

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(10) 国际公布号

WO 2020/233579 A1

(43) 国际公布日
2020 年 11 月 26 日 (26.11.2020)

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/5377 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/091168

(22) 国际申请日: 2020 年 5 月 20 日 (20.05.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910422375.X 2019年5月21日 (21.05.2019) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 孙飘扬 (SUN, Piaoyang); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。王泉人 (WANG, Quanren); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。李少荣 (LI, Shaorong); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。张蕾 (ZHANG, Lei); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则4.17(ii))
- 发明人资格 (细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(54) Title: METHOD FOR REDUCING CLINICAL TOXICITY OF APATINIB

(54) 发明名称: 一种降低阿帕替尼临床毒性的方法

(57) Abstract: Disclosed is a method for reducing the clinical toxicity of apatinib, the method specifically involving combining gefitinib with apatinib or pharmaceutically acceptable salts thereof, thereby reducing the AUC of apatinib, increasing the clearance of apatinib and reducing adverse reactions of apatinib.

(57) 摘要: 一种降低阿帕替尼临床毒性的方法, 具体为将吉非替尼与阿帕替尼或其可药用盐联用, 从而降低阿帕替尼的AUC、增加阿帕替尼的清除率、降低阿帕替尼不良反应。



WO 2020/233579 A1

一种降低阿帕替尼临床毒性的方法

本申请要求申请日为 2019/5/21 的中国专利申请 201910422375.X 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及吉非替尼在降低阿帕替尼临床毒性方面的应用。

背景技术

在世界范围内，肺癌已成为癌症死亡的主要原因。每年死于肺癌的人数多于结肠癌、乳腺癌和前列腺癌。尽管在过去 20 年内推出了更新的几代细胞毒性药物和靶向治疗，但是晚期肺癌患者、特别是没有已知的驱动突变基因的患者生存预后仍很差，晚期或转移性肺癌仍是一种有大量医疗需求未被满足的致死性疾病。

非小细胞肺癌（NSCLC）约占所有肺癌的 85%，约 75% 的 NSCLC 患者发现时已处于中晚期。对于晚期非小细胞肺癌，标准含铂两药方案的化疗疗效已达平台期，患者的中位生存时间仅为 10 个月。近年来研发的靶向治疗药物——表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs）具有很强的抑制肿瘤生长作用且副作用较小的特点，这类药物的研发及使用引发晚期肺癌治疗划时代的革命，成为肺癌的治疗的热点，也给晚期肺癌患者带来了新希望。这类药物显著延长了晚期患者的无进展生存期、总生存期与生活质量，主要获益的患者是存在 EGFR 基因突变的患者，用药后这些患者中位生存时间可达到 24 个月，患者用药后耐受良好，生活质量明显提高。

一代 EGFR-TKIs 包括已上市的吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼。其中，吉非替尼作为首个被证实可单药用于 EGFR 基因突变阳性的晚期 NSCLC 的 TKI 药物，在 IPASS、First-SIGNAL、WJTOG3405、NEJ 002 等大型国际多

中心III期临床研究中已证实该药一线治疗晚期 NSCLC 与标准化疗相比能显著延长 EGFR 基因突变阳性患者的 PFS。在中国上市 10 年来,研究证实了中国晚期肺腺癌患者在吉非替尼获批后中位生存时间从 14.1 月提高到 33.5 月。吉非替尼在一线治疗亚裔和高加索人群的 EGFR 基因突变晚期 NSCLC 患者时,均达到一致有效的疗效和较好的耐受性:中位 PFS 达 8.4-10.8 月, ORR 达 62.1-84.6%,中位生存时间达 21.6-34.8 月;安全性:3-4 级腹泻发生率 3%,皮疹 2%,指甲改变 0.1%,ILD 总体发生率 1.3%。因此,2011 年以后的所有 NCCN 非小细胞肺癌治疗指南都推荐将 EGFR-TKIs 作为 EGFR 基因突变型的晚期 NSCLC 患者的一线治疗。

