



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202019422 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：108124148

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 09 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/505 (2006.01)**C07D471/04 (2006.01)*

(30)優先權：2018/07/09 美國

62/695,630

(71)申請人：美商千禧製藥公司 (美國) MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：普魯庫利 塞 穆拉利 克里須那 PULUKURI, SAI MURALI KRISHNA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：6 共 87 頁

(54)名稱

SUMO 活化酶抑制劑及抗 CD20 抗體之投與

(57)摘要

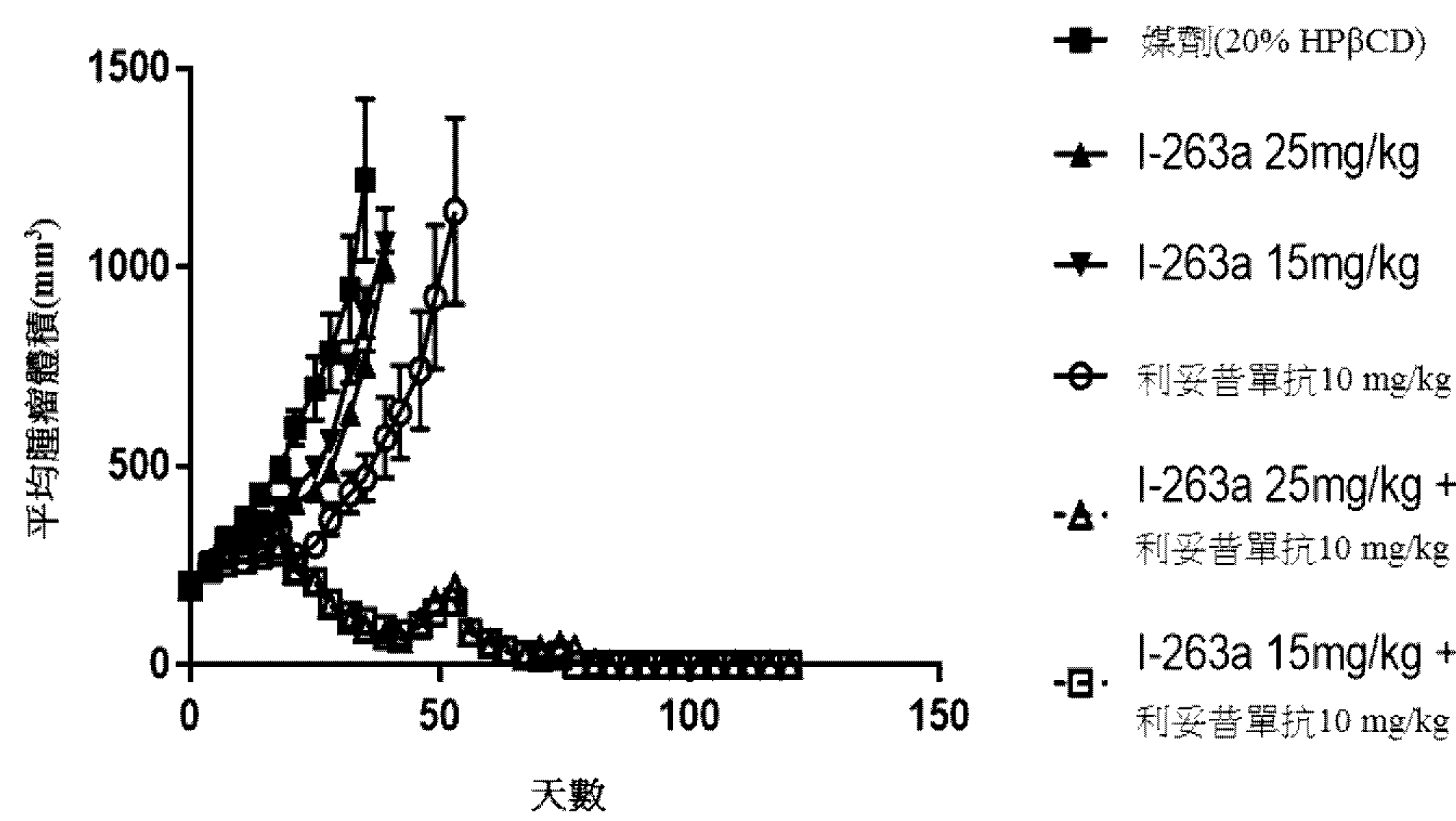
本揭示案提供用於治療有需要患者之癌症或自體免疫疾病之方法、醫藥組成物及套組。該等方法包括向有需要患者投與小泛素樣修飾物(SUMO)活化酶(SAE)抑制劑，諸如胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基-環戊基]甲酯(化合物 I-263a)或醫藥學上可接受之鹽，以及一或多種抗 CD20 抗體。亦提供用於治療癌症或自體免疫疾病之藥劑。

The present disclosure provides methods, pharmaceutical compositions, and kits for treating cancer or autoimmune disease in patients in need thereof. The methods comprise administering to a patient in need a small ubiquitin-like modifier (SUMO) activating enzyme (SAE) inhibitor, such as [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-chloro- 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl]-5-methyl-2-thienyl} carbonyl)pyrimidin-4-yl] amino}-2-hydroxy-cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-263a) or a pharmaceutically acceptable salt, in combination with one or more anti-CD20 antibodies. Also provided are medicaments for use in treating cancer or autoimmune disease.

指定代表圖：

符號簡單說明：

無



【圖 1B】



202019422

【發明摘要】

【中文發明名稱】

SUMO活化酶抑制劑及抗CD20抗體之投與

【英文發明名稱】

ADMINISTRATION OF SUMO-ACTIVATING ENZYME
INHIBITOR AND ANTI-CD20 ANTIBODIES

【中文】

本揭示案提供用於治療有需要患者之癌症或自體免疫疾病之方法、醫藥組成物及套組。該等方法包括向有需要患者投與小泛素樣修飾物(SUMO)活化酶(SAE)抑制劑，諸如胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基}胺基}-2-羥基-環戊基]甲酯(化合物I-263a)或醫藥學上可接受之鹽，以及一或多種抗CD20抗體。亦提供用於治療癌症或自體免疫疾病之藥劑。

【英文】

The present disclosure provides methods, pharmaceutical compositions, and kits for treating cancer or autoimmune disease in patients in need thereof. The methods comprise administering to a patient in need a small ubiquitin-like modifier (SUMO) activating enzyme (SAE) inhibitor, such as [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl]-5-methyl-2-thienyl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxy-cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-263a) or a pharmaceutically acceptable salt, in combination with one or more anti-CD20 antibodies. Also provided are

medicaments for use in treating cancer or autoimmune disease.

【指定代表圖】

圖 1B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

SUMO活化酶抑制劑及抗CD20抗體之投與

【英文發明名稱】

ADMINISTRATION OF SUMO-ACTIVATING ENZYME
INHIBITOR AND ANTI-CD20 ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】 本揭示案係關於治療癌症及自體免疫疾病之方法。具體言之，本揭示案提供藉由投與小泛素樣修飾物 (small ubiquitin-like modifier, SUMO) 活化酶(SAE)抑制劑及一或多種抗CD20抗體來治療各種癌症及自體免疫疾病的方法。

【先前技術】

【0002】 2012年，全世界估計有一千四百萬例確診之癌症病例且有約八百二十萬例死亡病例。全球癌症負荷正以驚人的速度增長；預期單單在2030年，就將會僅僅因人口增長及衰老而出現二千一百三十萬例新增癌症病例且有一千三百一十萬例癌症死亡病例。在美國，癌症係第二大最常見的死亡原因，僅次於心臟病，估計每4例死亡病例中有約1例。據美國國家癌症研究所(National Cancer Institute)估計，在2014年有約一千四百五十萬有癌症史之美國人存活。這些個體中有一些未患癌症，而其他人仍有癌症病徵且可能一直在經歷治療。儘管醫療之進步已使得癌症存活率提高，但仍不斷地需要更有效的新穎治療方法。

【0003】 癌症治療主要依賴於手術、放射療法及/或細胞毒性化學療法之組合。然而，在過去十年裏，靶向癌症療法為腫瘤學領域開啟一個新

時代。靶向癌症療法係經設計用於干擾腫瘤生長及進展所需之特定分子的藥物，且可包括小分子及較大化學個體，諸如單株抗體(mAb)。

【0004】在美國及歐洲，非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)係最常見的癌症，每年分別有超過70,000例及93,000例新診斷病例。Siegel R.L. 等人, *CA Cancer J. Clin.* 68(1):7-30 (2018)；Ferlay J. 等人, *Eur. J. Cancer* 103:356-87 (2018)。NHL係由多種惡性疾病組成之異質群，具有不同的臨床特徵，最佳地經由一系列不同治療方式管理。NHL之範圍包括惰性較強之變化形式諸如濾泡性及邊緣區淋巴瘤，至侵襲性較強的亞型諸如瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。儘管全身化學療法係治療大多數NHL變化形式之主要手段，但抗腫瘤之單株抗體在此疾病之治療中具有重要作用。Oflazoglu E. 等人, *MAbs* 2(1):14-9 (2010)。單株抗體如利妥昔單抗靶向B細胞抗原CD20，現已成為針對許多B細胞NHL之標準治療方案的一部分。Keating GM, *Drugs* 70(11):1445-76 (2010)。然而，一旦NHL變得難以用標準化學療法及抗體類療法治療，總體預後即會變差，且長期存活率有限。因此，需要新穎且有效之療法來解決此亟待滿足之醫療需求。

【0005】惰性NHL (iNHL)在所有NHL亞型中佔40%，其中濾泡性淋巴瘤具有最高發生頻率。Harris N.L. 等人, *Ann. Oncol.* 10(12):1419-32 (1999)。iNHL呈現多種疾病特徵。患者通常經歷慢性復發緩和性疾病過程且暴露於若干連續的治療方案，最終因疾病進展而死亡。一般而言，發展顯著症狀或有足夠高可能性得益於早期療法的患者會持續治療。Gribben J.G., *Blood* 109(11):4617-26 (2007)。

【0006】對於最初起反應(完全或部分反應(PR)且進展時間為至少6個月)且接著在單藥利妥昔單抗治療後經歷復發的iNHL患者，常常會給與

用單獨利妥昔單抗或其與化學療法之組合進行之再治療。Gribben J.G., *Blood* 109(11):4617-26 (2007) ; Kahl B.S. 等人, *J. Clin. Oncol.* 32(28):3096-102 (2014) ; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): B-Cell Lymphomas (2019 年 3 月版), National Comprehensive Cancer Network, 2019年5月6日。難以用單獨利妥昔單抗或其與化學療法之組合治療之患者的有效治療方法選擇有限。

【0007】侵襲性非霍奇金氏淋巴瘤(aNHL)佔所有NHL約30%至40% (Project TN-HsLC, *Blood* 89(11):3909-18 (1997))且DLBCL係最常見之組織亞型。Beham-Schmid C., Aggressive lymphoma 2016: revision of the WHO classification, *Memo* 10(4):248-54 (2017)。藉由添加利妥昔單抗進行之組合化學療法係新診斷之DLBCL患者的標準護理。然而，有約40%的DLBCL患者在最初的免疫化學療法之後復發。Vaidya R. 等人, *Ann. Oncol.* 25(11):2124-33 (2014)。對於符合條件之患者，補救性化學治療方案繼之以自體幹細胞移植係標準護理。然而，許多患者因年齡及其他醫學共病而無法進行移植。儘管有多種包含組合化學療法之補救性方案可用於復發性/難治性疾病，但當前尚無標準的補救性方案。經歷早期復發或對抗CD20治療方案不起反應之NHL患者的需求仍有待滿足。

【0008】小泛素樣修飾物(SUMO)活化酶(SAE)抑制劑係可用於靶向療法之小分子的實例。SUMO係泛素樣蛋白質(Ubl)家族之成員，其以與Ub結合類似之方式共價結合至細胞蛋白質(Kerscher, O. 等人, *Annu Rev Cell Dev Biol.* 22:159-80 (2006))。哺乳動物細胞表現三種主要同功異型物：SUMO1、SUMO2及SUMO3。SUMO2與SUMO3共有約95%胺基酸序列同源性，但與SUMO1具有約45%序列同源性(Kamitani, T. 等人, *J*

Biol Chem. 273(18):11349-53 (1998))。SUMO蛋白質可與蛋白質之單一離胺酸殘基結合(單sumo化)或與另一SUMO蛋白質結合，該另一SUMO蛋白質已與一種蛋白質結合形成SUMO鏈(多sumo化)。僅SUMO2/3可形成此類鏈，因為其具有內部共同SUMO修飾位點(Tatham, M. H. 等人, *J Biol Chem.* 276(38):35368-74 (2001))。另一同功異型物SUMO4見於腎臟、淋巴結及脾細胞中，但SUMO4是否能與細胞蛋白質結合仍未可知。

【0009】 SUMO1、SUMO2及SUMO3以ATP依賴性方式經SAE活化(參見例如，美國專利申請公開案第2010/0160177 A1號(圖1B)及美國專利9,434,765 B2 (圖2))。SAE係由SAE1 (SUMO活化酶次單元1)及SAE2 (UBA2)組成之異二聚體。SAE，如其他E1活化酶，使用ATP使SUMO之C末端甘胺酸殘基腺苷酸化。接著，在第二步驟中，在SUMO之C末端甘胺酸與SAE2中之半胱胺酸殘基之間形成硫酯中間物。接下來，SUMO自E1轉移至SUMO結合酶(E2) UBC9之半胱胺酸殘基。不同於含有許多E2酶之Ub路徑，Ubc9係當前唯一已知之SUMO結合酶且與SUMO1、SUMO2及SUMO3蛋白質一起作用。SUMO蛋白質接著直接或聯合E3連接酶與目標蛋白質結合，該結合係經由與目標蛋白質上離胺酸側鏈之 ϵ 胺基形成異肽鍵實現。已鑑別出若干SUMO E3連接酶，包括活化之信號轉導及轉錄活化蛋白之蛋白質抑制劑(protein inhibitor of activated signal transducer and activator of transcription protein, PIAS)蛋白質及Ran結合蛋白2 (RanBP2)，以及多梳蛋白2 (Pc2) (Johnson, E. S.及Gupta, A. A, *Cell.* 106(6):735-44 (2001)；Pichler, A. 等人, *Cell.* 108(1):109-20 (2002)；Kagey, M. H. 等人, *Cell.* 113(1):127-37 (2003))。在連接至細胞目標之後，SUMO即調節受質蛋白之功能、亞細胞定位、複合物形成及/

或穩定性(Müller, S., 等人, *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2(3):202-10 (2001))。SUMO結合經由稱為SENP之脫sumo化酶作用而成為可逆的(Hay, R. T., *Trends Cell Biol.* 17(8):370-6 (2007))且接著，SUMO蛋白質可參與另外的結合循環。

【0010】 SAE引發之SUMO結合在調控各種細胞過程方面起到重要作用，包括細胞週期調控、轉錄調控、細胞蛋白質靶向、基因組完整性維持、染色體分離及蛋白質穩定性(Hay, R. T., *Mol Cell.* 18(1):1-12 (2005)；Gill, G., *Genes Dev.* 18(17):2046-59 (2004))。舉例而言，SUMO結合藉由使RanGAP1靶向核孔複合物引起RanGAP1亞細胞定位之改變(Mahajan, R. 等人, *Cell.* 88(1):97-1070 (1997))。Sumo化抵消泛素化且隨後阻止I κ B之降解，由此負調控NF- κ B活化(Desterro, J. M. 等人, *Mol Cell.* 2(2):233-9 (1998))。據報導，Sumo化在轉錄中扮演重要角色，展現阻遏及刺激兩種作用。受調節之轉錄節點中有許多在癌症中起到重要作用。舉例而言，sumo化刺激諸如p53及HSF2之類轉錄因子的轉錄活性(Rodriguez, M. S. 等人, *EMBO J.* 18(22):6455-61 (1999)；Goodson, M. L. 等人, *J Biol Chem.* 276(21):18513-8 (2001))。相比之下，SUMO結合阻遏諸如LEF (Sachdev, S. 等人, *Genes Dev.* 15(23):3088-103 (2001))及c-Myb (Bies, J. 等人, *J Biol Chem.* 277(11):8999-9009 (2002))之類轉錄因子的轉錄活性。另外，已顯示SUMO化可調控第I型干擾素之製造(Crowl, J.T.及Stetson, D.B. *PNAS* 115(26):6798-6803 (2018)；Decque, A. 等人, *Nature Immunology* 17(2):140-149 (2016))。因此，SUMO結合控制對於癌細胞存活至關重要的基因表現及生長控制路徑。

【0011】 已在多種癌症類型中觀察到SAE路徑組分之表現變化：

(Moschos, S. J. 等人, *Hum Pathol.* 41(9):1286-980 (2010))；包括多發性骨髓瘤(Driscoll, J. J. 等人, *Blood.* 115(14):2827-34 (2010))；及乳癌(Chen, S. F. 等人, *Chin J Cancer.* 30(9):638-44 (2011))。此外，臨床前研究指示，Myc 驅動之癌症對SAE抑制尤為敏感(Kessler, J. D. 等人, *Science.* 335(6066):348-53 (2012)；Hoellein, A. 等人, *Blood.* 124(13):2081-90 (2014))。由於SUMO結合調控有助於腫瘤細胞生長及存活的必要細胞功能，故靶向SAE可提供一種治療增生性病變諸如癌症之方法。(He, X. 等人, *Nature Chemical Biology.* 13: 1164-1171 (2017))。因此，一些癌症可為SAE介導之病症。

【0012】SAE抑制劑亦適用於治療除腫瘤外之其他疾病及病況。舉例而言，SUMO修飾在神經退化性疾病中起重要作用的蛋白質(Steffan, J. S. 等人, *Science.* 304(5667):100-4 (2004)；Dorval, V. 及Fraser, P. E., *J Biol Chem.* 281(15):9919-24 (2006)；Ballatore, C. 等人, *Nat Rev Neurosci.* 8(9):663-72(2007))。據報導，Sumo化在致病性病毒感染、炎症及心臟功能中亦起到重要作用(Lee, H. R. 等人, *J Virol.* 78(12):6527-42 (2004)；Liu, B. 及Shuai, K., *Mol Cell.* 35(6):731-2 (2009)；Wang, J. 及Schwartz, R. J., *Circ Res.* 107(1):19-29 (2010))。

【0013】除小分子外，靶向療法可包括單株抗體。舉例而言，在許多已知之單株抗體靶向療法中有針對CD20之單株抗體(例如用於治療淋巴瘤之利妥昔單抗(rituximab)/Rituxan[®])。其他單株抗體靶向療法包括但不限於針對CD52 (例如阿倫單抗(alemtuzumab)/Campath[®])、VEGF (例如貝伐單抗(bevacizumab)/Avastin[®])、HER2 (例如曲妥珠單抗(trastuzumab)/Herceptin[®]，用於治療Her2+乳癌及胃癌)及EGFR (例如西

妥昔單抗(cetuximab)/Erbix[®]，用於治療結腸直腸癌)之單株抗體。

【0014】 為了延長患者之壽命，同時維持較高的生活品質，需要在治療癌症方面提供有益作用的新穎治療劑組合。新穎組合可提供相較於單獨各藥劑增加之益處。具體言之，組合治療方案可有助於罹患包括以下之疾病病況的患者：增生性病變、自體免疫疾病、發炎性疾病、纖維化疾病及腎病，且甚至有可能降低復發率或克服有時在該等患者中發現的針對特定抗癌劑之耐藥性。在癌症對當前可用治療方案具有抗性或難以用當前可用治療方案治療時，情況更是如此。

【0015】 因此，需要新穎治療方案，包括組合療法。

【發明內容】

【0016】 在一個態樣中，本揭示案係關於治療病症之方法，其中該病症係癌症或自體免疫疾病，該等方法包括向需要此類治療之個體投與SAE抑制劑及抗CD20抗體之組合。

【0017】 在一個態樣中，本揭示案係關於治療病症之方法，其中該病症係癌症或自體免疫疾病，該等方法包括向需要該治療之患者投與胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽與抗CD20抗體之組合。化合物I-263a在本文中又稱為TAK-981。

【0018】 在一些實施例中，抗CD20抗體係第I型抗CD20抗體。

【0019】 在一些實施例中，抗CD20抗體係選自由以下組成之群：HI47 IgG3抗體、2C6 IgG1抗體、2F2 IgG1抗體及2H7 IgG1抗體。

【0020】 在一些實施例中，抗CD20抗體係選自由以下組成之群：烏

妥昔單抗 (ublituximab)、奧法木單抗 (ofatumumab)、奧瑞珠單抗 (ocrelizumab)、維妥珠單抗 (veltuzumab)、奧濱尤妥珠單抗 (obinutuzumab)、AME-133v、奧卡拉珠單抗 (ocaratuzumab)、PRO131921、托西莫單抗 (tositumomab)、替伊莫單抗 (ibritumomab-tiuxetan)、hA20、BLX-301、Reditux、PRO70769 及利妥昔單抗 (rituximab)。

