定的完全或部分反应。

[0483] 用 $1.75\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起如表1中所界定的完全缓解。

[0484] 用 $1.75\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起如表1中所界定的部分缓解。

[0485] 用 $1.75\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起如表1中所界定的骨髓CR。

[0486] 用 $1.75\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起如表1中所界定的稳定疾病。

[0487] 用 $2.33\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有del(5q)的MDS患者引起血液学改善,包含如表1中所

界定的红细胞系反应、血小板反应或嗜中性粒细胞反应中的一或多种。

[0488] 用 $2.33\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起细胞遗传学反应,包含如表1中所界定的完全或部分反应。

[0489] 用 $2.33\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起如表1中所界定的完全缓解。

[0490] 用 $2.33\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起如表1中所界定的部分缓解。

[0491] 用 $2.33\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起如表1中所界定的骨髓CR。

[0492] 用 $2.33\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起如表1中所界定的稳定疾病。

[0493] 用 $0.83\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起血液学改善,包含如表1中所界定的红细胞系反应、血小板反应或嗜中性粒细胞反应中的一或多种。

[0494] 用 $0.83\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起细胞遗传学反应,包含如表1中所界定的完全或部分反应。

[0495] 用 $0.83\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起如表1中所界定的完全缓解。

[0496] 用 $0.83\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起如表1中所界定的部分缓解。

[0497] 用 $0.83\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起如表1中所界定的骨髓CR。

[0498] 用 $0.83\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起如表1中所界定的稳定疾病。

[0499] 用 $1.25\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起血液学改善,包含如表1中所界定的红细胞系反应、血小板反应或嗜中性粒细胞反应中的一或多种。

[0500] 用 $1.25\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起细胞遗传学反应,包含如表1中所界定的完全或部分反应。

[0501] 用 $1.25\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起如表1中所界定的完全缓解。

[0502] 用 $1.25\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起如表1中所界定的部分缓解。

[0503] 用 $1.25\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起如表1中所界定的骨髓CR。

[0504] 用 $1.25\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起如表1中所界定的稳定疾病。

[0505] 用 $1.75\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起血液学改善,包含如表1中所界定的红细胞系反应、血小板反应或嗜中性粒细胞反应中的一或多种。

[0506] 用 $1.75\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起细胞遗传学反应,包含如表1中所界定的完全或部分反应。

[0507] 用 $1.75\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起如表1中所界定的完全缓解。

[0508] 用 $1.75\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起如表1中所界定的部分缓解。

[0509] 用 $1.75\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起如表1中所界定的骨髓CR。

[0510] 用 $1.75\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有 $\text{del}(5q)$ 的MDS患者引起如表1中所界定的稳定疾

病。

[0511] 用 $2.33\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有del(5q)的MDS患者引起血液学改善,包含如表1中所界定的红细胞系反应、血小板反应或嗜中性粒细胞反应中的一或多种。

[0512] 用 $2.33\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有del(5q)的MDS患者引起细胞遗传学反应,包含如表1中所界定的完全或部分反应。

[0513] 用 $2.33\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有del(5q)的MDS患者引起如表1中所界定的完全缓解。

[0514] 用 $2.33\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有del(5q)的MDS患者引起如表1中所界定的部分缓解。

[0515] 用 $2.33\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有del(5q)的MDS患者引起如表1中所界定的骨髓CR。

[0516] 用 $2.33\text{mg}/\text{m}^2\text{LB-100}$ 治疗不具有del(5q)的MDS患者引起如表1中所界定的稳定疾病。