虽然这类药物是目前治疗晚期 NSCLC 最成熟的分子靶向治疗药物,但目前最令人困扰的问题是:接受一代 EGFR-TKIs 治疗后,绝大部分初始治疗有效的患者在中位缓解 10 个月后肿瘤出现再次进展,有些疗效达到 PR 甚至 CR 的患者疗效维持时间不到 6 个月。2014 年甲磺酸阿帕替尼片获得 SFDA 批准上市。在肺癌治疗方面,体内、外试验均表明阿帕替尼对肺癌有很好的肿瘤生长抑制活性。一项多中心、随机、安慰剂对照的 II 期临床研究从 135 名既往两线治疗失败的晚期 NSCLC 患者中,观察到阿帕替尼可以为患者带来潜在的临床获益。135 名患者以 2:1 的比例随机分入阿帕替尼 750mg 组及安慰剂组,持续给药直至疾病进展或出现不能耐受的治疗毒性。在此研究中阿帕替尼 750mg 组客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR) (12.2%和 68.9%)明显优于安慰剂组(0%和 24.4%),而无进展生存期(PFS)则为 4.7 个月对比安慰剂组 1.9 个月。在安全性方面,主要的不良反应包括高血压、蛋白尿、手足综合征等。在一项阿帕替尼用于三阴性乳腺癌的 II 期临床研究中(*Int J Cancer*. 2014 Oct 15;135(8):1961-9),发现阿帕替尼 500mg 剂量条件下 3/4 级血液学毒性为血小板减少症(13.6%)、白细胞减少症(6.8%)、中性粒细胞减少症(3.4%)和贫血症(1.7%),最常见的 3/4 级非血液学毒性是手足综合征、蛋白尿、高血压和 ALT 升高。

WO2011050684A 公开了阿帕替尼和 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂类化合物的联用具有很强的协同抗肿瘤活性，并公开了包含阿帕替尼或其药学上可接受的盐和吉非替尼或其药学上可接受的盐的固定剂量组合的药物组合物。

发明内容

本发明提供了一种吉非替尼与阿帕替尼或其可药用盐联合在制备治疗非小细胞肺癌的药物中的用途，其中吉非替尼降低阿帕替尼或其可药用盐的不良反应。

本发明还提供了一种吉非替尼降低阿帕替尼或其可药用盐的不良反应的方法，包括向患者施用治疗有效量的阿帕替尼或其可药用盐和治疗有效量的吉非替尼。

本发明还提供了一种吉非替尼在制备降低阿帕替尼或其可药用盐产生的不良反应的药物中的用途。

本发明所述的不良反应选自腹泻、高血压、皮疹、蛋白尿、ALT 升高、AST 升高、手足综合征、食欲下降、便隐血、肝功能不全、TBIL 升高、乏力、呕吐、黏膜炎（包含口腔溃疡）、PLT 降低、DBIL 升高、甘油三酯升高、血钾降低、白蛋白降低、WBC 降低，优选蛋白尿、手足综合征、黏膜炎。

本发明中所述“降低阿帕替尼或其可药用盐的不良反应”是指患者不良反应发生率降低或者不良反应严重程度降低。

本发明还提供了一种吉非替尼与阿帕替尼或其可药用盐联合在制备治疗非小细胞肺癌的药物中的用途，其中吉非替尼降低阿帕替尼或其可药用盐在患者体内的 AUC。

本发明还提供了一种吉非替尼降低阿帕替尼或其可药用盐在患者体内的 AUC 的方法，包括向所述患者施用治疗有效量的阿帕替尼或其可药用盐和治疗有效量的吉非替尼。

本发明还提供了一种吉非替尼在制备用于降低阿帕替尼或其可药用盐

在患者体内的 AUC 的药物中的用途。

本发明中所述“降低阿帕替尼或其可药用盐在患者体内的 AUC”是指相对于单独施用同等剂量阿帕替尼或其可药用盐在患者体内产生的 AUC。

在一些实施方案中，通过向患者施用有效量阿帕替尼或其可药用盐和有效量吉非替尼，相对于单独施用同等剂量阿帕替尼或其可药用盐，在患者体内产生的 AUC 降低大于 18%，可选的，AUC 降低 20%-150%；可选的，AUC 降低 25%-100%；可选的，AUC 降低 30%-85%；可选的，AUC 降低 35%-80%；可选的，AUC 降低 40%-80%；优选的，AUC 降低 45%-80%；优选的，AUC 降低 50%-80%；优选的，AUC 降低 55%-80%；优选的，AUC 降低 60%-80%；具体的，阿帕替尼或其可药用盐 AUC 降低约 18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、101%、102%、103%、104%、105%、106%、107%、108%、109%、110%、111%、112%、113%、114%、115%、116%、117%、118%、119%、120%、121%、122%、123%、124%、125%、126%、127%、128%、129%、130%、131%、132%、133%、134%、135%、136%、137%、138%、139%、140%、141%、142%、143%、144%、145%、146%、147%、148%、149%、150%。