【0021】 在一些實施例中，抗CD20抗體係利妥昔單抗。

【0022】 在一些實施例中，抗CD20抗體係奧濱尤妥珠單抗。

【0023】 在一些實施例中，該胺基磺酸 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽係經口投與。

【0024】 在一些實施例中，該胺基磺酸 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽係經靜脈內投與。在一些實施例中，該胺基磺酸 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽係經皮下投與。

【0025】 在一些實施例中，該胺基磺酸 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽係藉由靜脈內輸注投與。

【0026】 在一些實施例中，抗CD20抗體係經靜脈內投與。

【0027】 在一些實施例中，抗CD20抗體係藉由靜脈內輸注投與。

【0028】 在一些實施例中，抗CD20抗體係藉由皮下注射投與。

【0029】 在一些實施例中，抗CD20抗體係經皮下投與。

【0030】 在一些實施例中，該病症係癌症。

【0031】 在一些實施例中，該病症係CD20陽性癌症。

【0032】 在一些實施例中，該病症係血液惡性疾病。

【0033】 在一些實施例中，該病症係淋巴瘤或白血病。

【0034】 在一些實施例中，該病症係慢性淋巴球性白血病或非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)。

【0035】 在一些實施例中，該病症係CD20陽性慢性淋巴球性白血病或CD20陽性非霍奇金氏淋巴瘤。

【0036】 在一些實施例中，該病症係非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，個體罹患復發性或難治性非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，該病症係濾泡性淋巴瘤(FL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)或伯基特氏淋巴瘤(Burkitt lymphoma)。

【0037】 在一些實施例中，該病症係類風濕性關節炎(RA)、肉芽腫性多血管炎(GPA)、顯微鏡下多血管炎(MPA)、尋常性天疱瘡(PV)、血栓性血小板減少性紫癜(TTP)或拉斯穆森氏腦炎(Rasmussen encephalitis, RE)。

【0038】 在一些實施例中，該胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽係每兩

週一次、每週一次、一週兩次、一週三次或每日一次投與。

【0039】 在一些實施例中，該胺基磺酸 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基}胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽係一週兩次投與。

【0040】 在一些實施例中，該胺基磺酸 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基}胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽係每週一次投與。

【0041】 在一些實施例中，該胺基磺酸 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基}胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽係在21天週期之第1天、第4天、第8天及第11天投與。

【0042】 在一些實施例中，抗CD20抗體係每兩週一次、每週一次、一週兩次、一週三次或每日一次投與。

【0043】 在一些實施例中，抗CD20抗體係每兩週一次投與。

【0044】 在一些實施例中，抗CD20抗體係每週一次投與。

【0045】 在一些實施例中，抗CD20抗體係每四週一次投與。

【0046】 在一些實施例中，抗CD20抗體係每八週一次投與。

【0047】 在一些實施例中，抗CD20抗體係在治療週期之第1天投與。

【0048】 在一些實施例中，該治療週期係21天或28天。

【0049】 在一些實施例中，該胺基磺酸 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-

[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽以及抗CD20抗體係每八週一次、每四週一次、每兩週一次、每週一次、一週兩次、一週三次或每日一次同時投與。

【0050】 在一些實施例中，該胺基磺酸 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽以及抗CD20抗體係在21天週期之第1天、第4天、第8天及第11天同時投與。

【0051】 在一些實施例中，該胺基磺酸 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽係每兩週一次、每週一次、一週兩次、一週三次、每日一次或在21天週期之第1天、第4天、第8天及第11天投與；且抗CD20抗體係每八週一次、每四週一次、每兩週一次、每週一次、一週兩次、一週三次或每日一次投與。

【0052】 在一個態樣中，本揭示案係關於一種套組，其包含用於治療需要此類治療之個體之癌症或自體免疫疾病的藥劑。該套組包括含SAE抑制劑之藥劑，以及有關投與該SAE抑制劑及一或多種抗CD20抗體之說明書；或該套組包括含一或多種抗CD20抗體之藥劑，以及有關投與該一或多種抗CD20抗體及SAE抑制劑之說明書。該套組可同時包括含SAE抑制劑之藥劑及含一或多種抗CD20抗體之藥劑，以及有關投與該SAE抑制劑及該一或多種抗CD20抗體之說明書。該套組亦可包含一或多種其他治療劑。

【0053】 在一個態樣中，本揭示案係關於一種藥劑，其係用於治療

需要此類治療之個體之癌症或自體免疫疾病。該藥劑包含SAE抑制劑及一或多種抗CD20抗體。該藥劑亦可包含一或多種其他治療劑。

【圖式簡單說明】

【0054】 圖1A顯示在OCI-Ly10異種移植模型中，在向小鼠投與化合物I-263a及利妥昔單抗後，在治療期間腫瘤體積隨時間變化之圖。

【0055】 圖1B顯示在OCI-Ly10異種移植模型中，在向小鼠投與化合物I-263a及利妥昔單抗後，在治療期及治療期後時期間腫瘤體積隨時間變化之圖。

【0056】 圖2A顯示在OCI-Ly10異種移植模型中，在向小鼠投與化合物I-263a及利妥昔單抗後，在治療期間腫瘤體積隨時間變化之圖。

【0057】 圖2B顯示在OCI-Ly10異種移植模型中，在向小鼠投與化合物I-263a及利妥昔單抗後，在治療期及治療後時期間腫瘤體積隨時間變化之圖。

【0058】 圖3顯示在WSU-DLCLS異種移植模型中，在向小鼠投與化合物I-263a及利妥昔單抗後，在治療期間腫瘤體積隨時間變化之圖。

【0059】 圖4A顯示在TMD8異種移植模型中，在向小鼠投與化合物I-263a及利妥昔單抗後，在治療期間腫瘤體積隨時間變化之圖。

【0060】 圖4B顯示在TMD8異種移植模型中，在向小鼠投與化合物I-263a及利妥昔單抗後，在治療期間及治療後時期間腫瘤體積隨時間變化之圖。

【0061】 圖5A顯示在PHTX-166L原發性異種移植模型中，在向小鼠投與化合物I-263a及利妥昔單抗後，在治療期間腫瘤體積隨時間變化之圖。

【0062】 圖5B顯示在PHTX-166L原發性異種移植模型中，在向小鼠投與化合物I-263a及利妥昔單抗後，在治療期間及治療後時期間腫瘤體積隨時間變化之圖。

【0063】 圖6A顯示在PHTX-166L原發性異種移植模型中，在向小鼠投與化合物I-263a及利妥昔單抗後，在治療期間腫瘤體積隨時間變化之圖。

【0064】 圖6B顯示在PHTX-166L原發性異種移植模型中，在向小鼠投與化合物I-263a及利妥昔單抗後，在治療期間及治療後時期間腫瘤體積隨時間變化之圖。

【實施方式】

定義及縮寫

【0065】 為便於理解本揭示案，以下定義多個縮寫、術語及片語。

AUC	血漿濃度-時間曲線下面積
BSA	體表面積
CR	完全反應
MTD	最大耐受劑量
SUMO	小泛素樣修飾物
SAE	SUMO活化酶
PR	部分反應
BIW	每週兩次
QW	每週一次
Q2W	每2週一次
QD	每日一次

QDx3	每週三次
Q	每
NSCLC	非小細胞肺癌
SCLC	小細胞肺癌
NHL	非霍奇金氏淋巴瘤
aNHL	侵襲性非霍奇金氏淋巴瘤
iNHL	惰性非霍奇金氏淋巴瘤
DLBCL	瀰漫性大B細胞淋巴瘤

【0066】 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語皆具有與本揭示案所屬領域之技術人員通常所理解相同的含義。本文提及的所有專利及其他出版物均以全文引用的方式併入。

【0067】 如本文所使用，術語「癌症」係指以細胞增殖不受控制或失調、細胞分化減少、侵襲周圍組織之不當能力及/或在異位部位產生新生長之能力為特徵的細胞病症。術語「癌症」包括實體腫瘤及非實體腫瘤，諸如血液腫瘤。術語「癌症」涵蓋皮膚、組織、器官、骨骼、軟骨、血液及血管之疾病。術語「癌症」亦涵蓋原發性及轉移性癌症。

【0068】 如本文所使用，術語「自體免疫疾病」係指由針對正常身體部分之異常免疫反應引起的病症。術語「自體免疫疾病」涵蓋的病症包括但不限於類風濕性關節炎(RA)、肉芽腫性多血管炎(GPA)(韋格納氏肉芽腫病(Wegener's Granulomatosis))及顯微鏡下多血管炎(MPA)。

【0069】 除非另外指示，否則術語「CD20」(又稱為B淋巴細胞CD20抗原、MS4A1、B淋巴細胞表面抗原B1、Bp35、白血球表面抗原Leu-16)係指任何天然CD20。術語「CD20」涵蓋「全長」未加工之CD20

以及由在細胞中加工得到的任何形式之CD20。該術語亦涵蓋CD20之天然存在之變異體，例如剪接變異體、對偶基因變異體及同功異型物。

【0070】 術語「抗體」意思指一種免疫球蛋白分子，其經由該免疫球蛋白分子之可變區內的至少一個抗原識別位點識別並特異性結合至目標，諸如蛋白質、多肽、肽、碳水化合物、聚核苷酸、脂質或前述各物之組合。如本文所使用，術語「抗體」涵蓋完整多株抗體、完整單株抗體、抗體片段(諸如Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段)、單鏈Fv (scFv)突變體、由至少兩個完整抗體產生之多特異性抗體如雙特異性抗體、嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體、包含抗體之抗原決定部分的融合蛋白，及包含抗原識別位點之任何其他經修飾的免疫球蛋白分子，只要該等抗體展現所需生物活性即可。抗體可以屬於五個主要類別之免疫球蛋白中之任一種：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，或其子類(同型)(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)，基於其重鏈恆定結構域之屬性，分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。不同類別之免疫球蛋白具有不同且熟知之次單元結構及三維構型。抗體可以為裸抗體或結合至其他分子，諸如毒素、放射性同位素等。

【0071】 「阻斷抗體」或「拮抗劑」抗體係抑制或降低所結合抗原(例如CD20)之生物活性的抗體。在某一實施例中，阻斷抗體或拮抗劑抗體基本上或完全抑制抗原之生物活性。合意地，生物活性降低10%、20%、30%、50%、70%、80%、90%、95%或甚至100%。

【0072】 術語「抗CD20抗體」或「結合至CD20之抗體」係指能夠以足夠親和力結合CD20之抗體，由此該抗體可用作靶向CD20之診斷劑及/或治療劑。如例如由放射免疫檢定(RIA)所量測，抗CD20抗體與不相關之非CD20蛋白質的結合程度係該抗體與CD20之結合的不到約10%。在某

些實施例中，結合至CD20之抗體的解離常數(Kd) $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 或 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 。

【0073】抗CD20抗體可組織成兩個類別：第I型及第II型抗CD20抗體。參見Cragg, M.S.等人, *Blood* 103, 2738-2743 (2004)；Cragg, M. S.等人, *Blood* 101, 1045-1052 (2003)。第I型抗CD20抗體之實例包括例如利妥昔單抗、HI47 IgG3 (ECACC，融合瘤)、2C6 IgG1 (如WO 2005/103081中所揭示)、2F2 IgG1 (如WO 2004/035607及WO 2005/103081所揭示)及2H7 IgG1 (如WO 2004/056312中所揭示)。第II型抗CD20抗體之實例包括例如人類化B-Ly1抗體IgG1 (如WO 2005/044859中所揭示之嵌合人類化IgG1抗體)、11B8 IgG1 (如WO 2004/035607中所揭示)及AT80 IgG1。

【0074】「單株抗體」係指涉及單一抗原決定子或抗原決定基之高度特異性識別及結合的同源抗體群。其與多株抗體形成對比，多株抗體典型地包括針對不同抗原決定子之不同抗體。術語「單株抗體」涵蓋完整及全長單株抗體以及抗體片段(諸如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv)、單鏈(scFv)突變體、包含抗體部分之融合蛋白及包含抗原識別位點之任何其他經修飾之免疫球蛋白分子。另外，「單株抗體」係指以多種方式，包括但不限於由融合瘤、噬菌體選擇、重組表現及轉殖基因動物製備之該等抗體。

【0075】術語「嵌合抗體」係指這樣一類抗體，其中免疫球蛋白分子之胺基酸序列係源自兩個或兩個以上物種。典型地，輕鏈及重鏈之可變區對應於來源於具有所需特異性、親和力及能力之一個哺乳動物物種(例如小鼠、大鼠、兔等)的抗體之可變區，而恆定區與來源於另一物種(通常為人類)之抗體中之序列同源以避免在該物種中引起免疫反應。

【0076】如本文所使用，術語「有效量」或「治療有效量」係指當投與(依序或同時)時引起所希望之生物或醫學反應，例如破壞目標癌細胞，或者減慢或停滯患者體內癌症之進展的一種化合物，或一或多種化合物之組合的量。治療有效量可以取決於預定應用(活體外或活體內)，或所治療之患者及疾病狀況，例如患者之體重及年齡、疾病狀況之嚴重程度、投與方式及類似因素而變化，此可以由熟習此項技術者容易地確定。該術語也適用於將在目標細胞中誘導特定反應，例如減少血小板黏附及/或細胞遷移的劑量。舉例而言，在一些實施例中，如本文所使用之「治療有效量」係指當單獨或組合投與時具有有益作用的胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽的量以及抗CD20抗體的量。在一些實施例中，該組合作用係加和作用。在一些實施例中，該組合作用係協同作用。另外，熟習此項技術者應認識到，在組合療法情況下，胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽的量及/或抗CD20抗體之量可以「亞治療量」使用，亦即，低於單獨胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽或抗CD20抗體之治療有效量。

【0077】在任何形式或組成物中，投與之劑量或治療有效(總)量可表示為基於(i) BSA，例如以 mg/m^2 為單位；或(ii)量，例如以 mg 為單位的每位患者之治療物質的量。

【0078】術語「約」係指近似地、在.....左右、大略地或大約。當術語「約」結合一個數字或數字範圍使用時，意思指所提到的數字或數字範圍係在實驗變化範圍內(或在統計學實驗誤差範圍內)之近似值，並因此該數字或數字範圍可以例如在所述數字或數字範圍之1%與15%間變化。一般而言，術語「約」在本文中用於以±10%變異數之數字值修飾所述值之上限及下限。

【0079】如本文所使用，「患者」一般指經診斷患有疾病、病症或病況(諸如癌症)、展現疾病、病症或病況之症狀、或以其他方式確信罹患疾病、病症或病況之哺乳動物(例如人)。

【0080】如本文所使用，「體表面積」(BSA)係使用標準列線圖，例如以下計算：

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Ht (cm) \times Wt (kg)}{3600}} \quad \text{或} \quad BSA = \sqrt{\frac{Ht (in) \times Wt (lb)}{3131}}$$

【0081】術語「組合投藥(combination administration)」、「組合投與(administered in combination)」及「投與組合(administering a combination)」係指向患者投與超過一種醫藥活性成分(包括但不限於如本文所揭示的胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽以及抗CD20抗體)。組合投藥可指同時投與或可指依序投與如本文所揭示的胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽以及抗CD20抗體。

【0082】術語「同時」及「同時地」係指在同一時間或在間隔不超

過2小時的兩個不同時間點向患者投與如本文所揭示的胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽以及抗CD20抗體。胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽以及抗CD20抗體可以單一劑型或以獨立劑型同時投與。

【0083】 術語「依序」及「依序地」係指在間隔超過2小時，例如約3小時、約4小時、約5小時、約8小時、約12小時、1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或甚至更長時間的兩個不同時間點向患者投與如本文所揭示的胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽以及抗CD20抗體。

【0084】 術語「間歇期」係指在間歇性方案中向患者投與一或多種特定醫藥活性成分之後的時期。間歇期係指停藥期，其中停止投與特定醫藥活性成分至少一天。

【0085】 術語「協同作用」係指兩種或兩種以上藥劑之組合產生的作用超過每一個別藥劑之作用總和的狀況。該術語不僅涵蓋待治療病症之症狀的減輕，而且亦涵蓋副作用型態之改善、耐受性之改善、患者順應性之改善、功效之改善或任何其他臨床結果之改善。

【0086】 除非另外說明，否則如本文所使用，說明性術語「包括(include)」、「諸如(such as)」、「例如(for example)」及類似術語(及其變化形式，例如「包括(includes/including)」、「實例(examples)」)意

圖為非限制性的。亦即，除非另外明確地規定，否則該等術語意圖表明「但不限於」，例如「包括」意謂包括但不限於。

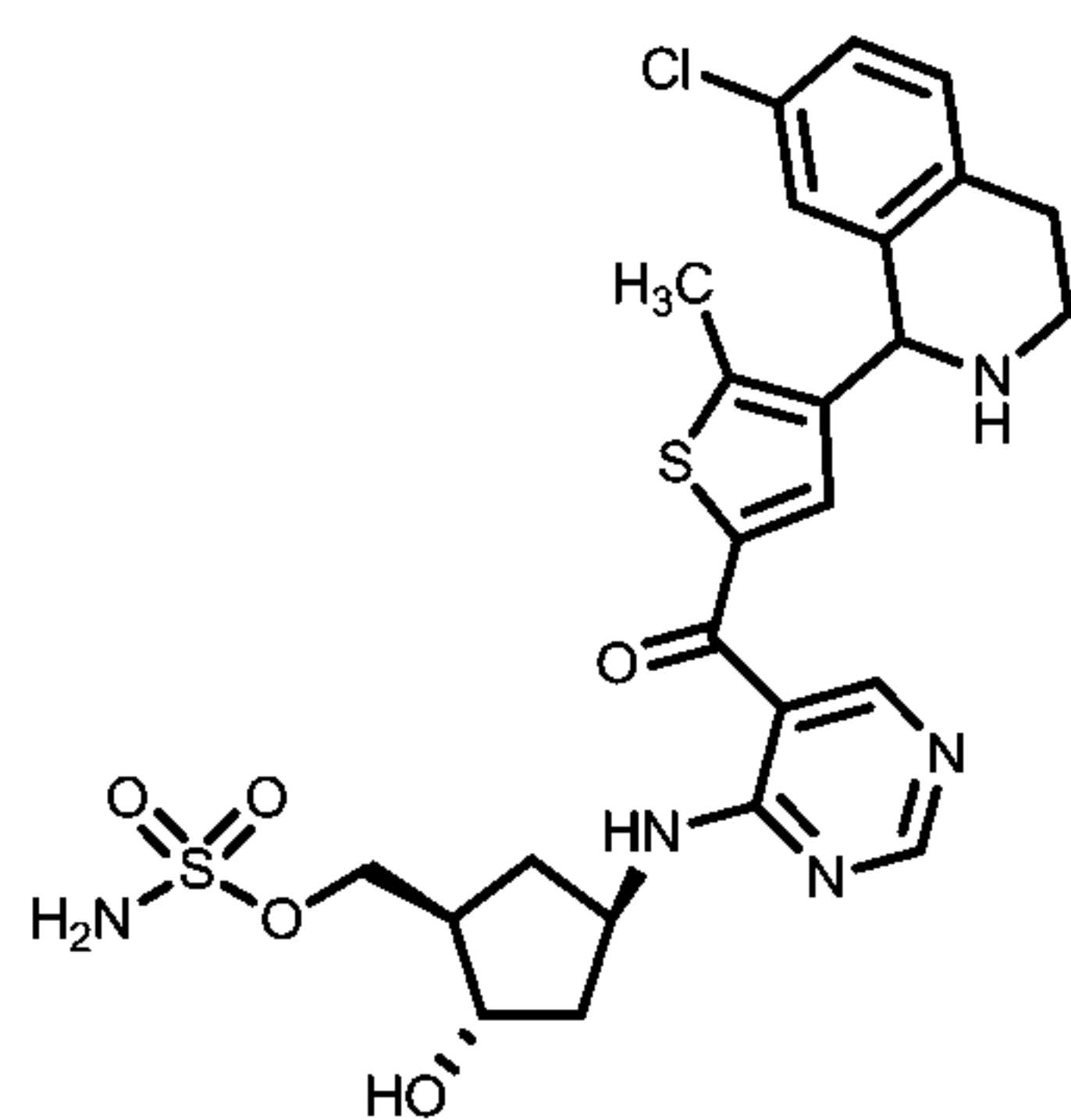
【0087】 除非另外規定，否則本文中所描繪之結構意欲包括不同之處僅在於存在一個或多個同位素增濃之原子的化學個體。舉例而言，具有所示結構但氫原子經氘或氚置換，或者碳原子經富含¹³C或¹⁴C之碳置換的化學個體在本發明之範圍內。