[0517] 论述

[0518] 骨髓发育不良综合征

[0519] 骨髓发育不良综合征(MDS)代表临床和基因上异质的一组克隆造血干细胞病症,其特征为进展性血球减少、发育不良和转化成急性骨髓性白血病(AML)的风险(格林伯格等人,2013(Greenberg,P.L.et al.,2013)) ;卡佐拉等人,2013(Cazzola,M.et al.,2013);格林伯格等人,2012(Greenberg,P.L.et al.,2012))。具有分离的染色体5q缺失(del(5q))的MDS代表在世界卫生组织(WHO)分类中公认的一种不同临床和病理学实体。涉及染色体5q的间质缺失为MDS中最常见的细胞遗传学异常,占到MDS病例的大约15% (哈斯等人,2007(Haase,D.et al.,2007);库拉杰等人,2013(Kulasekararaj,A.G.et al.,2013))。其中,一半具有分离的del(5q),而剩余具有其它细胞遗传学异常或复合核型(哈斯等人,2007(Haase,D.et al.,2007);马洛等人,2011(Mallo,M.et al.,2011))。Del(5q) MDS的特征为低增生性贫血伴发育异常的巨核细胞和实际上惰性的临床过程(基亚蒂斯等人,2004(Giagounidis,A.A.et al.,2004))。

[0520] 已经发展预后评分系统帮助基于预测的存活和进展至AML将患者分层(格林伯格等人,2012(Greenberg,P.L.et al.,2012);格林伯格等人1997;坎塔基等人,2008(Kantarjian,H.et al.,2008))。实际上,通过如国际预后评分系统(IPSS,参见表7)、经修改的IPSS(R-IPSS)和MD安德森评分系统(MD Anderson Scoring System,MDASC)所界定,将MDS患者分成较低和较高风险子组来作出治疗的决定(格林伯格等人,2012;格林伯格等人,1997;坎塔基等人,2008)。IPSS通过低、中等(int-1)、int-2和高风险再分,其中低/int-1风险疾病表示较低风险MDS。MDS患者中的存活一般较差,并且当前治疗选择有限(博多尔等人,2007(Bodor,C.et al.,2007))。对于存在较低风险疾病和未缺失5q(del(5q))的患者,常常利用支持性输血和生长因子。

[0521] 常常提供来那度胺(Revlimid<sup>TM</sup>)和包括阿扎胞苷(Vidaza<sup>TM</sup>)和地西他滨(Dacogen<sup>TM</sup>)在内的低甲基化剂(HMA)来降低患者的输血负担,但不改变疾病的自然病史或延长存活(与用来那度胺治疗的del(5q)患者对比,参见以下)。

[0522] 此外,在有限的替代治疗选择下反应常常短暂。同种异体干细胞移植(Allogeneic stem cell transplant,ASCT)仍然是唯一可能的治愈性疗法。然而,大部分受试者因为与

年龄有关的排除而无资格。

[0523] 可以进行移植的受试者面临着高度的发病率和不可接受的移植相关的死亡率,仅仅小部分受试者活到5年(利姆等人,2010(Lim,Z.et al.,2010))。总之,患有较低风险MDS的在初始疗法后进展的患者代表了具有未满足的医学需要的患者群组。

[0524] 来那度胺和del (5q) MDS

[0525] 来那度胺代表了MDS中的第一治疗剂,其靶向细胞遗传学上所界定的疾病亚群并且代表了此患者群体的护理标准。其临床活性的初始证据是基于初始安全性和功效研究(11)中del (5q) MDS患者中高临床和细胞遗传学反应率。来那度胺于2005年经食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗输血依赖性的IPSS低或int-1的del (5q) MDS。所述批准是基于MDS-003多中心2期试验的结果,其中67%患者在来那度胺疗法下实现输血独立性(TI),其中中值TI持续时间为2.2年(12)。

[0526] 另外,73%患者具有至少部分细胞遗传学反应,45%患者实现完全反应(CR)。此研究的近来公开的长期追踪发现在达到TI的患者中,中值总存活期明显增加,分别4.3年对比无反应者中的2年,以及细胞遗传学反应者中4.9年对比3.1年(13)。实现输血独立性或细胞遗传学反应还降低进展至AML的风险。

[0527] PP2A $\alpha$ :来那度胺的关键靶标

[0528] 如同特定基因的等位基因的单一缺乏解释del (5q) MDS表型一样(埃伯特等人,2008(Ebert,B.L.et al.,2008);库马尔等人,2011(Kumar,M.S.et al.,2011)),两种在近端常见缺失区域(CDR)内或邻近处在5q31、CDC25C和PP2A $\alpha$ 编码的双重特异性磷酸酶的基本剂量是来那度胺选择性抑制del (5q) 克隆的原因(魏等人,2009(Wei,S.et al.,2009))。