本发明还提供了一种吉非替尼与阿帕替尼或其可药用盐联合在制备治疗非小细胞肺癌的药物中的用途，其中吉非替尼增加阿帕替尼或其可药用盐在患者体内的清除率。

本发明还提供了一种吉非替尼增加阿帕替尼或其可药用盐在患者体内

的清除率的方法，包括向所述患者施用治疗有效量的阿帕替尼或其可药用盐和治疗有效量的吉非替尼。

本发明还提供了一种吉非替尼在制备增加阿帕替尼或其可药用盐在患者体内的清除率的药物中的用途。

本发明中所述“增加阿帕替尼或其可药用盐在患者体内的清除率”是指相对于单独施用同等剂量阿帕替尼或其可药用盐在患者体内的清除率。

在一些实施方案中，通过向患者施用有效量阿帕替尼或其可药用盐和有效量吉非替尼，阿帕替尼或其可药用盐在患者体内的清除率为单独施用同等剂量阿帕替尼或其可药用盐的 1.5-100 倍；可选的，清除率为单独施用同等剂量阿帕替尼或其可药用盐的 1.5-50 倍；可选的，清除率为单独施用同等剂量阿帕替尼或其可药用盐的 1.5-20 倍；可选的，清除率为单独施用同等剂量阿帕替尼或其可药用盐的 1.5-10 倍；可选的，清除率为单独施用同等剂量阿帕替尼或其可药用盐的 1.5-8 倍；具体的，清除率为单独施用同等剂量阿帕替尼或其可药用盐的 1.5 倍、1.6 倍、1.7 倍、1.8 倍、1.9 倍、2 倍、2.1 倍、2.2 倍、2.3 倍、2.4 倍、2.5 倍、2.6 倍、2.7 倍、2.8 倍、2.9 倍、3 倍、3.1 倍、3.2 倍、3.3 倍、3.4 倍、3.5 倍、3.6 倍、3.7 倍、3.8 倍、3.9 倍、4 倍、4.1 倍、4.2 倍、4.3 倍、4.4 倍、4.5 倍、4.6 倍、4.7 倍、4.8 倍、4.9 倍、5 倍、5.1 倍、5.2 倍、5.3 倍、5.4 倍、5.5 倍、5.6 倍、5.7 倍、5.8 倍、5.9 倍、6 倍、6.1 倍、6.2 倍、6.3 倍、6.4 倍、6.5 倍、6.6 倍、6.7 倍、6.8 倍、6.9 倍、7 倍、7.1 倍、7.2 倍、7.3 倍、7.4 倍、7.5 倍、7.6 倍、7.7 倍、7.8 倍、7.9 倍、8 倍、8.1 倍、8.2 倍、8.3 倍、8.4 倍、8.5 倍、8.6 倍、8.7 倍、8.8 倍、8.9 倍、9 倍、9.1 倍、9.2 倍、9.3 倍、9.4 倍、9.5 倍、9.6 倍、9.7 倍、9.8 倍、9.9 倍、10 倍。

本发明中所述“患者”优选非小细胞肺癌患者，更优选非鳞非小细胞肺癌患者，最优选 EGFR 基因突变型、非鳞、非小细胞肺癌，优选 EGFR 外显子 19 缺失或 21L858R 点突变。

本发明所述阿帕替尼的可药用盐选自盐酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐、苹果酸盐或苯磺酸盐等，优选甲磺酸盐。

本发明的一些实施方案中，吉非替尼的每日给药剂量选自 62.5 mg~750 mg，优选 62.5、125、250、500 和 750 mg，最优选 250mg。

本发明的一些实施方案中，阿帕替尼或其可药用盐的每日给药剂量选自 100mg~1000mg，优选 100、250、500、750 或 1000mg，最优选 250mg 或 500mg。

本发明的一些实施方案中，阿帕替尼或其可药用盐的给药频次为一日一次，给药剂量为 250mg/次或 375mg/次或 500mg/次；吉非替尼的给药频次为一日一次，给药剂量为 250mg/次。