【0088】 除非指明立體化學構型，否則本文所描繪之結構意欲包括該結構之所有立體化學形式，亦即，各不對稱中心之*R*及*S*構型。因此，除非另外指示，否則本發明化學個體之單一立體化學異構體以及對映異構體、外消旋體及非對映異構體混合物在本發明之範圍內。當指明一種化合物之立體化學構型時，該化合物之非對映異構或對映異構過量係至少99.0%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%。

SAE抑制劑

【0089】 本揭示案提供一種用於癌症或自體免疫疾病患者之組合治療。該組合治療尤其包括向有需要之個體投與治療有效量的至少一種SAE抑制劑。

【0090】 在一些實施例中，該SAE抑制劑係具有以下結構的胺基磺酸[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*R*)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯或其醫藥學上可接受之鹽：



化合物I-263a；

胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯在本文中又稱為化合物I-263a。

【0091】 在一些實施例中，該SAE抑制劑係胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

【0092】 在一些實施例中，該SAE抑制劑係胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯或化合物I-263a。

【0093】 本文所揭示之SAE抑制劑在例如US 2016/0009744及US 9,695,154中有描述。其可藉由熟習此項技術者已知之方法及/或根據以全文引用之方式併入本文中的US 2016/0009744及US 9,695,154中所述之方法製備。在本揭示案之組合及方法中，有用SAE抑制劑，諸如化合物I-263a之作用機制的關鍵係製造第1型IFN及藉由活化自然殺手(NK)細胞及巨噬細胞誘導先天性免疫反應。生物化學檢定展示，化合物I-263a係一種基於機制的SUMO活化酶抑制劑，其藉由與SUMO形成共價加合物有效地抑制酶活性。觀察到相對於其他密切相關之泛素活化酶泛素活化酶、Nedd8活化酶及自噬相關7酶，對於SUMO活化酶之強選擇性。化合物I-263a對SUMO活化酶及SUMO化之選擇性且強效的抑制作用在培養之小鼠

及人腫瘤細胞株中得到展示且化合物I-263a之抗增殖活性已在一組7個小鼠血液及實體腫瘤細胞株中得到測定。

【0094】 在一些實施例中，該SAE抑制劑係胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其結晶形式。

【0095】 在一些實施例中，該SAE抑制劑或其醫藥鹽係如美國公開申請案第US 2016/0009744號中所描述的胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)之結晶形式1。

【0096】 在一些實施例中，該SAE抑制劑或其醫藥鹽係如美國公開申請案第US 2016/0009744號中所描述的胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)之結晶形式2。

【0097】 在一些實施例中，該SAE抑制劑或其醫藥鹽係如美國公開申請案第US 2016/0009744號中所描述的胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)之結晶形式3。

抗CD20抗體

【0098】 本揭示案提供一種組合治療，其尤其包括向有需要之個體投與治療有效量的至少一種抗CD20抗體(例如利妥昔單抗)。

【0099】 CD20係主要在人及小鼠之前B細胞及成熟周圍B細胞中表現的疏水性跨膜磷酸蛋白。在人體中，CD20亦在大多數成熟B細胞惡性疾病，包括例如大部分非霍奇金氏B細胞淋巴瘤(NHL)及B型慢性淋巴球性

白血病(B-CLL)中較強且均勻地表現。CD20抗原在造血幹細胞上或漿細胞上不表現。

【0100】 在一些實施例中，抗CD20抗體係第I型抗CD20抗體或第II型抗CD20抗體。在一些實施例中，抗CD20抗體係第I型抗CD20抗體。

【0101】 在一些實施例中，抗CD20抗體係選自由以下組成之群：HI47 IgG3抗體、2C6 IgG1抗體、2F2 IgG1抗體、2H7 IgG1抗體及利妥昔單抗。在一些實施例中，抗CD20抗體係利妥昔單抗。

【0102】 利妥昔單抗係經基因工程改造的針對CD20抗原之嵌合鼠類/人類單株抗體。在一些實施例中，利妥昔單抗係在美國專利第5,736,137號中稱為「C2B8」之抗體。在一些實施例中，利妥昔單抗抗體之胺基酸序列以及經由在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中重組表現產生該抗體之示例性方法揭示於美國專利第5,736,137號中。利妥昔單抗最初在1997年被FDA批准用於治療非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，利妥昔單抗係以Rituxan[®]或MabThera[®]購得。在一些實施例中，利妥昔單抗係生物類似物或可互換之產品，諸如Truxima[®]、Rixathon[®]、Mabion CD20、ABP 798、PF-05280586、RGB-03或SAIT101。

【0103】 其他抗CD20抗體包括例如烏妥昔單抗(TG-1101)、奧法木單抗(HuMax; Intracel)、奧瑞珠單抗(Roche)、維妥珠單抗、奧濱尤妥珠單抗(GA101)、AME-133v (Applied Molecular Evolution)、奧卡拉珠單抗(Mentrik Biotech)、PRO131921、托西莫單抗、替伊莫單抗、hA20 (Immunomedics, Inc.)、BLX-301 (Biolex Therapeutics)、Reditux (Dr. Reddy's Laboratories)及PRO70769 (如WO2004/056312中所述)。

【0104】 在一些實施例中，本文所描述之方法(及套組)中使用的抗

CD20抗體係利妥昔單抗或與利妥昔單抗結合至相同抗原決定基之抗CD20抗體。在一些實施例中，抗CD20抗體係利妥昔單抗。在一些實施例中，抗CD20抗體係奧瑞珠單抗。

治療癌症或自體免疫疾病之方法

【0105】 在一些實施例中，本揭示案係關於一種治療患者之病症的方法，該病症係癌症或自體免疫疾病，該方法係藉由向需要該治療之患者投與SAE抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種抗CD20抗體之組合實現。

【0106】 在一些實施例中，本揭示案係關於一種治療病症之方法，該病症係癌症或自體免疫疾病，該方法係藉由向需要該治療之患者投與SAE抑制劑與抗CD20抗體之組合實現。

【0107】 在一些實施例中，本揭示案係關於SAE抑制劑與抗CD20抗體之組合用於治療患者之病症的用途，該病症係癌症或自體免疫疾病。

【0108】 在一些實施例中，本揭示案係關於用於治療患者之病症的包含SAE抑制劑之組成物，該病症係癌症或自體免疫疾病，其中該患者亦用抗CD20抗體治療。在一些態樣中，本揭示案係關於用於治療患者之病症的包含SAE抑制劑之組成物，該病症係癌症或自體免疫疾病，其中該SAE抑制劑係與抗CD20抗體組合。在一些實施例中，SAE抑制劑可與抗CD20抗體同時或依序投與。

【0109】 在一些實施例中，本揭示案係關於治療病症之方法，該病症係癌症或自體免疫疾病，該等方法包括向需要該治療之患者投與治療有效量的SAE抑制劑與抗CD20抗體之組合。

【0110】 在一些實施例中，本揭示案係關於一種治療病症之方法，

該病症係癌症或自體免疫疾病，該方法係藉由向患者投與化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽與抗CD20抗體之組合實現。

【0111】在另一態樣中，本揭示案係關於化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽與抗CD20抗體之組合用於治療病症的用途，該病症係癌症或自體免疫疾病。

【0112】在一些實施例中，治療如本文所述之病症的方法可包括SAE抑制劑、抗CD20抗體及一或多種其他治療劑之組合，該病症係癌症或自體免疫疾病。在一些實施例中，該一或多種其他治療劑可為化學治療劑。在一些實施例中，該一或多種其他治療劑可包括但不限於氟達拉濱(fludarabine)、環磷醯胺、多柔比星(doxorubicin)、長春新鹼(vincristine)、甲胺喋呤(methotrexate)、蔥環黴素類化學治療劑、潑尼松(prednisone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、糖皮質激素、替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan)、對乙醯胺基酚(acetaminophen)、抗組胺及其組合。在另一個實施例中，抗CD20抗體係與人玻尿酸酶共投與。

【0113】在一些實施例中，該病症係癌症。在一些實施例中，該病症係CD20陽性癌症。

【0114】在一些實施例中，該癌症係實體腫瘤。實體腫瘤之非限制性實例包括胰臟癌；膀胱癌，包括侵襲性膀胱癌；結腸直腸癌；甲狀腺癌；胃癌；乳癌，包括轉移性乳癌；前列腺癌，包括雄激素依賴性及不依賴於雄激素之前列腺癌；腎癌，包括例如轉移性腎細胞癌；肝癌，包括例如肝細胞癌及肝內膽管癌；肺癌及支氣管癌，包括非小細胞肺癌(NSCLC)、肺鱗癌、支氣管肺泡癌(BAC)、肺腺癌及小細胞肺癌(SCLC)；卵巢癌，包括例如進行性上皮性及原發性腹膜癌；子宮頸癌；

子宮癌，包括例如子宮體及子宮頸癌；子宮內膜癌；食道癌；頭頸癌，包括例如頭頸鱗狀細胞癌、鼻咽癌、口腔及咽喉癌；黑素瘤；神經內分泌癌，包括轉移性神經內分泌腫瘤；腦癌，包括例如神經膠質瘤/膠質母細胞瘤、間變性寡樹突神經膠質瘤、成人多形性膠質母細胞瘤、成人間變性星形細胞瘤及髓母細胞瘤；神經內分泌癌，包括轉移性神經內分泌腫瘤；骨癌；胃食管接合部癌及軟組織肉瘤。

【0115】 在一些實施例中，癌症係血液癌症。血液惡性疾病之非限制性實例包括急性骨髓性白血病(AML)；慢性骨髓性白血病(CML)，包括加速CML期及CML急變期(CML-BP)；急性淋巴母細胞性白血病(ALL)；慢性淋巴球性白血病(CLL)；霍奇金氏淋巴瘤(HL)；非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，包括B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)及伯基特氏淋巴瘤；多發性骨髓瘤(MM)；澱粉樣變性病；瓦爾登斯特姆氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；骨髓發育不良症候群(MDS)，包括難治性貧血(RA)、難治性貧血伴環形鐵幼粒細胞增多(RARS)(難治性貧血伴過量母細胞(RAEB)及轉化中的RAEB (RAEB-T)；及骨髓增生症候群。在一些實施例中，癌症係慢性淋巴球性白血病(CLL)、霍奇金氏淋巴瘤或非霍奇金氏淋巴瘤，包括濾泡性淋巴瘤(FL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)及伯基特氏淋巴瘤。

【0116】 在一些實施例中，癌症係慢性淋巴球性白血病。在一些實施例中，癌症係CD-20陽性慢性淋巴球性白血病。

【0117】 在一些實施例中，癌症係非霍奇金氏淋巴瘤，包括濾泡性

淋巴瘤(FL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)及伯基特氏淋巴瘤。在一些實施例中，該癌症是B細胞淋巴瘤。在一些實施例中，癌症係CD-20陽性非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，癌症係CD20陽性侵襲性非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，癌症係CD20陽性惰性非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，癌症係復發性或難治性非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，癌症係復發性或難治性CD20陽性侵襲性非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，癌症係復發性或難治性CD20陽性惰性非霍奇金氏淋巴瘤。

【0118】 在一些實施例中，癌症是復發性的。在一些實施例中，復發性癌症係在未能偵測到癌症一段時間後又出現的癌症。

【0119】 在一些實施例中，癌症係難治性的。在一些實施例中，難治性癌症對癌症治療不起反應；其又稱為耐藥性癌症。在一些實施例中，該癌症係耐利妥昔單抗癌症。在一些實施例中，癌症對利妥昔單抗治療不起反應。在一些實施例中，該癌症係耐利妥昔單抗性再發性癌症。在一些實施例中，患者變得難以用含利妥昔單抗之方案治療。在一些實施例中，腫瘤係不可切除的。在一些實施例中，不可切除型腫瘤無法藉由手術移除。在一些實施例中，癌症先前未經治療。在一些實施例中，癌症係局部晚期癌症。在一些實施例中，「局部晚期」係指範圍較廣但仍侷限於一個區域的癌症。在一些情況下，「局部晚期」可指未擴散但已侵襲附近器官或組織，使得難以僅用手術移除的小腫瘤。在一些實施例中，癌症係轉移性的。在一些實施例中，轉移性癌症係自其起始之身體部分(原發部位)擴散至身體其他部分的癌症。

【0120】 在一些實施例中，患者患有復發性或難治性CD20陽性非霍

奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，患者患有CD20陽性非霍奇金氏淋巴瘤及復發性或難治性非霍奇金氏淋巴瘤。

【0121】 在一些實施例中，患者患有復發性或難治性CD20陽性侵襲性非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，患者患有復發性或難治性CD20陽性侵襲性非霍奇金氏淋巴瘤且在至少一次先前治療方案後進展。

【0122】 在一些實施例中，患者患有復發性或難治性CD20陽性惰性非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，患者患有復發性或難治性CD20陽性惰性非霍奇金氏淋巴瘤且在至少兩次先前治療方案後進展。在一些實施例中，患者患有復發性或難治性CD20陽性惰性非霍奇金氏淋巴瘤且難以用任何抗CD20單株抗體治療。在一些實施例中，患者患有復發性或難治性CD20陽性惰性非霍奇金氏淋巴瘤且在至少兩次先前治療方案後進展，且難以用任何抗CD20單株抗體治療。

【0123】 在一些實施例中，該病症係除癌症外的SAE介導之病症。

【0124】 在一些實施例中，該病症係自體免疫疾病。

【0125】 在一些實施例中，該病症係類風濕性關節炎(RA)。

【0126】 在一些實施例中，該病症係肉芽腫性多血管炎(GPA)(韋格納氏肉芽腫病)、顯微鏡下多血管炎(MPA)、尋常性天疱瘡(PV)、血栓性血小板減少性紫癜(TTP)或拉斯穆森氏腦炎(RE)。

藥劑

【0127】 在一些實施例中，本揭示案係關於一種藥劑，其係用於治療需要此類治療之患者之癌症，該病症係癌症或自體免疫疾病。該藥劑包含SAE抑制劑及抗CD20抗體，且呈單一劑型或獨立劑型形式。

【0128】 在一些實施例中，本文所述之藥劑可包括SAE抑制劑、抗

CD20抗體及視情況一或多種其他治療劑之組合。

【0129】 在一些實施例中，本揭示案係關於SAE抑制劑在製造用於治療病症之藥劑中的用途，該病症係癌症或自體免疫疾病，其中該SAE抑制劑係與抗CD20抗體一起投與，且其中該藥劑係呈單一劑型或獨立劑型形式。在一些實施例中，SAE抑制劑與抗CD20抗體及一或多種其他治療劑一起投與。

【0130】 在一些實施例中，本揭示案係關於SAE抑制劑用於製造供治療患者之病症之藥劑的用途，該病症係癌症或自體免疫疾病，其中該患者亦用抗CD20抗體及視情況一或多種其他治療劑治療。在一些實施例中，SAE抑制劑可與抗CD20抗體同時或依序投與。在一些態樣中，本揭示案係關於SAE抑制劑用於製造供治療患者之病症之藥劑的用途，該病症係癌症或自體免疫疾病，其中該SAE抑制劑係與抗CD20抗體及視情況一或多種其他治療劑組合。在一些實施例中，SAE抑制劑係與抗CD20抗體在同一組成物中。在一些實施例中，SAE抑制劑係在與抗CD20抗體不同之組成物中。在一些實施例中，SAE抑制劑係與一或多種其他治療劑在同一組成物中。在一些實施例中，SAE抑制劑係與抗CD20抗體及視情況一或多種其他治療劑在同一組成物中。在一些實施例中，SAE抑制劑係在與一或多種其他治療劑不同之組成物中。在一些實施例中，SAE抑制劑係在與抗CD20抗體及視情況一或多種其他治療劑不同之組成物中。

【0131】 在另一態樣中，本揭示案係關於化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽與抗CD20抗體之組合在製造用於治療病症之藥劑中的用途，該病症係癌症或自體免疫疾病。在一些實施例中，本揭示案係關於化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽與抗CD20抗體及視情況一或多種其他治

療劑之組合在製造用於治療病症之藥劑中的用途，該病症係癌症或自體免疫疾病。

【0132】在另一態樣中，本揭示案係關於化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於治療病症之藥劑中的用途，該病症係癌症或自體免疫疾病，其中化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係與抗CD20抗體及視情況一或多種其他治療劑一起投與。

【0133】在一些實施例中，該一或多種其他治療劑可為化學治療劑。在一些實施例中，該一或多種其他治療劑可包括但不限於氟達拉濱、環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、甲胺喋呤、蔥環黴素類化學治療劑、潑尼松、甲潑尼龍、糖皮質激素、替伊莫單抗、對乙醯胺基酚、抗組胺及其組合。在另一實施例中，抗CD20抗體係與人玻尿酸酶共投與。

組合之投與

【0134】化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽可與抗CD20抗體及視情況一或多種其他治療劑組合以單一劑型或以獨立劑型投與。在一些實施例中，當以獨立劑型投與時，抗CD20抗體可在投與I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之前、同時或之後投與。在一些實施例中，當以獨立劑型投與時，可在抗CD20抗體之前投與一劑或多劑I-263a或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，抗CD20抗體係在投與化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之前投與。熟習此項技術者應瞭解，如本文所使用，「組合」投與化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽、抗CD20抗體及視情況一或多種其他治療劑不僅指同時或依序投與該等藥劑，而且亦指在單一治療週期期間投與該等藥劑。當化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係與抗CD20抗體及視情況一或多種其他治療劑組合投與時，投與治療有效量

之該組合。

【0135】 SAE抑制劑可藉由熟習此項技術者已知之任何方法投與。舉例而言，在一些實施例中，SAE抑制劑可以SAE抑制劑與醫藥學上可接受之載劑(諸如本文所述的醫藥學上可接受之載劑)之醫藥組成物形式投與。在一些實施例中，該醫藥組成物適於經口投與。在一些實施例中，該醫藥組成物係適於經口投與的錠劑或膠囊。在一些實施例中，該醫藥組成物係適於經口投與之液體劑型。在一些實施例中，該醫藥組成物適於靜脈內投與。在一些實施例中，該醫藥組成物適於皮下投與。在一些實施例中，該等組成物視情況另外包含一或多種其他治療劑。

【0136】 抗CD20抗體可藉由熟習此項技術者已知之任何方法投與。在一些實施例中，抗CD20抗體係經靜脈內(IV)投與。在一些實施例中，抗CD20抗體係經皮下(SC)投與。在一些實施例中，抗CD20抗體係經口投與。舉例而言，抗CD20抗體可以第二組成物形式，在一些實施例中以抗CD20抗體與醫藥學上可接受之載劑(諸如本文所述的醫藥學上可接受之載劑)之醫藥組成物形式投與。在一些態樣中，該醫藥組成物適於經口投與。在一些實施例中，該醫藥組成物係適於經口投與的錠劑或膠囊。在一些實施例中，該醫藥組成物係適於經口投與之液體劑型。在一些實施例中，該等組成物視情況另外包含一或多種其他治療劑。

【0137】 本揭示案之方法的量或適合劑量取決於多種因素，包括待治療病況之嚴重性、特定抑制劑、投與途徑以及各個患者之年齡、體重、一般健康狀況及反應。在一些實施例中，適合劑量水準係達成如藉由腫瘤消退或疾病進展之其他標準量度，即無進展存活期或總體存活期所量測之治療反應的水準。在一些實施例中，適合劑量水準係達成該治療反應且亦

使與投與治療劑相關之任何副作用減到最少的水準。適合劑量水準可為延長治療反應及/或延長壽命之水準。

【0138】應瞭解，SAE抑制劑、抗CD20抗體及視情況一或多種其他治療劑之適合劑量可在白天或夜間之任何時間給與。在一些實施例中，在早間給與適合劑量之每一藥劑。在一些實施例中，在晚間給與適合劑量之每一藥劑。在一些實施例中，在早間及晚間均給與適合劑量之每一藥劑。應瞭解，適合劑量之每一藥劑可結合或不結合食物一起給與。在一些實施例中，適合劑量之每一藥劑係與膳食一起給與。在一些實施例中，適合劑量之藥劑係在空腹時給與。

【0139】在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係按每日一次方案投與。在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係隔日一次投與。在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係每三天一次投與。在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係按每週兩次方案投與。在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係按一週三次方案投與。在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係按每週一次方案投與。在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係按每兩週一次方案投與。

【0140】在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係在7天週期內隔日一次投與至少3次。在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係在7天週期內的第1天及第4天投與。在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係在7天週期內連續每天投與，隨後為間歇期。在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽在至少一個7天週期內連續投與2天，隨後為連續5天之間歇期。在一