[0529] 具体地说,已经说明来那度胺诱导del (5q) 患者中细胞凋亡和细胞周期停滞,但在非del (5q) 患者中不诱导。除克隆抑制外,来那度胺还通过MDM2稳定化、p53下调和从G1停滞释放红细胞系前体来拯救红血球生成(魏等人,2013)。此作用的潜在机制还通过PP2A $\alpha$ 抑制,其中在关键调控位点处在丝氨酸(Ser166) 和Ser186的磷酸化增加,抑制MDM2的自体泛素化,由此引起MDM2核转位和p53降解。总之,这些结果阐明了来那度胺进行克隆抑制和恢复正常红血球生成的双重能力。

[0530] 不幸地,大约50%的患者在治疗2-3年后显现来那度胺抗性,并且当前没有替代的核型选择性治疗剂(李斯特等人,2006(List,A.F.et al.,2006);李斯特等人,2014)。假定PP2A $\alpha$ 过表达是来那度胺抗性的原因,那么靶向此通路的新颖策略是非常重要的。

[0531] 一种可能的策略是研发更有效和特定的PP2A抑制剂。这通过我们的发现加强:对来那度胺的TI持续时间直接与PP2A $\alpha$ 抑制幅度相关(魏等人,2013)。具体地说,对比不具有PP2A $\alpha$ 抑制的患者中的679天( $P=0.006$ ,对数秩),在从基线具有PP2A $\alpha$ 抑制的患者中,未达到TI的中值持续时间(1507+天)。

[0532] 在非del (5q) MDS中,来那度胺在一患者亚群中的增强红细胞系受体信号传导,以恢复有效的红血球生成(李斯特等人,2005)。不清楚了解作为来那度胺在非del (5q) 细胞中的有益作用的原因的分子机制。

[0533] 然而,实验室已经显示PP2A抑制促进脂筏的聚结,伴随红血球生成素受体的合并和上调以及其信号传导中间物,得到更高效的受体信号传导平台(麦格劳等人,2014(McGraw,K.L.et al.,2014))。

[0534] 综合来说,这些研究表征PP2A为治疗较低风险MDS患者的一个引人注目的治疗靶点。

[0535] 研究结果的论述

[0536] 当前研究的结果表明使用LB-100治疗罹患MDS的人类受试者是有效的,无论有或无del(5q)染色体异常。

[0537] 参考文献

[0538] 1. 格林伯格等人,骨髓发育不良综合征.《美国国家综合癌症网络杂志》:JNCCN11, 838-874 (2013) (Greenberg,P.L., et al.Myelodysplastic syndromes.Journal of the National Comprehensive Cancer Network:JNCCN 11,838-874 (2013))。

[0539] 2. 卡佐拉等人,骨髓发育不良的基因基础和其临床相关性.《血液》122,4021-4034 (2013) (Cazzola,M.,et al.The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance.Blood 122,4021-4034 (2013))。

[0540] 3. 格林伯格等人,用于骨髓发育不良综合征的修改的国际预后评分系统(IPSS-R).《血液》(2012) (Greenberg,P.L.,et al.Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes.Blood (2012))。

[0541] 4. 哈斯等人,对核型在MDS中的预后影响和与亚型的相关性的新了解:来自2124名患者的核心数据集的证据.《血液》110,4385-4395 (2007) (Haase,D.,et al.New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes:evidence from a core dataset of 2124patients.Blood 110,4385-4395 (2007))。

[0542] 5. 库拉杰等人,骨髓发育不良综合征中的TP53突变与染色体异常强烈相关并与不良预后相关.《英国血液学杂志》160,660-672 (2013) (Kulasekararaj,A.G., et al.TP53mutations in myelodysplastic syndrome are strongly correlated with, aberrations ofchromosome and correlate with adverse prognosis.British journal of haematology 160,660-672 (2013))。