些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽在至少一個7天週期內連續投與3天，隨後為連續4天之間歇期。在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽在至少一個7天週期內連續投與4天，隨後為連續3天之間歇期。在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽在至少一個7天週期內連續投與5天，隨後為連續2天之間歇期。在一些實施例中，在一個或多個7天治療週期之間將存在停藥期。在一些實施例中，在一個或多個7天治療週期之間將存在7天之停藥期。

【0141】本發明包含投與該藥物一個或多個治療週期，例如1、2、3、4、5、6個或更多個治療週期。在一些實施例中，治療週期係約7天至約56天，或更長時間。在一些實施例中，治療週期係7天、14天、21天、28天、35天、42天、49天或56天。在一些實施例中，治療週期係21天或28天。在一些實施例中，在治療週期內或在一個或多個治療週期之間將存在停藥期。舉例而言，在一些實施例中，在治療週期結束時將存在停藥期。在一些實施例中，在第二與第三治療週期之間將存在停藥期，但在第一與第二治療週期之間不存在停藥期。在另一個實施例中，在第一與第二治療週期之間可能存在停藥期，但在第二與第三治療週期之間不存在停藥期。給藥方案包括例如在治療方案期間投與SAE抑制劑一次，例如在21天週期之第1天投與；在治療週期期間投與兩次，例如在21天週期之第1天及第15天或在28天週期之第1天及第15天投與；在治療週期期間投與三次，例如在21天週期之第1天、第8天及第15天，或在28天週期之第1天、第8天及第15天投與；及在治療週期期間投與四次，例如在21天週期之第1天、第4天、第8天及第11天，或在28天週期之第1天、第4天、第8天及第11天投與。本發明涵蓋其他劑量方案。

【0142】 在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係在21天週期內投與。在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽在21天週期內投與至少兩次。在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係在21天週期內之第1天投與。在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係在21天週期內之第8天投與。在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係在21天週期內之第1天及第8天投與。

【0143】 在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係投與持續1年或更短時間。在一些實施例中，化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽係投與持續1年或更長時間。

【0144】 在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約0.5 mg至約200 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約0.5 mg至約100 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約0.5 mg至約50 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約0.5 mg至約10 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約0.5 mg至約5 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約1 mg至約3 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約2 mg至約5 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約5 mg至約10 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量

係約5 mg至約15 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約10 mg至約20 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約15 mg至約25 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係在約20 mg至約30 mg之間。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係在約25 mg至約35 mg之間。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係在約30 mg至約40 mg之間。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係在約35 mg至約45 mg之間。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係在約40 mg至約50 mg之間。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係在約55 mg至約65 mg之間。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係在約50 mg至約100 mg之間。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係在約90 mg至約150 mg之間。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係在約140 mg至約200 mg之間。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約0.5 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約1 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約2 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約3 mg。在一些實施例中，在每天給藥

時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約4 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約6 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約8 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約10 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約12 mg。所有給藥量均指所投與之化合物I-263a之量，且不包括任何醫藥學上可接受之鹽的重量。

【0145】 在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約1 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約3 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約6 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約10 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約15 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約25 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約40 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約60 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約90 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約120 mg。在一些實施例中，在每天給藥時投與的化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽之量係約160 mg。

【0146】 在一些實施例中，抗CD20抗體係按每日一次方案投與。在一些實施例中，抗CD20抗體係隔日一次投與。在一些實施例中，抗CD20抗體係每三天一次投與。在一些實施例中，抗CD20抗體係按每週兩次方案投與。在一些實施例中，抗CD20抗體係按一週三次方案投與。在一些實施例中，抗CD20抗體係按每週一次方案投與。在一些實施例中，抗CD20抗體係按每兩週一次方案投與。在一些實施例中，抗CD20抗體係按每三週一次方案投與。在一些實施例中，抗CD20抗體係按每四週一次方案投與。

【0147】 在一些實施例中，抗CD20抗體係在7天週期內隔日一次投與至少3次。在一些實施例中，抗CD20抗體係在7天週期的第1天及第4天投與。在一些實施例中，抗CD20抗體係在7天週期中連續每日投與，隨後為間歇期。在一些實施例中，抗CD20抗體在至少一個7天週期內連續投與2天，隨後為連續5天之間歇期。在一些實施例中，抗CD20抗體在至少一個7天週期內連續投與3天，隨後為連續4天之間歇期。在一些實施例中，抗CD20抗體在至少一個7天週期內連續投與4天，隨後為連續3天之間歇期。在一些實施例中，抗CD20抗體在至少一個7天週期內連續投與5天，隨後為連續2天之間歇期。

【0148】 在一些實施例中，抗CD20抗體係在21天週期內投與。在一些實施例中，抗CD20抗體係在21天週期內之第1天投與。

【0149】 在一些實施例中，抗CD20抗體係每週投與三劑。在一些實施例中，抗CD20抗體係每週投與三劑且接著在至少一個21天週期內之第1天投與。

【0150】 在一些實施例中，抗CD20抗體係藉由皮下注射投與。在一

些實施例中，抗CD20抗體係藉由靜脈內輸注，隨後一次或多次後續皮下注射投與。在一些實施例中，靜脈內輸注及一次或多次後續皮下注射係根據本文所揭示之給藥方案及方法投與。

【0151】 在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約0.5 mg/m²至約2000 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約0.5 mg/m²至約1500 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約0.5 mg/m²至約1000 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約1 mg/m²至約1000 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約10 mg/m²至約1000 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約50 mg/m²至約1000 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約100 mg/m²至約1000 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約150 mg/m²至約1000 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係在約200 mg/m²至約1000 mg/m²之間。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係在約250 mg/m²至約1000 mg/m²之間。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約200 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約250 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約300 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約325 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約350 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約375 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約400 mg/m²。在一些實施例

中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約450 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約500 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約600 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約700 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約800 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約900 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約1000 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約1500 mg/m²。在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約2000 mg/m²。所有給藥量均指所投與之抗CD20抗體之量，且不包括任何醫藥學上可接受之鹽的重量。

【0152】 在一些實施例中，每天給藥時投與的抗CD20抗體之量係約375 mg/m²。

【0153】 在一些實施例中，抗CD20抗體係利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約0.5 mg/m²至約2000 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約0.5 mg/m²至約1500 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約0.5 mg/m²至約1000 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約1 mg/m²至約1000 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約10 mg/m²至約1000 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之

鹽之量係約50 mg/m²至約1000 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約100 mg/m²至約1000 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約150 mg/m²至約1000 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約200 mg/m²至約1000 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約250 mg/m²至約1000 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約200 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約250 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約300 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約325 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約350 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約375 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約400 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約450 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約500 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約600 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約700 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約800 mg/m²。在

一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約900 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約1000 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約1400 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約1500 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約1600 mg/m²。在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約2000 mg/m²。所有給藥量均指所投與之利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量，且不包括任何醫藥學上可接受之鹽的重量。

【0154】 在一些實施例中，在每天給藥時投與的利妥昔單抗或其醫藥學上可接受之鹽之量係約375 mg/m²。

【0155】 在一些實施例中，利妥昔單抗之投與係根據衛生當局，諸如FDA或EMA所頒佈之衛生當局(其以全文引用之方式併入此處)所批准之其處方資訊。

醫藥組成物

【0156】 本文所述之方法及套組中使用的SAE抑制劑及抗CD20抗體可調配成適於投與之醫藥組成物。該等醫藥組成物可包含醫藥學上可接受之賦形劑。如本文所使用，醫藥學上可接受之賦形劑包括但不限於適於所需特定劑型的任何及所有溶劑、分散介質或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、稀釋劑、製粒劑及/或分散劑、表面活性劑、等滲劑、增稠劑或乳化劑、防腐劑、黏合劑、潤滑劑或油、著色劑、甜味劑或調味劑、穩定劑、抗氧化劑、抗微生物劑或抗真菌劑、滲透壓調節劑、pH調節劑、緩衝

劑、螯合劑、冷凍保護劑及/或增積劑。用於調配醫藥組成物之各種賦形劑及用於製備該組成物之技術係此項技術中已知的(參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD), 2006 ; 以全文引用之方式併入)。

【0157】 本文所述治療劑中之任一種可呈醫藥學上可接受之鹽形式。在一些實施例中，該等鹽係衍生自無機或有機酸或鹼。有關適合鹽之評述，例如參見Berge等人, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66, 1-19及Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, A. Gennaro (編), Lippincott Williams & Wilkins (2000)。

【0158】 適合酸加成鹽之實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基-丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。

【0159】 適合鹼加成鹽之實例包括銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽和鎂鹽；與有機鹼形成之鹽，諸如二環己胺鹽、*N*-甲基-D-葡萄糖胺；以及與胺基酸諸如精胺酸、離胺酸形成之鹽，及類似鹽。

【0160】 舉例而言，Berge列出以下FDA批准上市銷售之鹽：陰離子鹽乙酸鹽、苯磺酸鹽(besylate/benzenesulfonate)、苯甲酸鹽、碳酸氫

鹽、酒石酸氫鹽、溴化物、依地酸(edetate)(乙二胺四乙酸)鈣、樟腦磺酸鹽(camsylate/camphorsulfonate)、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、依地酸鹽(乙二胺四乙酸鹽)、乙二磺酸鹽(1,2-乙烷二磺酸鹽)、依託酸鹽(estolate)(月桂基硫酸鹽)、乙磺酸鹽(乙烷磺酸鹽)、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽(葡萄糖庚酸鹽)、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、對羥乙醯胺基苯胂酸鹽(對羥乙醯胺基苯基胂酸鹽(glycollamidophenylarsonate))、己基間苯二酚鹽、海巴青黴素(hydrabamine)(*N,N'*-二(脫氫松香基)乙二胺)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽(2-羥基乙烷磺酸鹽)、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽(甲烷磺酸鹽)、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽(2-萘磺酸鹽)、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽(embonate))、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、鹼式乙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(8-氯茶鹼酸鹽)及三乙基碘化物；有機陽離子鹽苳星青黴素(benzathine)(*N,N'*-二苯甲基乙二胺)、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(*N*-甲基葡糖胺)及普魯卡因；以及金屬陽離子鹽鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅鹽。

【0161】 Berge還列出以下非FDA批准上市銷售(在美國外)之鹽：陰離子鹽己二酸鹽、海藻酸鹽、胺基水楊酸鹽、脫水亞甲基檸檬酸鹽、檳榔鹼(arecoline)、天冬胺酸鹽、硫酸氫鹽、丁基溴化物、樟腦酸鹽、二葡萄糖酸鹽、二氫溴化物、二琥珀酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、氫氟酸鹽、氫碘酸鹽、亞甲基雙(水楊酸鹽)、萘二磺酸鹽(1,5-萘二磺酸鹽)、草酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、苯乙基巴比妥酸鹽(phenylethylbarbiturate)、苦味

酸鹽、丙酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一碳酸鹽；有機陽離子鹽苯乙苄胺(*N*-苯甲基苯乙胺)、克立咪唑(clemizole)(1-對氯苯甲基-2-吡咯啉-1'-基甲基苯并咪唑)、二乙胺、哌嗪及緩血酸胺(參(羥甲基)胺基甲烷)；以及金屬陽離子鹽鋇及鈹鹽。

【0162】 該等醫藥組成物可包含醫藥學上可接受之載劑。如本文所使用，「醫藥學上可接受之載劑」係指這樣一種材料，該材料與接受者個體(人)相容，且適於將活性劑遞送至目標部位，同時不會終止該藥劑之活性。與該載劑相關之毒性或副作用(若存在)較佳與用於活性劑預定用途之合理風險/效益比相稱。

【0163】 可以用於該等組成物中的醫藥學上可接受之載劑包括離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白，諸如人血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽或碳酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水；鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽；膠狀二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啉酮；纖維素類物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物；聚乙二醇；及羊毛脂。

【0164】 用於本揭示案之方法中的醫藥組成物可以藉由此項技術中熟知之方法，諸如習知製粒、混合、溶解、囊封、凍乾或乳化法等製造。組成物可以製成各種形式，包括顆粒、沈澱物或微粒、粉末(包括冷凍乾燥之粉末、旋轉乾燥之粉末或噴霧乾燥之粉末、無定形粉末)、錠劑、膠囊、糖漿、栓劑、注射液、乳液、酏劑、懸浮液或溶液。調配物可以含有穩定劑、pH調節劑、界面活性劑、增溶劑、生物可用性調節劑及其組合。該等醫藥組成物係調配用於向人類投與醫藥。此類組成物可以經口、

非經腸、藉由吸入噴霧、表面、直腸、經鼻、經頰、陰道或經由植入之儲集器投與。如本文所使用，術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、腹膜內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。在一些實施例中，該等組成物係經口、靜脈內或皮下投與。在一些實施例中，該等組成物係經口投與。在一些實施例中，該等組成物係經靜脈內投與。在一些實施例中，靜脈內投與可為靜脈內輸注或靜脈內注射。在一些實施例中，該等組成物係藉由靜脈內輸注投與。在一些實施例中，該等組成物係藉由靜脈內注射投與。在一些實施例中，該等組成物係藉由皮下注射投與。在一些實施例中，該等組成物係藉由靜脈內輸注投與且接著藉由皮下注射投與。在另一個實施例中，抗CD20抗體係與人玻尿酸酶一起經皮下共投與。該等調配物可以設計成短效、快速釋放或長效的。此外，該等組成物可以局部而非全身方式投與，諸如在腫瘤部位投與(例如藉由注射投與)。

【0165】 醫藥調配物可以使用液體，諸如油、水、醇及其組合製備為液體懸浮液或溶液形式。可以包括增溶劑，諸如環糊精。對於經口或非經腸投與，可以添加醫藥學上適合之界面活性劑、懸浮劑或乳化劑。懸浮液可以包括油，諸如花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油及橄欖油。懸浮液製劑亦可含有脂肪酸酯，諸如油酸乙酯、棕櫚酸異丙酯、脂肪酸甘油酯及乙醯基化脂肪酸甘油酯。懸浮液調配物可包括醇，諸如乙醇、異丙醇、十六烷醇、甘油及丙二醇；醚，諸如聚(乙二醇)；石油烴，諸如礦物油及礦脂；及水。

【0166】 該等醫藥組成物之無菌可注射形式可以為水性或油性懸浮液。該等懸浮液可以根據此項技術中已知之技術，使用適合分散劑或潤濕

劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液形式，例如於1,3-丁二醇中之溶液。可以採用的可接受之媒劑及溶劑有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。此外，通常採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。為此，可以採用任何溫和的不揮發性油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。脂肪酸，諸如油酸及其甘油酯衍生物，以及天然醫藥學上可接受之油，諸如橄欖油或蓖麻油，尤其是其聚氧乙基化形式，可用於製備可注射製劑。該等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素，或常用於調配包括乳液及懸浮液在內的醫藥學上可接受之劑型的類似分散劑。常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型的其他常用界面活性劑，諸如脫水山梨糖醇烷基酯，諸如Tweens或Spans，及其他乳化劑或生物可用性增強劑，亦可用於調配目的。化合物可以經調配用於藉由注射，諸如藉由推注或連續輸注非經腸投與。注射用單位劑型可以在安瓿或多劑量容器中。

【0167】該等醫藥組成物可以任何經口可接受之劑型，包括膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液形式經口投與。當口服使用需要水性懸浮液時，將活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。必要時，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。對於經口投與膠囊形式，有用的稀釋劑包括乳糖及乾燥之玉米澱粉。對於口服使用之錠劑，常用載體包括乳糖及玉米澱粉。典型地亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。包衣劑可用於多種目的，例如用於掩蔽味道、影響溶解或吸收部位或延長藥物作用。包衣劑可施用於錠劑或用於膠囊中之顆粒狀粒子。

【0168】或者，該等醫藥組成物亦可以供直腸投與之栓劑形式投

與。該等組成物可藉由將藥劑與適合非刺激性賦形劑混合來製備，該非刺激性賦形劑在室溫下係固體，但在直腸溫度下係液體，並因此會在直腸中熔融，從而釋放出藥物。此類材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

【0169】 該等醫藥組成物亦可經表面投與，尤其是在治療目標包括藉由表面施用容易達到的區域或器官，包括眼部、皮膚或下腸道之疾病時更是如此。易於製備適合的表面調配物用於該等區域或器官中之每一種。

【0170】 下腸道之表面施用可藉助直腸栓劑調配物(參見上文)或藉助適合灌腸劑調配物實現。亦可使用表面施用之經皮貼片。對於表面施用，醫藥組成物可調配成含有活性組分懸浮或溶解於一或多種載劑中之適合油膏形式。用於表面施用本揭示案之化合物的載劑包括礦物油、液體礦脂、白礦脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，醫藥組成物可以調配成含有活性組分懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中的適合洗液或乳膏形式。適合載劑包括礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

【0171】 對於眼部應用，醫藥組成物可以在等滲、pH調節之無菌生理食鹽水中調配成微粉化懸浮液形式，或較佳地，在等滲、pH調節之無菌生理食鹽水中調配成溶液形式，其中添加或不添加防腐劑，諸如苯紮氯銨。或者，對於眼部應用，醫藥組成物可以調配成油膏形式，諸如礦脂。

【0172】 醫藥組成物亦可藉由鼻用氣霧劑或吸入投與。此類組成物係根據醫藥調配領域中熟知之技術製備，且可以採用苯甲醇或其他適合防腐劑、用以增強生物可用性之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他習知增溶劑或分散劑，在生理食鹽水中製備成溶液形式。

【0173】 在一個實施例中，式I-263a之化合物係調配成供靜脈內輸注之溶液形式。在一些實施例中，式I-263a之化合物係在含緩沖劑或pH調節劑及諸如 β -環糊精之類環糊精之溶液中調配。在一個實施例中，該溶液包括含磷酸及Captisol (β -環糊精磺丁基醚鈉)之水。

【0174】 在一些實施例中，式I-263a之化合物係調配成藥物產品形式，其中該藥物產品含有在磷酸及Captisol (β -環糊精磺丁基醚鈉)於水中之溶液中之化合物I-263a。在一些實施例中，該藥物產品係包裝成具有10 mL體積之化合物I-263a無菌溶液。

套組

【0175】 在一些實施例中，本文所述之SAE抑制劑或抗CD20抗體可製造成包括在套組中。「套組」係包含至少一種試劑或化學治療劑之任何製品(例如包裝或容器)。用於本文之方法中的套組可包含SAE抑制劑，諸如式I-263a之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，套組亦可包括抗CD20抗體及視情況一或多種其他治療劑。在一些實施例中，該套組可包括式I-263a之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、抗CD20抗體及視情況一或多種其他治療劑。在一些實施例中，該套組可包括一或多種SAE抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該套組可包括一或多種抗CD20抗體。

【0176】 在一些實施例中，本揭示案係關於一種套組，其包含用於治療需要此類治療之患者之癌症或自體免疫疾病的藥劑。該套組包括含SAE抑制劑之藥劑，以及有關投與該SAE抑制劑及抗CD20抗體之說明書；或該套組包括含抗CD20抗體之藥劑，以及有關投與該抗CD20抗體及SAE抑制劑之說明書。該套組可包括含SAE抑制劑及抗CD20抗體之藥

劑，及有關投與該SAE抑制劑及該抗CD20抗體之說明書，其中該藥劑係呈單一劑型或呈獨立劑型形式。在一些實施例中，該套組視情況包含一或多種其他治療劑。

【0177】 在一些實施例中，含SAE抑制劑及抗CD20抗體之套組可另外包括另一組分或試劑。在一些實施例中，該套組中之試劑可為用於製備供投與之SAE抑制劑的稀釋劑。在一些實施例中，該套組中之試劑可為用於製備供投與之抗CD20抗體的稀釋劑。在一些實施例中，該套組中之組分可為用於混合該SAE抑制劑及該抗CD20抗體之組合的容器。

【0178】 在另一態樣中，本揭示案係關於用於治療癌症或自體免疫疾病之套組，該套組包含至少一種含至少一劑化合物I-263a或其醫藥學上可接受之鹽的藥劑及至少一種含至少一劑抗CD20抗體之藥劑，該用於治療癌症之套組進一步包含有關投與該等藥劑以治療確認有此需求之患者的給藥說明書。

【0179】 為了更完全地瞭解本揭示案，將陳述以下實例。該等實例僅出於說明的目的，且不打算以任何方式限制本揭示案之範圍。

實例
縮寫

H	小時
Min	分鐘
HPLC	高壓液相層析法
UPLC	超高壓液相層析法
NMR	核磁共振
THF	四氫呋喃

WFI	注射用水
TGI	腫瘤生長抑制
Mg	毫克
mm ³	立方毫米
HPbCD	2-羥丙基-β-環糊精
CMC	羧甲基纖維素
PO	口服
SC	皮下
SD	起始日
CD20+	CD20陽性
NHL	非霍奇金氏淋巴瘤
aNHL	侵襲性非霍奇金氏淋巴瘤
iNHL	惰性非霍奇金氏淋巴瘤
r/r	復發性或難治性
BLRM	貝葉斯邏輯斯蒂回歸模型(Bayesian Logistic Regression Modeling)
MTD	最大耐受劑量
PAD	藥理學活性劑量
IV	靜脈內
AE	不良事件
DLT	劑量限制性毒性
PK	藥物動力學
CST	臨床研究團隊

TEAEs	治療中出現之不良事件
DL	劑量水準
C1D1	第一個週期，第一天
IRR	輸注相關反應
CRS	細胞介素釋放症候群
ORR	總體反應率

實例1：活體內腫瘤功效

通用分析方法

【0180】 除非另外規定，否則¹H NMR譜圖係使用Varian 300 MHz獲得。除非另外規定，否則HPLC係在Agilent 1100系列上獲得且UPLC係藉由Water Acuity Systems獲得。

【0181】 以下實例中使用之化合物I-263a可根據PCT公開案第WO 2016/004136號中之實例201中所述之程序合成。

活體內腫瘤功效模型之通用實驗條件

異種移植模型

【0182】 在以下說明之研究1-6中分別使用以下異種移植模型。

【0183】 OCI-Ly10研究1：OCI-Ly10係人彌漫性大B細胞淋巴瘤細胞株來源之異種移植物。在6週齡雌性SCID小鼠(Beijing HFK Bioscience Co., Ltd.)之右側腹中皮下接種4 × 10⁶個OCI-Ly10細胞(細胞懸浮液)。當平均腫瘤體積達到約200 mm³時，將動物隨機分入治療組與對照組中(n=7隻/組)。在治療第21天計算腫瘤生長抑制及體重變化。在治療結束後(治療後時期)至自治療後開始最長120天連續地監測在關於腫瘤大小之人道終止指標之下之腫瘤體積。記錄下每組自治療開始至平均腫瘤體積達到

1000 mm³之天數。

【0184】 OCI-Ly10研究2：OCI-Ly10係人瀰漫性大B細胞淋巴瘤細胞株來源之異種移植物。在8週齡雌性SCID小鼠(Beijing HFK Bioscience Co., Ltd.)之右側腹中皮下接種 4×10^6 個OCI-Ly10細胞(細胞懸浮液)。當平均腫瘤體積達到約200 mm³時，將動物隨機分入治療組與對照組中(n=8隻/組)。在治療第21天計算腫瘤生長抑制及體重變化。在治療結束後(治療後時期)至自治療後開始最長120天，連續地監測在關於腫瘤大小之人道終止指標之下之腫瘤體積。記錄下每組自治療開始至平均腫瘤體積達到1000 mm³之天數。

【0185】 WSU-DLCL2研究3：WSU-DLCL2係人瀰漫性大B細胞淋巴瘤細胞株來源之異種移植物。在7週齡雌性SCID小鼠(Charles River Laboratories)之右側腹中皮下接種(含 4.0×10^6 個細胞之細胞懸浮液)。當平均腫瘤體積達到約200 mm³時，將動物隨機分入治療組與對照組中(n=8隻/組)。在治療第21天計算腫瘤生長抑制及體重變化。在治療結束後(治療後時期)再連續地監測在關於腫瘤大小之人道終止指標之下之腫瘤體積一週。記錄下每組自治療開始至平均腫瘤體積達到1000 mm³之天數。

【0186】 TMD8研究4：TMD8係人瀰漫性大B細胞淋巴瘤細胞株來源之異種移植物。在8週齡雌性SCID小鼠(Beijing HFK Bioscience Co., Ltd.)之右側腹中皮下接種(含 4×10^6 個細胞之細胞懸浮液)。當平均腫瘤體積達到約190 mm³時，將動物隨機分入治療組與對照組中(n=8隻/組)。在治療第18天計算腫瘤生長抑制及體重變化。在治療結束後(治療後時期)再連續地監測在關於腫瘤大小之人道終止指標之下之腫瘤體積一週。記錄下每組自治療開始至平均腫瘤體積達到1000 mm³之天數。

【0187】 PHTX-166L研究5：PHTX-166L係人類患者源性原發性B細胞淋巴瘤異種移植物。經由套管針注射在右側腹上皮下植入量測值為約2 mm × 2 mm之小腫瘤物種。當平均腫瘤體積達到約160 mm³時，將動物隨機分入治療組與對照組中(n=7隻/組)。在治療第11天計算腫瘤生長抑制及體重變化。在治療結束後(治療後時期)至自治療後開始第146天，連續地監測在關於腫瘤大小之人道終止指標之下之腫瘤體積。記錄下每組自治療開始至平均腫瘤體積達到1000 mm³之天數。

【0188】 PHTX-166L研究6：PHTX-166L係人類患者源性原發性B細胞淋巴瘤異種移植物。經由套管針注射在右側腹上皮下植入量測值為約2 mm × 2 mm之小腫瘤物種。當平均腫瘤體積達到約160 mm³時，將動物隨機分入治療組與對照組中(n=6隻/組)。在治療第9天計算腫瘤生長抑制及體重變化。在治療結束後(治療後時期)至自治療後開始第35天，連續地監測在關於腫瘤大小之人道終止指標之下之腫瘤體積。記錄下每組自治療開始至平均腫瘤體積達到1000 mm³之天數。

測試劑

【0189】 在以下說明之研究1-6中分別使用以下測試劑。

【0190】 研究1：每週在20% HPβCD中調配化合物I-263a之2.5 mg/mL或1.5 mg/mL儲備溶液且在每天治療時，基於確切動物體重，使用每公斤體重10 mL給藥體積靜脈內投與。接受之最終劑量分別為25 mg/kg或15 mg/kg。化合物I-263a之給藥體積為0.2 mL。在每次注射之前在0.9%生理食鹽水中調配1.0 mg/mL利妥昔單抗(購自多家供應商，包括Roche Diagnostics GmbH及Myoderm, Norriston, PA)並在每天治療時，基於確切體重，使用10 mL/kg給藥體積，以10 mg/kg劑量靜脈內投與。

利妥昔單抗之給藥體積係0.2 mL。根據QW方案IV投與化合物I-263a及利妥昔單抗3週(第1天、第8天及第15天)。

【0191】研究2：每週在20% HP β CD中調配化合物I-263a之1.0 mg/mL或0.5 mg/mL儲備溶液且在每天治療時，基於確切動物體重，使用每公斤體重10 mL給藥體積靜脈內投與。接受之最終劑量分別為10 mg/kg或5 mg/kg。化合物I-263a之給藥體積為0.2 mL。在每次注射之前在0.9%生理食鹽水中調配0.5 mg/mL利妥昔單抗(購自多家供應商，包括Roche Diagnostics GmbH及Myoderm, Norriston, PA)並在每天治療時，基於確切體重，使用10 mL/kg給藥體積，以5 mg/kg劑量靜脈內投與。利妥昔單抗之給藥體積係0.2 mL。根據QW方案IV投與化合物I-263a及利妥昔單抗3週(第1天、第8天及第15天)。

【0192】研究3：每週在20% HP β CD中調配化合物I-263a之0.48 mg/mL儲備溶液且基於平均體重以5 mg/kg劑量靜脈內投與。化合物I-263a之給藥體積為0.2 mL。在每次注射之前在0.9%生理食鹽水中調配0.48 mg/mL利妥昔單抗(購自多家供應商，包括Roche Diagnostics GmbH及Myoderm, Norriston, PA)並基於平均體重，以5 mg/kg劑量靜脈內投與。利妥昔單抗之給藥體積係0.2 mL。根據QW方案IV投與化合物I-263a及利妥昔單抗3週(第1天、第8天及第15天)。

【0193】研究4：每週在20% HP β CD中調配化合物I-263a之2.5 mg/mL或1.5 mg/mL儲備溶液且在每天治療時，基於確切動物體重，使用每公斤體重10 mL給藥體積靜脈內投與。接受之最終劑量分別為25 mg/kg或15 mg/kg。化合物I-263a之給藥體積為0.2 mL。在每次注射之前在0.9%生理食鹽水中調配1.0 mg/mL利妥昔單抗(購自多家供應商，包括

Roche Diagnostics GmbH及Myoderm, Norriston, PA)並在每天治療時，基於確切體重，使用10 mL/kg給藥體積，以10 mg/kg劑量靜脈內投與。利妥昔單抗之給藥體積係0.2 mL。根據QW方案IV投與化合物I-263a及利妥昔單抗3週(第1天、第8天及第15天)。

【0194】研究5：每週在20% HP β CD中調配化合物I-263a之5.75 mg/mL及2.88 mg/mL儲備溶液且基於平均體重，分別以25 mg/kg及12.5 mg/kg劑量靜脈內投與。化合物I-263a之給藥體積為0.1 mL。在每次注射之前在0.9%生理食鹽水中調配2.1 mg/mL利妥昔單抗(購自多家供應商，包括Roche Diagnostics GmbH及Myoderm, Norriston, PA)並基於平均體重，以10 mg/kg劑量靜脈內投與。利妥昔單抗之給藥體積係0.1 mL。根據QW方案IV投與化合物I-263a及利妥昔單抗1週(第1天及第8天)。

【0195】研究6：每週在20% HP β CD中調配化合物I-263a之0.5 mg/mL儲備溶液且基於平均體重以5.0 mg/kg劑量靜脈內投與。化合物I-263a之給藥體積為0.2 mL。在每次注射之前在0.9%生理食鹽水中調配0.5 mg/mL利妥昔單抗(購自多家供應商，包括Roche Diagnostics GmbH及Myoderm, Norriston, PA)並基於平均體重，以5.0 mg/kg劑量靜脈內投與。利妥昔單抗之給藥體積係0.2 mL。根據QW方案IV投與化合物I-263a及利妥昔單抗1週(第1天及第8天)。

腫瘤量測：

【0196】每週兩次使用游標卡尺量測腫瘤。使用標準程序 $V = W^2 \times L/2$ 計算腫瘤體積，其中V= 體積，W=寬度且L=腫瘤異種移植物之長度。當平均腫瘤體積在研究1、2及3中達到約200 mm³，在研究4中達到約190 mm³，在研究5中達到約160 mm³或在研究6中達到約145 mm³時，將小鼠

隨機分入表1a、2a、3a、4a、5a或6a中所述各組中，n=4隻或6隻/組，且以下表1a、2a、3a、4a、5a或6a中所述之各種劑量及方案給與媒劑(20% HPβCD)、化合物I-263a、利妥昔單抗或I-263a加利妥昔單抗之組合。在研究持續時間內，一週兩次量測腫瘤大小及體重。當治療組或對照組之平均腫瘤體積達到約1000 mm³時或當個別腫瘤超過關於腫瘤大小之人道終止指標時，對小鼠實施安樂死。在研究1、2及3之第21天、在研究4之第18天、在研究5之第11天或在研究6之第9天，使用平均腫瘤體積(MTV)，按以下等式計算腫瘤生長抑制(TGI)百分比，由此確定抗腫瘤活性：

% TGI = (MTV媒劑組 – MTV治療組) ÷ MTV媒劑組 × 100

MTV及TGI值顯示於表1a、2a、3a、4a、5a及6a中。整個研究持續時間之平均腫瘤體積隨時間之變化報導於圖1a及1b、2b、3b、4b、5b及6b中。

有關在皮下異種移植模型中腫瘤生長之治療及組合作用的統計分析

【0197】 在研究1-6中分別使用以下統計分析方法。

【0198】 所有腫瘤體積之值在log₁₀變換前加1。比較各治療組之該等值以評估趨勢隨時間變化之差異是否具有統計顯著性。為比較治療組對，將以下混合效應線性回歸模型與使用最大似然方法得到之資料擬合：

$$Y_{ijk} - Y_{i0k} = Y_{i0k} + \text{治療組}_i + \text{天}_j + \text{天}_j^2 + (\text{治療組} * \text{天})_{ij} + (\text{治療組} * \text{天}^2)_{ij} + e_{ijk} \quad (1)$$

其中Y_{ijk}係在第i治療組中之第k隻動物在第j時間點時的log₁₀腫瘤值，Y_{i0k}係在第i治療組中之第k隻動物在第0天(基線)之log₁₀腫瘤值，天_j係以中值為中心之時間點且(連同天_j²)係作為連續變量處理，且e_{ijk}係殘差。使用空間冪定律協方差矩陣得出隨時間針對同一動物之重複量測值。若其不具有統計顯著性，則移除相互作用項以及天_j²項。

【0199】 使用似然比測試評估給定對治療組是否展現統計上顯著的

差異。將全模型之 $-2 \log$ 似然性與不含任何治療項者(降階模型)相比較且使用卡方測試(Chi-squared test)測試該等值之差異。測試自由度係以全模型與降階模型之間自由度之差異計算。

【0200】 預測的log腫瘤值之差異($Y_{ijk} - Y_{i0k}$ ，其可解釋為 $\log_{10}$ (相對於第0天之倍數變化))係自以上模型取得，由此計算出每一治療組之平均AUC值。接著，如下計算dAUC 值：

$$dAUC = \frac{\text{平均}(AUC_{ctl}) - \text{平均}(AUC_{trt})}{\text{平均}(AUC_{ctl})} * 100 \tag{2}$$

由此假定 AUC_{ctl} 係正值。在 AUC_{ctl} 係負值的情況下，上式乘以-1。P值<0.05視為顯著的。

【0201】 對於協同作用分析，使用所觀察到的log腫瘤值之差異計算每隻動物之AUC值。在自研究中移除治療組中動物的情況下，最後一個觀察到的腫瘤值直接用於所有後續時間點。對照組或媒劑組之AUC係使用由上述逐對模型得到之預測值計算。由此如下定義協同作用之量度：

$$Frac_{A_k} = \frac{AUC_{ctl} - AUC_{A_k}}{AUC_{ctl}} \tag{3}$$

$$Frac_{B_k} = \frac{AUC_{ctl} - AUC_{B_k}}{AUC_{ctl}} \tag{4}$$

$$Frac_{AB_k} = \frac{AUC_{ctl} - AUC_{AB_k}}{AUC_{ctl}} \tag{5}$$

$$\text{協同作用分數} = (\text{平均}(Frac_A) + \text{平均}(Frac_B) - \text{平均}(Frac_{AB})) * 100 \tag{6}$$

其中 A_k 及 B_k 係各個治療組中之第 k 隻動物，且 AB_k 係組合治療組中之第 k 隻動物。 AUC_{ctl} 係模型預測的對照組之AUC且處理為恆定的且無變化。協同作用分數之標準誤差係以組A、組B及組AB之標準誤差之平方的總和之平方根計算。使用Welch-Satterthwaite等式估算自由度。執行假設測試以確定協同作用分數是否不為0。藉由用協同作用分數除以其標準誤差計算P值

且在以上計算的自由度下，針對t分佈(雙尾)測試。P值<0.05被視為顯著的。

【0202】該作用係歸類為四個不同類別。若協同作用分數小於0分，則視為協同性的，且若協同作用分數與0在統計學上沒有不同，則為加和性的。若協同作用分數大於零，但該組合之平均AUC小於兩個單藥治療間之最小平均AUC，則該組合係次加和性的。若協同作用分數大於零，但該組合之平均AUC大於該等單藥治療中至少一個之平均AUC，則該組合係拮抗性的。

結果

【0203】使用如以上通用方法中所描述執行的小鼠異種移植模型評估化合物I-263a及利妥昔單抗在活體內之組合作用。各研究之詳情顯示於下表1a、2a、3a、4a、5a及6a中。使用上述統計分析法來分析結果且治療期內該組合之分類顯示於下表1b、2b、3b、4b、5b及6b中。

【0204】在治療期間之腫瘤生長曲線顯示於圖1a、2a、3、4a、5a及6a中。治療期及治療後時期的腫瘤生長曲線顯示於圖1b、2b、4b、5b及6b中。除表1b、2b、3b、4b、5b及6b中所示之組合分類外，治療後時期之腫瘤生長曲線亦提示組合作用，由此捕捉到針對藥物治療之腫瘤反應的較寬時間譜。

研究1：OCI-Ly10異種移植模型

【0205】在OCI-Ly10彌漫性大B細胞淋巴瘤異種移植模型中，對小鼠接種，在第0天隨機分組(接種後第14天)並在第1天開始所有組的治療。根據QW (每週一次)方案IV投與25 mg/kg及15 mg/kg化合物I-263a進行測試。根據QW方案，IV投與10 mg/kg利妥昔單抗進行測試。在組合治療組

中，先投與化合物I-263a，隨後立即投與利妥昔單抗。一組用作媒劑治療組(第1組)，根據QW方案，接受用I-263a之媒劑(20% HPβCD)之IV治療。

【0206】 化合物I-263a與利妥昔單抗之組合組在21天研究治療期間得到加和作用。治療後量測值係在治療後至第120天得到。在兩個組合組中，所有小鼠實現其腫瘤之完全消退，維持直至第120天。一旦單藥I-263a治療組達到1000 mm³或個別腫瘤體積超過關於腫瘤大小之人道終止指標，即到第120天時對所有小鼠實施安樂死。

【0207】 來自研究1之治療組顯示於表1a中。治療期內之組合作用顯示於表1b中。治療期間之腫瘤生長曲線顯示於圖1a中。治療期及治療後時期之腫瘤生長曲線顯示於圖1b中。

表1a：在OCI-Ly10異種移植模型中化合物I-263a與利妥昔單抗之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第21天之腫瘤體積 (± SEM)	TGI %	dAUC	P值	達到1000 mm ³ MTV 之天數
A	20% HPβCD	QW	IV	596.7 ± 43.4	NA	NA	NA	32.6
B	I-263a 25 mg/kg	QW	IV	409.7 ± 19.2	31.3	23.6	p < 0.001	39
C	I-263a 15 mg/kg	QW	IV	443.7 ± 12.3	25.6	21.4	p < 0.05	37.6
D	利妥昔單抗10 mg/kg	QW	IV	274.4 ± 26.8	54	36.9	p < 0.001	50.4
E	I-263a 25 mg/kg, 利妥昔單抗10 mg/kg	QW, QW	IV, IV	236.4 ± 9.8	60.4	48.4	p < 0.001	> 120
F	I-263a 15 mg/kg , 利妥昔單抗10 mg/kg	QW, QW	IV, IV	242 ± 13.3	59.4	58.4	p < 0.001	> 120

表1b：在OCI-Ly10異種移植模型中化合物I-263a與利妥昔單抗之活體內組合的分類

治療	協同作用分數	SEM	P值	分類
I-263a 25 mg/kg，利妥昔單抗10 mg/kg	9.8	12.8	0.456	加和作用
I-263a 15 mg/kg，利妥昔單抗10 mg/kg	-1.8	13.3	0.896	加和作用

研究2：OCI-Ly10異種移植模型

【0208】 在OCI-Ly10彌漫性大B細胞淋巴瘤異種移植模型中，對小鼠接種，在第0天隨機分組(接種後第30天)並在第1天開始所有組的治療。根據QW（每週一次）方案IV投與10 mg/kg及5 mg/kg化合物I-263a進行測試。根據QW方案，IV投與5 mg/kg利妥昔單抗進行測試。在組合治療組中，先投與化合物I-263a，隨後立即投與利妥昔單抗。一組用作媒劑治療組(第1組)，根據QW方案，接受用I-263a之媒劑(20% HPβCD)之IV治療。

【0209】 10 mg/kg化合物I-263a與5 mg/kg利妥昔單抗之組合組在21天研究治療期間得到協同作用。到第120天，8隻小鼠中有7隻實現其腫瘤之完全消退。5 mg/kg化合物I-263a與5 mg/kg利妥昔單抗之組合組在21天研究治療期間得到加和作用。到第120天，8隻小鼠中有6隻實現其腫瘤之完全消退。一旦單藥I-263a治療組達到1000 mm³或個別腫瘤體積超過關於腫瘤大小之人道終止指標，即到第35天時對所有小鼠實施安樂死。在第77天，對接受單藥利妥昔單抗治療之所有小鼠實施安樂死(8隻利妥昔單抗治療之小鼠中有3隻在第77天實現完全消退)。

【0210】 來自研究2之治療組顯示於表2a中。治療期內之組合作用顯示於表2b中。治療期間之腫瘤生長曲線顯示於圖2a中。治療期及治療後時期之腫瘤生長曲線顯示於圖2b中。

表2a：在OCI-Ly10異種移植模型中化合物I-263a與利妥昔單抗之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第21天之腫瘤體積(± SEM)	TGI %	dAUC	P值	達到 1000 mm ³ MTV 之天數
A	20% HPβCD	QW	IV	1204.4 ± 177.8	NA	NA	NA	18.7
B	I-263a 10 mg/kg	QW	IV	706.9 ± 51.3	41.3	25.6	< 0.01	32.1