[0543] 6. 马洛等人,伴随的细胞遗传学异常对患有骨髓发育不良综合征和缺失5q的患者中的预后分层的影响.《白血病》25,110-120 (2011) (Mallo,M.,et al.Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratificatiqn in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q.Leukemia 25,110-120 (2011))。

[0544] 7. 基亚蒂斯等人,患有骨髓发育不良综合征和del(5q)的患者的临床、形态、细胞遗传学和预后特征,包括条带q31,《白血病》18,113-119 (2004) (Giagounidis,A.A., et al.Clinical,morphological,cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31.,Leukemia 18, 113-119 (2004))。

[0545] 8. 格林伯格等人,用于评定骨髓发育不良综合征中的预后的国际评分系统.《血液》89,2079-2088 (1997) (Greenberg,P.,et al.International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes.Blood 89,2079-2088 (1997))。

[0546] 9. 坎塔基等人,关于解释在初始国际预后评分系统中未考虑的事件的骨髓发育不良综合征中新风险模型的建议.《癌症》113,1351-1361 (2008) (Kantarjian,H.,et

al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer* 113, 1351–1361 (2008) )。

[0547] 10. 博多尔等人,发炎的牙髓组织中Cu、Zn-SOD和Mn-SOD mRNA的表达升高.《国际牙髓病学杂志》40, 128–132 (2007) (Bodor, C., et al. Elevated expression of Cu, Zn-SOD and Mn-SOD mRNA in inflamed dental pulp tissue. *International endodontic journal* 40, 128–132 (2007) )。

[0548] 11. 利姆等人,50岁以上患有骨髓发育不良综合征或继发性急性骨髓性白血病的患者的同种异体造血干细胞移植.《临床肿瘤学杂志》28, 405–411 (2010) (Lim, Z., et al. Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Patients 50 Years or Older With Myelodysplastic Syndromes or Secondary Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 28, 405–411 (2010) )。

[0549] 12. 埃伯特等人,通过RNA干扰筛选来鉴别RPS14为5q综合征基因.《自然》451, 335–339 (2008) (Ebert, B.L., et al. Identification of RPS14 as a 5q-syndrome gene by RNA interference screen. *Nature* 451, 335–339 (2008) )。

[0550] 13. 库马尔等人,微RNA和蛋白质编码基因的协调损失在5q综合征的发病机理中合作.《血液》118, 4666–4673 (2011) (Kumar, M.S., et al. Coordinate loss of a microRNA and protein-coding gene cooperate in the pathogenesis of 5q-syndrome. *Blood* 118, 4666–4673 (2011) )。

[0551] 14. 魏等人,磷酸酶单一缺乏在来那度胺对缺失5q MDS的选择性抑制中的关键作用.《美国国家科学院院刊》106, 12974–12979 (2009) (Wei, S., et al. A critical role for phosphatase haploinsufficiency in the selective suppression of deletion 5q MDS by lenalidomide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106, 12974–12979 (2009) )。

[0552] 15. 魏等人,来那度胺通过抑制具有染色体5q缺失的骨髓发育不良综合征中MDM2自体泛素化来促进p53降解.《致癌基因》32, 1110–1120 (2013) (Wei, S., et al. Lenalidomide promotes p53 degradation by inhibiting MDM2 autoubiquitination in myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *Oncogene* 32, 1110–1120 (2013) )。

[0553] 16. 李斯特等人,来那度胺(CC-5013;雷利米得(R))通过CD45蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP)抑制来促进骨髓发育不良综合征(MDS)中的红血球生成.《ASH年度会议摘要》108, 1360– (2006) (List, A.F., et al. Lenalidomide (CC-5013; Revlimid (R)) Promotes Erythropoiesis in Myelodysplastic Syndromes (MDS) by CD45 Protein Tyrosine Phosphatase (PTP) Inhibition. *ASH Annual Meeting Abstracts* 108, 1360– (2006) )。

[0554] 17. 李斯特等人,患有较低风险del (5q) MDS的经来那度胺治疗的红细胞系反应性患者中存活延长并且AML进展的风险降低.《白血病》28, 1033–1040 (2014) (List, A.F., et al. Extended survival and reduced risk of AML progression in erythroid-responsive lenalidomide-treated patients with lower-risk del (5q) MDS. *Leukemia* 28, 1033–1040 (2014) )。