C	I-263a 5 mg/kg	QW	IV	759.3 ± 33.2	37	26.8	< 0.01	28.7
D	利妥昔單抗 5 mg/kg	QW	IV	530.7 ± 85.4	55.9	46.8	< 0.001	> 77
E	I-263a 10 mg/kg，利妥昔單抗 5mg/kg	QW, QW	IV, IV	176.3 ± 88.8	85.4	114.6	< 0.001	> 120
F	I-263a 5 mg/kg，利妥昔單抗5 mg/kg	QW, QW	IV, IV	303.3 ± 107.2	74.8	79.4	< 0.001	> 120

表2b：在OCI-Ly10異種移植模型中化合物I-263a與利妥昔單抗之活體內組合的分類

治療	協同作用分數	SEM	P值	分類
I-263a 10 mg/kg，利妥昔單抗5 mg/kg	-42.1	14.9	< 0.05	協同作用
I-263a 5 mg/kg，利妥昔單抗5 mg/kg	-4.1	17.8	0.821	加和作用

研究3：WSU-DLCL2異種移植模型

【0211】 在WSU-DLCL2彌漫性大B細胞淋巴瘤異種移植模型中，對小鼠接種，在第0天隨機分組(接種後第8天)並在第1天開始所有組的治療。根據QW（每週一次）方案IV投與5 mg/kg化合物I-263a進行測試。根據QW方案，IV投與5 mg/kg利妥昔單抗進行測試。在組合治療組中，先投與化合物I-263a，隨後立即投與利妥昔單抗。一組用作媒劑治療組(第1組)，根據QW方案，接受用I-263a之媒劑(20% HPβCD)之IV治療。

【0212】 5 mg/kg化合物I-263a與5 mg/kg利妥昔單抗之組合組在21天研究治療期間得到加和作用。到第28天，該組合組的8隻小鼠中有1隻實現腫瘤之完全消退。一旦單藥I-263a治療組達到1000 mm³或個別腫瘤體積超過關於腫瘤大小之人道終止指標，即在第24天對所有小鼠實施安樂死。

【0213】 來自研究3之治療組顯示於表3a中。治療期內之組合作用顯示於表3b中。治療期間之腫瘤生長曲線顯示於圖3中。

表3a：在WSU-DLCL2異種移植模型中化合物I-263a與利妥昔單抗之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第21天之腫瘤體積 (± SEM)	TGI %	dAUC	P值	達到1000 mm ³ MTV 之天數
A	20% HPβCD	QW	IV	2147.2 ± 187.6	NA	NA	NA	9.5
B	I-263a 5 mg/kg	QW	IV	1340.3 ± 188.1	37.6	28.1	< 0.001	17.2
C	利妥昔單抗5 mg/kg	QW	IV	1097.5 ± 119.4	48.9	31.6	< 0.001	18.8
D	I-263a 5 mg/kg，利妥昔單抗5 mg/kg	QW, QW	IV, IV	665.1 ± 143.3	69.5	73.6	< 0.05	24.4

表3b：在WSU-DLCL2異種移植模型中化合物I-263a與利妥昔單抗之活體內組合的分類

治療	協同作用分數	SEM	P值	分類
I-263a 5 mg/kg，利妥昔單抗5 mg/kg	-11.0	19.5	> 0.05	加和作用

研究4：TMD8異種移植模型

【0214】 在TMD8彌漫性大B細胞淋巴瘤異種移植模型中，對小鼠接種，在第0天隨機分組(接種後第10天)並在第1天開始所有組的治療。根據QW (每週一次)方案IV投與25 mg/kg及15 mg/kg化合物I-263a進行測試。根據QW方案，IV投與10 mg/kg利妥昔單抗進行測試。在組合治療組中，先投與化合物I-263a，隨後立即投與利妥昔單抗。一組用作媒劑治療組(第1組)，根據QW方案，接受用I-263a之媒劑(20% HPβCD)之IV治療。

【0215】 25 mg/kg或15 mg/kg化合物I-263a與10 mg/kg利妥昔單抗之組合組在18天研究治療期間得到加和作用。到第120天，16隻用任一劑量I-263a加利妥昔單抗治療的小鼠中有16隻展示完全腫瘤消退。一旦單藥I-263a治療組達到1000 mm³或個別腫瘤體積超過關於腫瘤大小之人道終

止指標，即到第120天時對所有小鼠實施安樂死。

【0216】 來自研究4之治療組顯示於表4a中。治療期內之組合作用顯示於表4b中。治療期間之腫瘤生長曲線顯示於圖4a中。治療期及治療後時期之腫瘤生長曲線顯示於圖4b中。

表4a：在TMD8異種移植模型中化合物I-263a與利妥昔單抗之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第18天之腫瘤體積(± SEM)	TGI %	dAUC	P值	達到1000 mm ³ MTV 之天數
A	20% HPβCD	QW	IV	1796 ± 136.6	NA	NA	NA	11.1
B	I-263a 25 mg/kg	QW	IV	1297.4 ± 120.2	27.8	13.6	< 0.05	14.1
C	I-263a 15 mg/kg	QW	IV	1604.1 ± 144.7	10.7	10.1	< 0.05	12.8
D	利妥昔單抗 10mg/kg	QW	IV	195 ± 40.5	89.1	81.8	< 0.001	> 67
E	I-263a 25 mg/kg，利妥昔單抗10 mg/kg	QW, QW	IV, IV	90 ± 5.9	95	92.0	< 0.001	> 120
F	I-263a 15 mg/kg，利妥昔單抗10 mg/kg	QW, QW	IV, IV	104 ± 6.2	94.2	97.1	< 0.001	> 120

表4b：在TMD8異種移植模型中化合物I-263a與利妥昔單抗之活體內組合的分類

治療	協同作用分數	SEM	P值	分類
I-263a 25 mg/kg，利妥昔單抗10 mg/kg	5.4	10.5	0.613	加和作用
I-263a 15 mg/kg，利妥昔單抗10 mg/kg	-5.6	10.9	0.617	加和作用

研究5：PHTX-166L異種移植模型

【0217】 在PHTX-166L患者源性原發性B細胞淋巴瘤異種移植模型中，對小鼠接種，在第0天隨機分組(接種後第24天)並在第1天開始所有組的治療。根據QW(每週一次)方案IV投與25 mg/kg及12.5 mg/kg化合物I-263a進行測試。根據QW方案，IV投與10 mg/kg利妥昔單抗進行測試。在組合治療組中，先投與化合物I-263a，隨後立即投與利妥昔單抗。一組用

作媒劑治療組(第1組)，根據QW方案，接受用I-263a之媒劑(20% HPβCD)之IV治療。

【0218】 25 mg/kg化合物I-263a與10 mg/kg利妥昔單抗之組合組在11天研究治療期間得到協同作用。12.5 mg/kg化合物I-263a與10 mg/kg利妥昔單抗之組合組得到加和作用。自治療後開始直至第147天，連續地監測小鼠。當組均腫瘤體積超過1000 mm³時，當任一個別小鼠之腫瘤體積超過關於腫瘤大小之人道終止指標時，或當腫瘤開始潰爛時，對小鼠實施安樂死。在第147天，8隻用25 mg/kg化合物I-263a加10 mg/kg利妥昔單抗治療的小鼠中有4隻維持完全腫瘤消退。該組的8隻小鼠中有2隻因腫瘤潰爛而在第7天實施安樂死。該組的8隻小鼠中有1隻因潰爛而在第49天實施安樂死。用12.5 mg/kg化合物I-263a及10 mg/kg利妥昔單抗之組合治療使得8隻小鼠中有1隻在第47天時完全腫瘤消退(在第47天其餘小鼠因腫瘤體積較大或潰爛而對該組實施安樂死)。用單藥化合物I-263a或利妥昔單抗治療的所有小鼠到第21天時因腫瘤體積較大或潰爛而實施安樂死。

【0219】 來自研究5之治療組顯示於表5a中。治療期內之組合作用顯示於表5b中。治療期間之腫瘤生長曲線顯示於圖5a中。治療期及治療後時期之腫瘤生長曲線顯示於圖5b中。

表5a：在PHTX-166L異種移植模型中化合物I-263a與利妥昔單抗之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第11天之腫瘤體積(± SEM)	TGI %	dAUC	P值	達到1000 mm ³ MTV 之天數
A	20% HPβCD	QW	IV	1926.1 ± 296.6	60.6	NA	NA	8
B	I-263a 25 mg/kg	QW	IV	540.2 ± 58.5	72	45.0	< 0.001	> 18
C	I-263a 12.5 mg/kg	QW	IV	758.2 ± 104.7	60.6	35.4	< 0.01	13.2
D	利妥昔單抗 10 mg/kg	QW	IV	653.5 ± 158.5	66.1	38.3	< 0.01	15.6

E	I-263a 25 mg/kg，利妥昔單抗10 mg/kg	QW, QW	IV, IV	59.6 ± 14.9	96.9	123.9	< 0.001	> 147
F	I-263a 12.5 mg/kg，利妥昔單抗10 mg/kg	QW, QW	IV, IV	181.6 ± 55.2	90.6	84.3	< 0.001	45.8

表5b：在PHTX-166L異種移植模型中化合物I-263a與利妥昔單抗之活體內組合的分類

治療	協同作用分數	SEM	P值	分類
I-263a 25 mg/kg，利妥昔單抗10 mg/kg	-35.1	12.3	< 0.05	協同作用
I-263a 12.5 mg/kg，利妥昔單抗10 mg/kg	-10.4	11.9	0.397	加和作用

研究6：PHTX-166L異種移植模型

【0220】 在PHTX-166L患者源性原發性B細胞淋巴瘤異種移植模型中，對小鼠接種，在第0天隨機分組(接種後第12天)並在第1天開始所有組的治療。根據QW（每週一次）方案IV投與5.0 mg/kg化合物I-263a進行測試。根據QW方案，IV投與5.0 mg/kg利妥昔單抗進行測試。在組合治療組中，先投與化合物I-263a，隨後立即投與利妥昔單抗。一組用作媒劑治療組(第1組)，根據QW方案，接受用I-263a之媒劑(20% HPβCD)之IV治療。

【0221】 5.0 mg/kg化合物I-263a與5.0 mg/kg利妥昔單抗之組合組在9天研究治療期間得到協同作用。自治療後開始直至第35天，連續地監測小鼠。當組均腫瘤體積超過1000 mm³時，當任一個別小鼠之腫瘤體積超過關於腫瘤大小之人道終止指標時，或當腫瘤開始潰爛時，對小鼠實施安樂死。第35天，8隻用I-263a加利妥昔單抗治療的小鼠中有1隻實現完全腫瘤消退。用單藥化合物I-263a或利妥昔單抗治療的所有小鼠到第14天時因腫瘤體積較大或潰爛而實施安樂死。

【0222】 來自研究6之治療組顯示於表6a中。治療期內之組合作用顯示於表6b中。治療期間之腫瘤生長曲線顯示於圖6a中。治療期及治療後時期之腫瘤生長曲線顯示於圖6b中。

表6a：在PHTX-166L異種移植模型中化合物I-263a與利妥昔單抗之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第9天之腫瘤體積 (± SEM)	TGI %	dAUC	P值	達到1000 mm ³ MTV 之天數
A	20% HPβCD	QW	IV	2042.2 ± 269.9	NA	NA	NA	5.6
B	I-263a 5.0 mg/kg	QW	IV	992.2 ± 115.2	51.4	34.3	< 0.001	9.1
C	利妥昔單抗5.0 mg/kg	QW	IV	953.3 ± 193.5	53.3	33.1	< 0.01	9.5
D	I-263a 5.0 mg/kg，利妥昔單抗5.0 mg/kg	QW	IV	331.9 ± 51.3	83.8	58.1	< 0.001	> 35

表6b：在PHTX-166L異種移植模型中化合物I-263a與利妥昔單抗之活體內組合的分類

治療	協同作用分數	SEM	P值	分類
I-263a 5.0 mg/kg，利妥昔單抗5.0 mg/kg	17.9	12.6	0.176	加和作用

實例2：評價化合物I-263a與抗CD20抗體組合治療復發性/難治性CD20陽性非霍奇金氏淋巴瘤患者之臨床研究

【0223】 對於CD20陽性(CD20+)及復發性或難治性(r/r)非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)之成年患者進行第1b/2期臨床研究以評價組合療法之作用，該組合療法由投與利妥昔單抗靜脈內輸注液及化合物I-263a靜脈內輸注液組成。本研究將分2個部分進行：1)第1b期部分，藉助貝葉斯邏輯斯蒂回歸模型(BLRM)引導劑量遞增，納入惰性及侵襲性CD20+ 及 r/r NHL患者；及2)第2期部分，根據賽蒙氏二階段最佳設計(Simon's two-stage optimal design)分兩個治療組(惰性CD20+ r/r NHL淋巴瘤及侵襲性CD20+ r/r NHL，其中不容許納入套細胞淋巴瘤)進行。

【0224】第1b期部分係在NHL患者中進行的非隨機化劑量遞增研究，用以鑑別該組合之最大耐受劑量(MTD)及/或藥理學活性劑量(PAD)及時程。PAD定義為展示藥效學作用之劑量。PAD可在達到MTD後回顧性定義且其可低於MTD或與之相符。

【0225】第2期部分係用兩個平行組進行的非隨機化開放標記研究。在該階段期間，將評價在第1b期結束時所選擇之劑量下該組合在侵襲性非霍奇金氏淋巴瘤(aNHL)及惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)患者中之抗腫瘤功效。

【0226】化合物I-263a之初始劑量係靜脈內投與3 mg。化合物I-263a將在21天週期之第1天及第8天以1小時靜脈內(IV)輸注投與。在21天週期中，遵循每週時程向iNHL及aNHL患者投與 $375 \text{ mg/m}^2 \times 3$ 次劑量的利妥昔單抗，接著在接下來的21天週期之第1天投與 375 mg/m^2 劑量。靜脈內投與利妥昔單抗及化合物I-263a直至疾病進展或出現不可接受之毒性。

【0227】化合物I-263a之劑量遞增係基於分組的，使用BLRM且採用過度劑量對照的適應性設計。選擇MTD（化合物I-263a與利妥昔單抗之組合的最高劑量，在該劑量下，在第1個週期中滿足劑量限制性毒性(DLT)定義之不良事件(AE)的百分比<33%)。鑑別PAD，其定義為展示藥效學作用，包括小泛素樣修飾物[SUMO]-化合物I-263a加合物之存在、小泛素樣修飾物2/小泛素樣修飾物3結合物之減少、血液中第1型干擾素標誌之誘導(例如參與第1型干擾素信號傳導之細胞介素/趨化因子增加)之劑量。在考慮了所有可用安全性資料、藥物動力學(PK)資料、藥效學資訊之後，及在觀察到任何早期抗腫瘤活性後，測定推薦的化合物I-263a/利妥昔單抗組合之第2期劑量。

【0228】 毒性係根據5.0版國立癌症研究所關於不良事件之常用術語標準 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)評價。

【0229】 臨床研究團隊(CST)將基於每位患者在前三週治療期間發生的滿足以上標準之DLT決定劑量遞增。在後續週期中發生的滿足DLT定義之治療中出現的不良事件(TEAE)將決定MTD作為推薦之第2期劑量的適合性。

【0230】 只有在下一劑量水準(DL)組中的患者完成關於第1個週期之評估且確定此DL不超過MTD時才容許患者自身的劑量遞增。

【0231】 在劑量遞增期間，每位患者必須在第1個週期之第1天(C1D1)住院接受化合物I-263a與利妥昔單抗之組合的第一次輸注及觀察(在化合物I-263a輸注結束後最少18小時)。在前3位患者接受DL或擴展先前確定之DL之後，且只有在基於先前的經驗認為輸注反應之風險較低時，才不需要住院。若在PAD或MTD下未觀察到第3級或更高級輸注相關反應(IRR)或細胞介素釋放症候群(CRS)，或若由正在進行之首次人體TAK-981-1002研究(Clinical Trial.gov標識號：NCT03648372)得到的安全性資料證實第一劑化合物I-263a不需要住院，CST將考慮這一點。

【0232】 在劑量遞增期間，在所有DL下，在第一位患者與第二位患者之間間隔一週進行患者招募。在每一DL下，若該組中之第一位患者在進展至第8天訪視時仍無臨床上顯著之急性毒性，則可對第二位患者及第三位患者同時給藥。若是一個DL中打算招募超過3位患者，或若指示降劑量治療，則不需要間隔招募，除非安全性發現指示有此需要。

【0233】 在本研究之第1b期劑量遞增部分完成且測定MTD及/或PAD

之後，CST將開展本研究之第2期部分。若在PAD或MTD下未觀察到第2級或更高級輸注反應或CRS，則在第2期研究中第一次劑量不需要住院。

【0234】 本研究將招募多達約90位受試者。

第1b期主要指標

【0235】 第1b期試驗之主要指標可包括總體及每一DL之TEAE頻率；每一DL下具有DLT之患者的數量；發生≥第3級TEAE之患者的數量/百分比；發生1次或更多嚴重不良事件之患者的數量/百分比；發生1次或更多TEAE而導致劑量修改(延遲、中斷或減小)及治療中止之患者的數量/百分比；獲得有臨床意義之實驗室值之患者的數量/百分比；及獲得有臨床意義之生命體徵量測值之患者的數量/百分比。

第2期指標

【0236】 第2期試驗之主要指標將包括：研究人員根據Lugano淋巴瘤分類所定義之總反應率(ORR) (完全反應 + 部分反應)。

【0237】 本試驗將遵照臨床操作規範(Good Clinical Practices)進行。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療病症之方法，其中該病症係癌症或自體免疫疾病，該方法包括向需要該治療之患者投與胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽與抗CD20抗體之組合。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該抗CD20抗體係第I型抗CD20抗體。

【第3項】

如請求項1或2之方法，其中該抗CD20抗體係選自由以下組成之群：烏妥昔單抗(ublrituximab)、奧法木單抗(ofatumumab)、奧瑞珠單抗(ocrelizumab)、維妥珠單抗(veltuzumab)、奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)、AME-133v、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、PRO131921、托西莫單抗(tositumomab)、替伊莫單抗(ibritumomab-tiuxetan)、hA20、BLX-301、Reditux、PRO70769及利妥昔單抗(rituximab)。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該抗CD20抗體係利妥昔單抗。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽係

經口投與。

【第6項】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽係經靜脈內或皮下投與。

【第7項】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽係藉由靜脈內輸注投與。

【第8項】

如請求項1至7中任一項之方法，其中該病症係癌症。

【第9項】

如請求項1至8中任一項之方法，其中該病症係CD20陽性癌症。

【第10項】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該病症係血液惡性疾病。

【第11項】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該病症係淋巴瘤或白血病。

【第12項】

如請求項1至11中任一項之方法，其中該病症係慢性淋巴球性白血病或非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)。

【第13項】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該病症係CD20陽性慢性淋巴球性白血病或CD20陽性非霍奇金氏淋巴瘤。

【第14項】

如請求項1至13中任一項之方法，其中該病症係濾泡性淋巴瘤(FL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)或伯基特氏淋巴瘤(Burkitt lymphoma)。

【第15項】

如請求項1至7中任一項之方法，其中該病症係類風濕性關節炎(RA)、肉芽腫性多血管炎(GPA)、顯微鏡下多血管炎(MPA)、尋常性天疱瘡(PV)、血栓性血小板減少性紫癍(TTP)或拉斯穆森氏腦炎(Rasmussen encephalitis, RE)。

【第16項】

如請求項1至15中任一項之方法，其中該胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽係每兩週一次、每週一次、一週兩次、一週三次或每日一次投與。

【第17項】

如請求項16之方法，其中該胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽係一週兩次投與。

【第18項】

如請求項16之方法，其中該胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-

7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽係每週一次投與。

【第19項】

如請求項1至7中任一項之方法，其中該胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽係在21天週期之第1天及第8天投與。

【第20項】

如請求項1至19中任一項之方法，其中該抗CD20抗體係每兩週一次、每週一次、一週兩次、一週三次或每日一次投與。

【第21項】

如請求項20之方法，其中該抗CD20抗體係每兩週一次投與。

【第22項】

如請求項20之方法，其中該抗CD20抗體係每週一次投與。

【第23項】

如請求項1至19中任一項之方法，其中該抗CD20抗體係每八週一次或每四週一次投與。

【第24項】

如請求項1至19中任一項之方法，其中該抗CD20抗體係在治療週期之第1天投與。

【第25項】

如請求項24之方法，其中該治療週期係21天或28天。

【第26項】

如請求項1至7中任一項之方法，其中該胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽，及該抗CD20抗體係每八週一次、每四週一次、每兩週一次、每週一次、一週兩次、一週三次、每日一次或在21天週期之第1天及第8天同時投與。

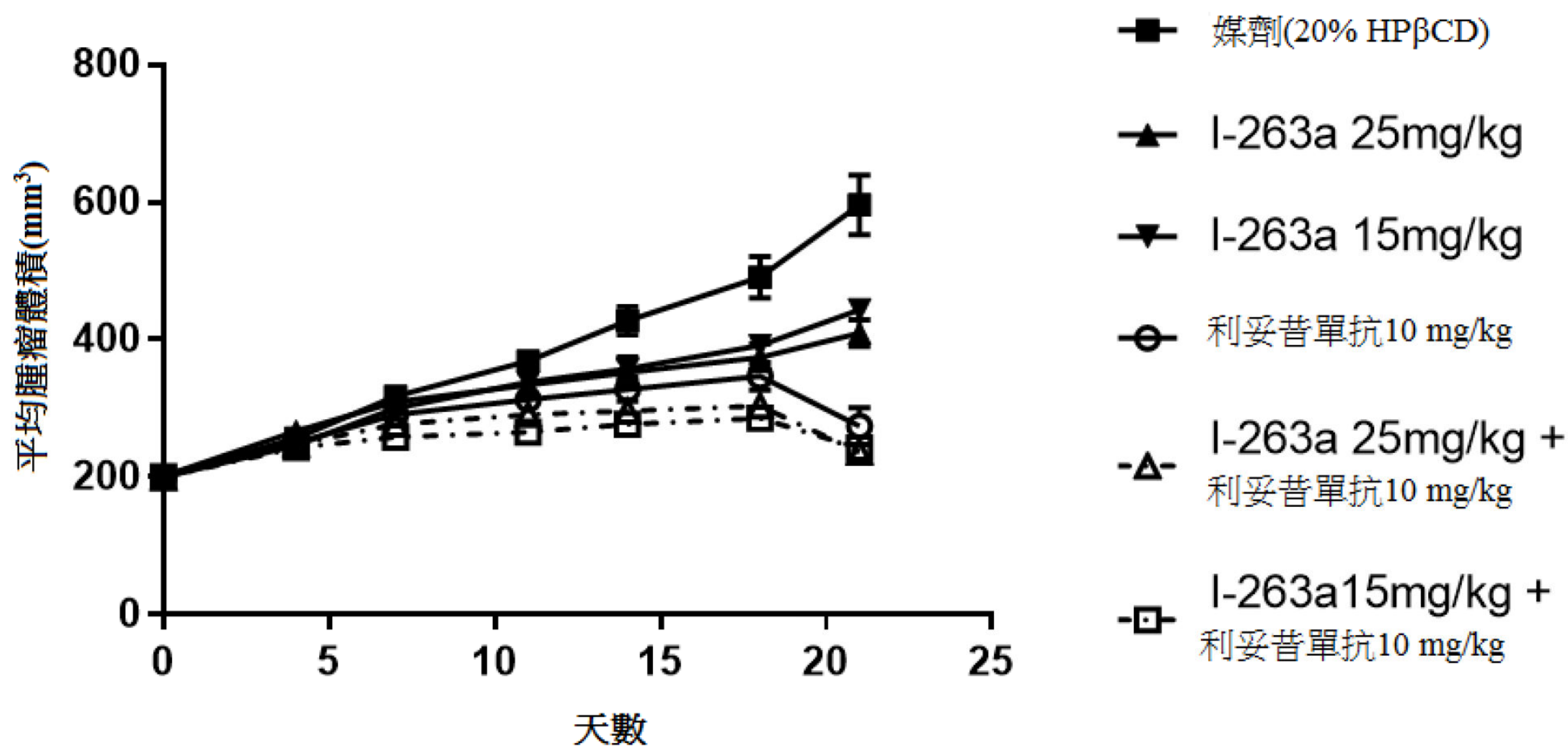
【第27項】

如請求項1至7中任一項之方法，其中：

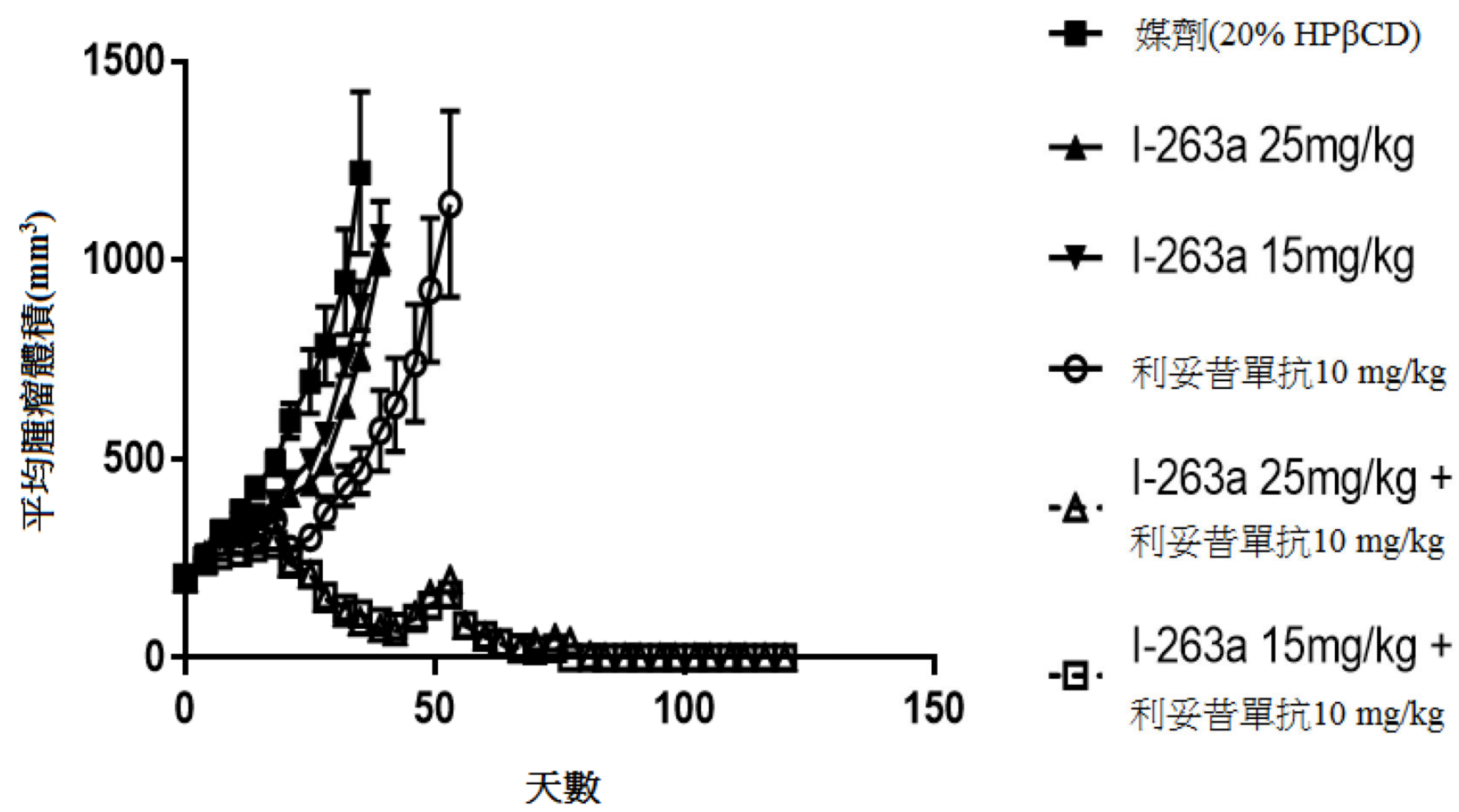
該胺基磺酸[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-5-甲基-2-噻吩基}羰基)嘧啶-4-基]胺基}-2-羥基環戊基]甲酯(化合物I-263a)或其醫藥學上可接受之鹽係每兩週一次、每週一次、一週兩次、一週三次、每日一次或在21天週期之第1天及第8天投與；且