[0555] 18. 李斯特等人,来那度胺在骨髓发育不良综合征中的功效.《新英格兰医学杂志》352, 549–557 (2005) (List,A., et al.Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes.The New England journal of medicine 352,549–557 (2005))。

[0556] 19. 麦格劳等人,来那度胺诱导骨髓发育不良综合征祖细胞中的脂筏装配从而增强红血球生成素受体信号传导.《公共科学图书馆·综合》9, e114249 (2014) (McGraw,K.L., et al.Lenalidomide induces lipid raft assembly to enhance erythropoietin receptor signaling in myelodysplastic syndrome progenitors.PloS one 9,e114249 (2014))。

[0557] 20. 哈特等人,修饰的去甲斑蝥素;合成、蛋白质磷酸酶1和2A抑制以及抗癌活性.《生物有机化学与医药化学快报》14, 1969–1973 (2004) (Hart,M.E., et al.Modified norcantharidins;synthesis,protein phosphatases 1and 2A inhibition, and anticancer activity.Bioorganic&medicinal chemistry letters 14,1969–1973 (2004))。

[0558] 21. 陆等人,丝氨酸/苏氨酸磷酸酶PP2A的抑制通过阻断DNA损伤诱发的防御机制来增强癌症化学疗法.《美国国家科学院院刊》106, 11697–11702 (2009) (Lu,J., et al.Inhibition of serine/threonine phosphatase PP2A enhances cancer chemotherapy by blocking DNA damage induced defense mechanisms.Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 106,11697–11702 (2009))。

[0559] 22. 庄等人,通过丝氨酸/苏氨酸磷酸化蛋白质组的整体修饰,同时改变细胞周期进程和DNA损伤防御来增强癌症化学疗法.《细胞周期》8, 3303–3306 (2009) (Zhuang,Z., et al.Enhancement of cancer chemotherapy by simultaneously altering cell cycle progression and DNA damage defenses through global modification of the serine/threonine phosphoproteome.Cell cycle 8,3303–3306 (2009))。

[0560] 23. 张等人,用于增强小红莓对干细胞衍生侵袭性肉瘤的抑制的合成斑蝥素类似物.《生物材料》31, 9535–9543 (2010) (Zhang,C., et al.A synthetic cantharidin analog for the enhancement of doxorubicin suppression of stem cell-derived aggressive sarcoma.Biomaterials 31,9535–9543 (2010))。

[0561] 24. 陆等人,PP2A抑制剂对神经胶质瘤中的核受体辅抑制子通路的作用.《神经外科杂志》113, 225–233 (2010) (Lu,J., et al.The effect of a PP2A inhibitor on the nuclear receptor corepressor pathway in glioma.Journal of neurosurgery 113, 225–233 (2010))。

[0562] 25. 文森特·钟,约翰科·瓦奇.单独和与多烯紫杉醇组合的蛋白磷酸酶2A新颖抑制剂的1期研究.《临床肿瘤学杂志:美国临床肿瘤学协会的官方杂志》32, 增刊;摘要 TPS2636 (2014) (Vincent M.Chung,A.S.M.,John Kovach.A phase 1study of a novel inhibitor of protein phosphatase 2A alone and with docetaxel.Journal of clinical oncology:official journal of the American Society of Clinical Oncology 32,suppl;abstr TPS2636 (2014))。

[0563] 26. 谢森等人,关于骨髓发育不良中国际工作组 (IWG) 反应标准的修改的临床应用

和建议.《血液》108,419-425 (2006) (Cheson,B.D.,et al.Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia.Blood 108,419-425 (2006))。

[0564] 27.瓦迪曼等人,骨髓赘瘤和急性白血病的世界卫生组织(WHO)分类的2008修订:基本原理和重要变化.《血液》114,937-951 (2009) (Vardiman,J.W.,et al.The 2008revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia:rationale and important changes.Blood 114,937-951 (2009))。