該抗CD20抗體係每八週一次、每四週一次、每兩週一次、每週一次、一週兩次、一週三次或每日一次單獨投與。

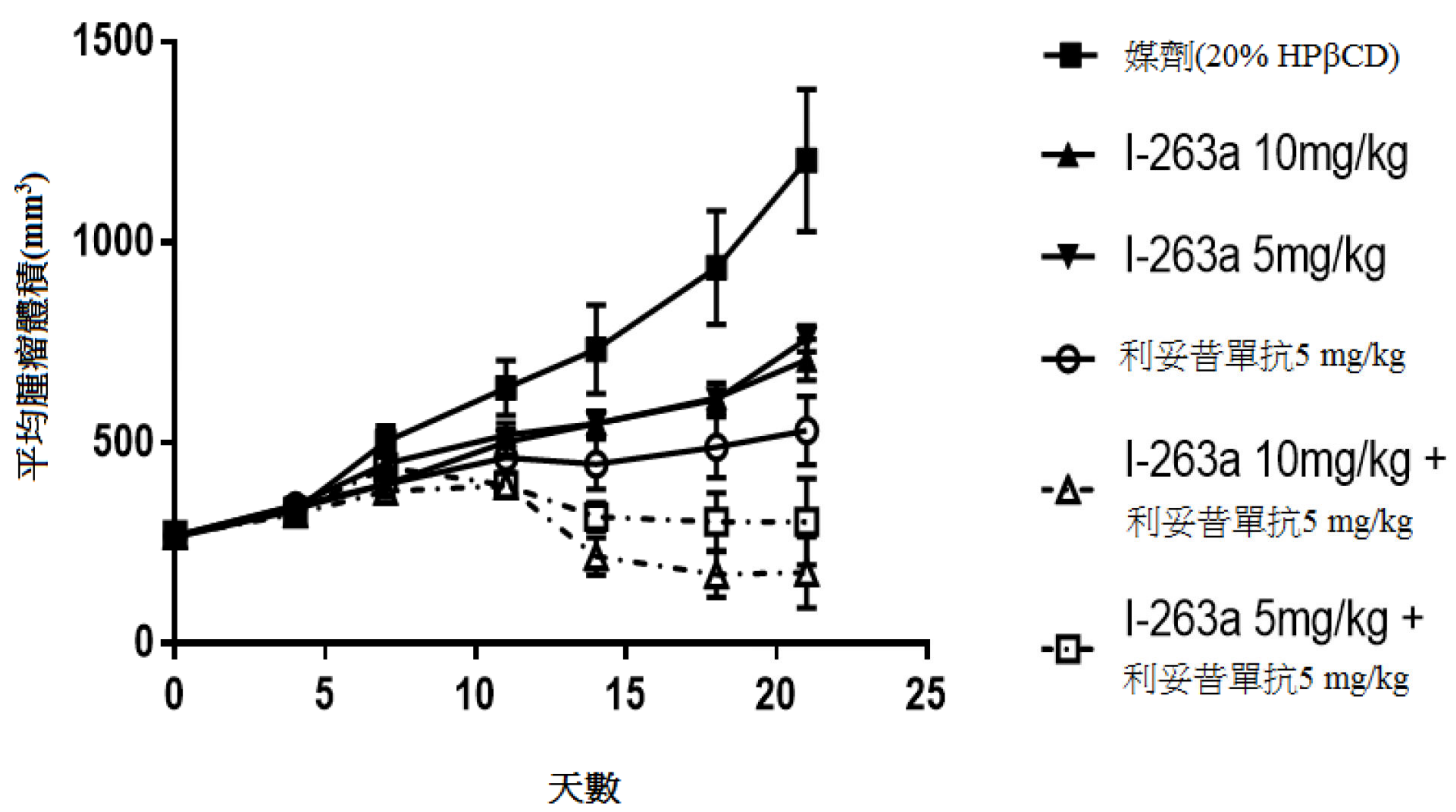
【發明圖式】



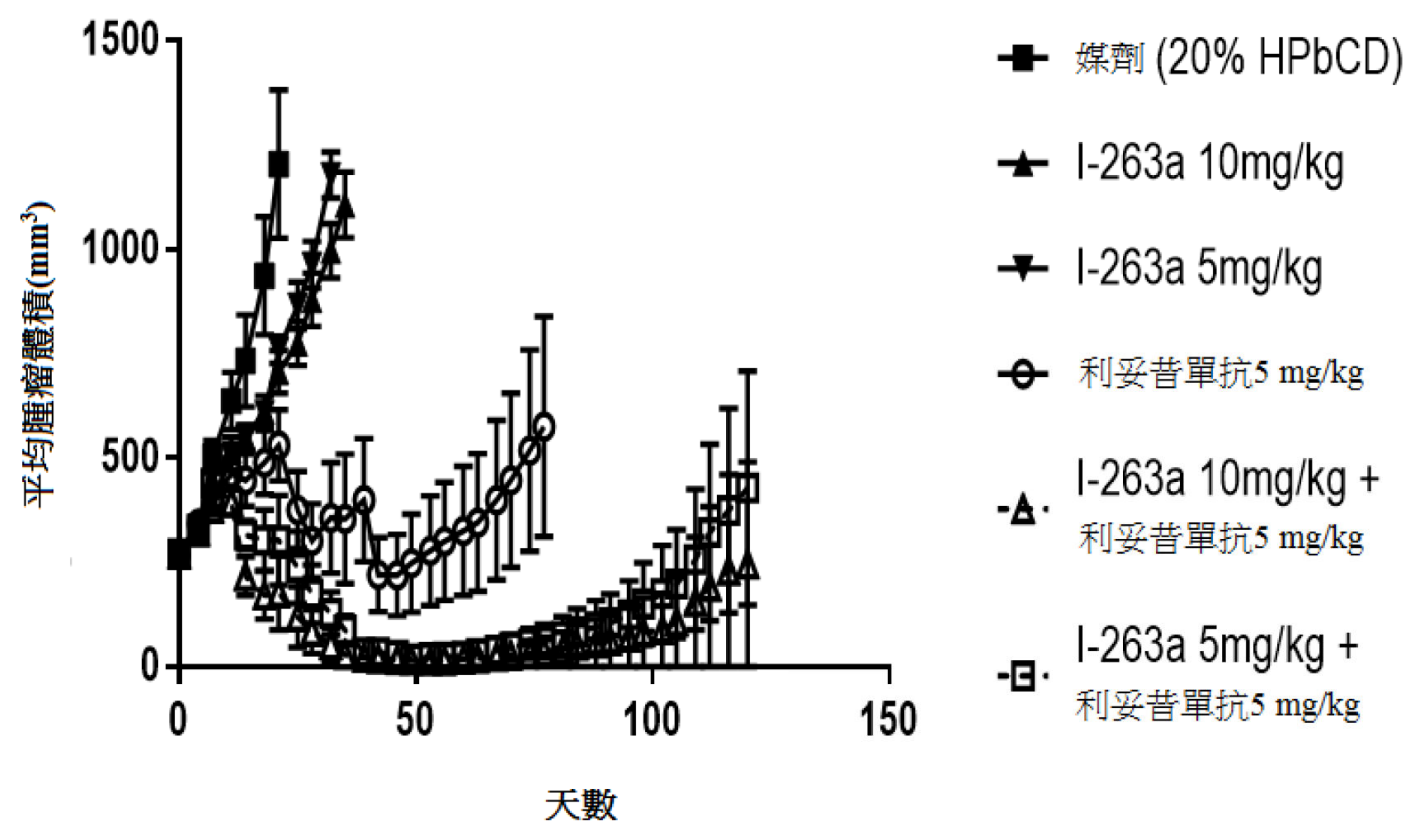
【圖 1A】



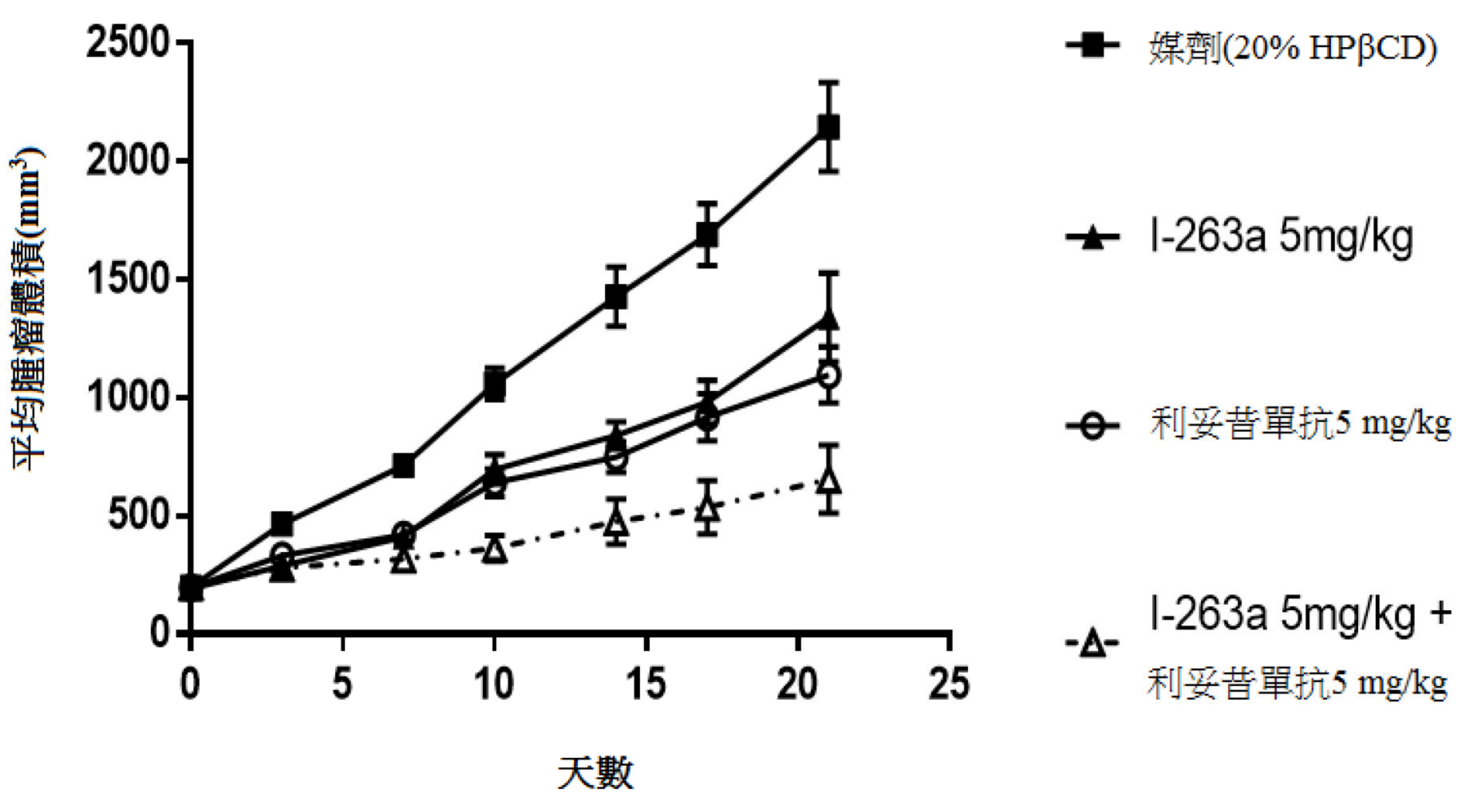
【圖 1B】



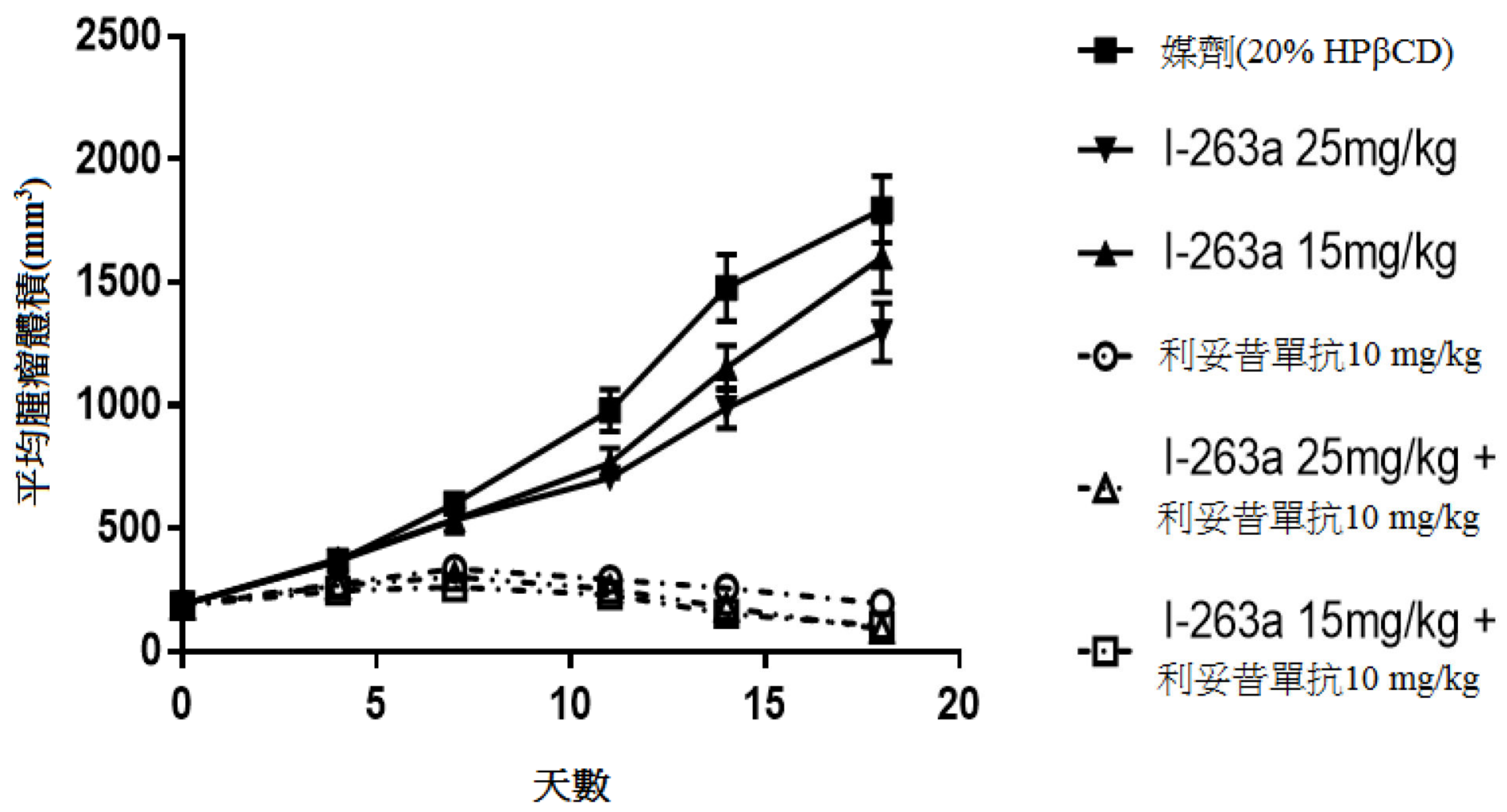
【圖 2A】



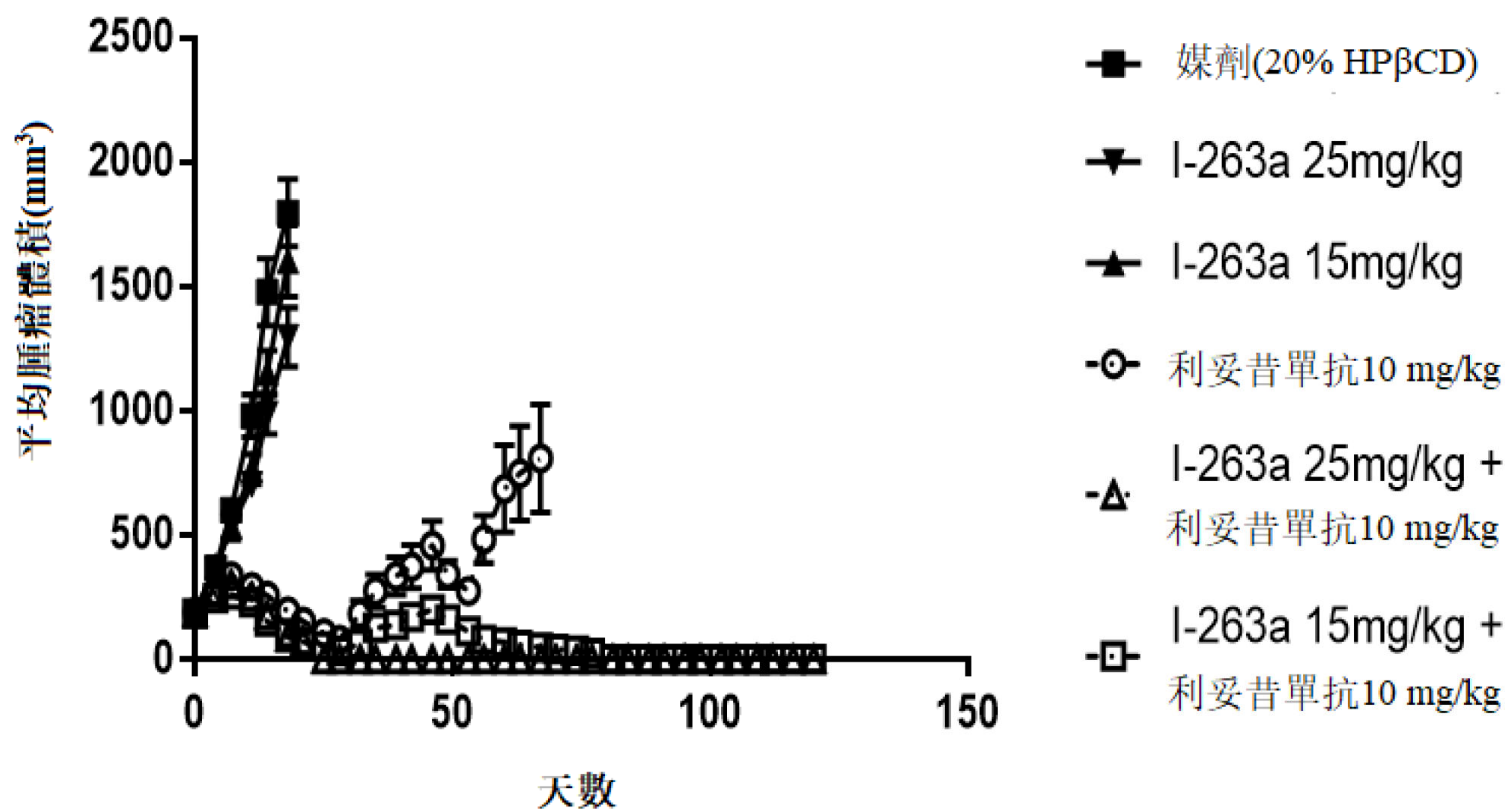
【圖 2B】



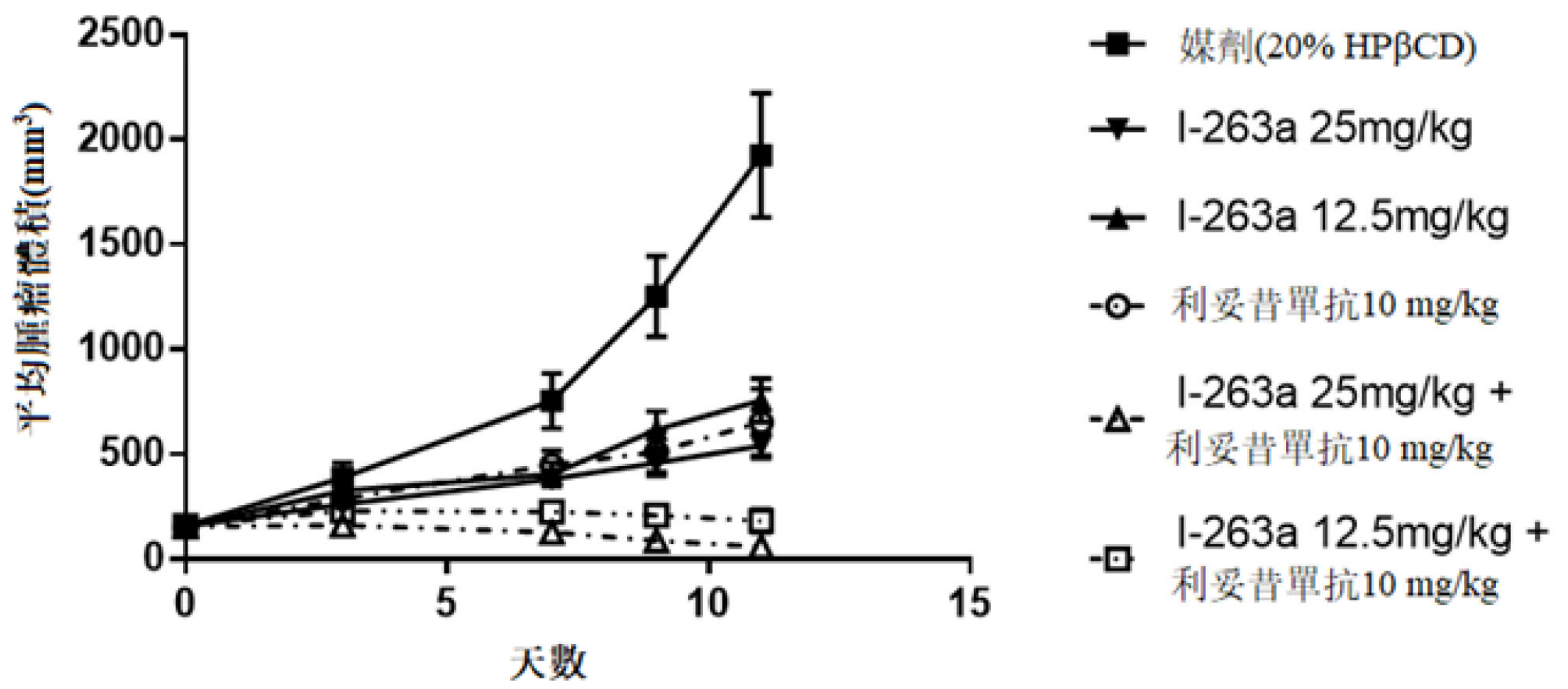
【圖 3】



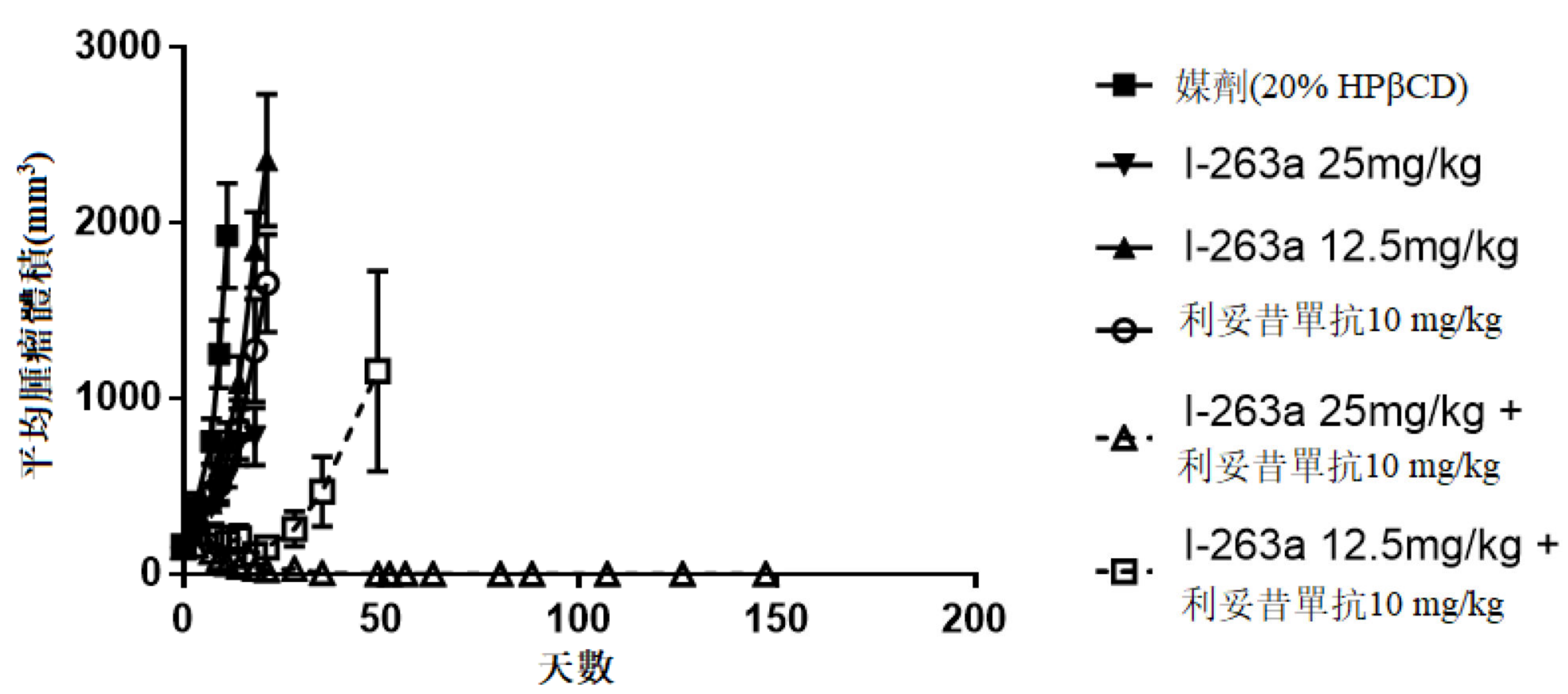
【圖 4A】



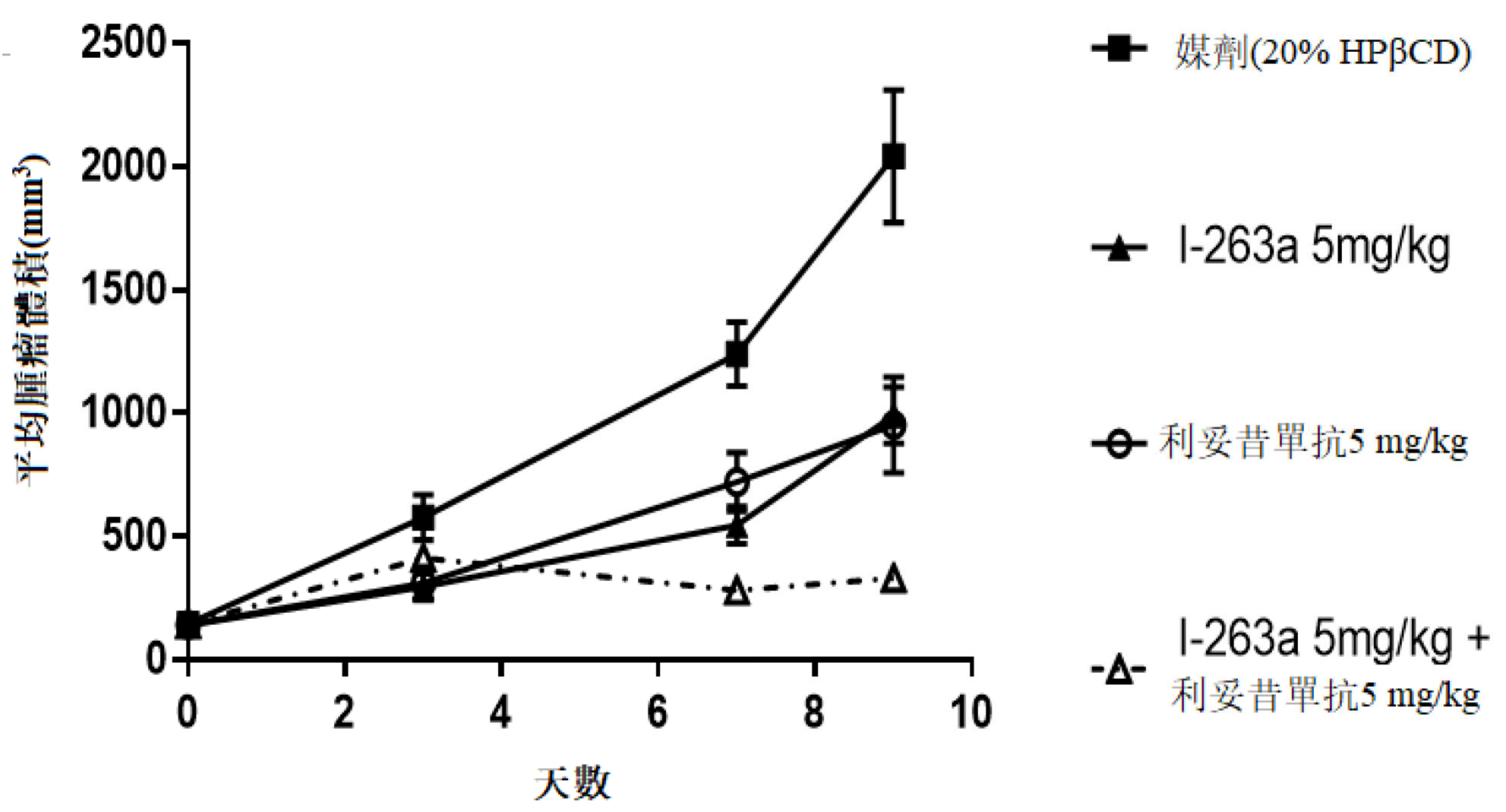
【圖 4B】



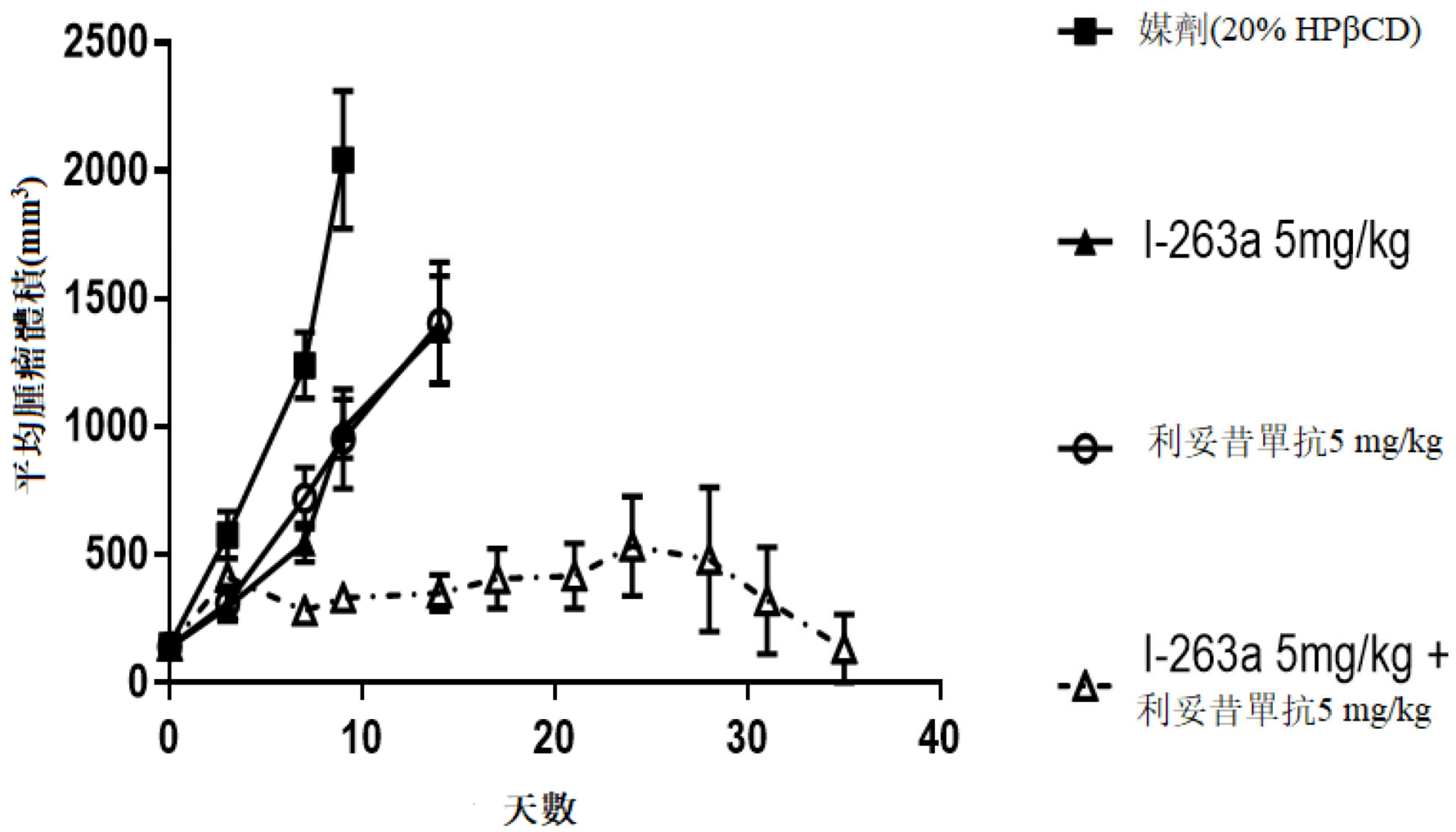
【圖 5A】



【圖 5B】



【圖 6A】



【圖 6B】