本发明还提供了一种吉非替尼与阿帕替尼或其可药用盐联合在制备治疗非小细胞肺癌的药物中的用途，其中当患者由于毒性不可耐受时，将阿帕替尼的给药剂量从 500mg qd 调整为 375mg qd 或者 250 mg qd；或者从 500mg qd 调整为 375mg qd，若还是由于毒性不可耐受，则继续调整为 250mg qd。

本发明还提供了一种吉非替尼与阿帕替尼或其可药用盐联合在制备治疗非小细胞肺癌的药物中的用途，其中阿帕替尼或其可药用盐能够降低吉非替尼的清除率，提高吉非替尼的人体暴露水平。

在一些实施方案中，通过向患者施用有效量阿帕替尼或其可药用盐和有效量吉非替尼，吉非替尼在患者体内的清除率为单独施用同等剂量吉非替尼的 0.2-0.8 倍；可选的，清除率为单独施用同等剂量吉非替尼的 0.2-0.7 倍；可选的，清除率为单独施用吉非替尼的 0.2-0.6 倍；可选的，清除率为单独施用同等剂量吉非替尼的 0.2-0.5 倍；可选的，清除率为单独施用同等剂量吉非替尼的 0.3-0.5 倍；具体的，清除率为单独施用同等剂量吉非替尼的 0.2 倍、0.3 倍、0.4 倍、0.5 倍、0.6 倍、0.7 倍、0.8 倍。

发明的有益效果

本发明通过吉非替尼与阿帕替尼或其可药用盐的联用，降低了阿帕替尼

或其可药用盐的 AUC、增加了阿帕替尼或其可药用盐在患者体内的清除率、降低了阿帕替尼或其可药用盐的不良反应。

具体实施方式

实施例 1： 人肝细胞实验

实验方法

一、材料

1.1 肝细胞

种属	性别	供应商	Cat #	Lot #
人肝细胞	混合	BioIVT	X008000	FQD

1.2 对照化合物

名称	供应商	Cat#	Lot#	储存条件
咪达唑仑	中国食品药品检定研究院	171265	201001	室温
右美沙芬	Sigma-Aldrich	D9684-5G	125K1016	室温
双氯芬酸	Sigma-Aldrich	D6899-10G	037K1588	室温
奥美拉唑	Sigma-Aldrich	19329-50G	BCBQ9530V	室温
非那西丁	Sigma-Aldrich	101690303	WXBC0201V	室温
7-乙氧基香豆素	Sigma-Aldrich	E1379-25MG	MKBN6201V	室温
特非那定	Sigma-Aldrich	T9652-5G	078K1345	4℃

1.3 试剂

化合物	供应商	Cat#/REF	Lot#	储存条件
特非那定	Sigma	T9652-5G	078K1345	4 °C
甲苯磺丁脲	Sigma-Aldrich	T0891-25G	SLBN2252V	4 °C
K ₂ HPO ₄	Shanghai TianChem	16788-57-1	P03059	室温
NADPH	ACROS	328742500	A0380248	-20 °C
Williams E Medium	gibco	A12176-01	1958777	4 °C

Percoll	GE Healthcare	17-0891-09	10246712	室温
DPBS	gibco	14190-144	1951200	4 °C
Glutamax	gibco	35050-061	1897177	4 °C
HEPES	gibco	15630-080	1976647	4 °C
胎牛血清	gibco	10091-148	1932562	-20 °C
重组人胰岛素	YEASEN	40112ES25	I16570	-20 °C
地塞米松	Alfa Aesar	A17590	10144126	-20 °C

1.4 培养基融化

1.4.1 溶液准备

人重组胰岛素溶液（4 mg/mL）：将乙酸用去离子水稀释 100 倍，定量称量人重组胰岛素并将其溶解至终浓度 4 mg/mL；

地塞米松溶液（10 mM）：定量称量地塞米松，将其溶解于 DMSO 中至终浓度 10 mM。

1.4.2 培养基融化

将融化后的培养基装入容积为 1 L 的培养瓶，紫外灭菌 30 min。依次加入下述试剂：

试剂	添加体积或比例	终浓度
Williams E Medium	700	--
Isotonic Percoll	270	--
10% DPBS	30.0	--
Glutamax	10.00	2 mM
HEPES	15.00	15 mM
胎牛血清-NZ	50.0	5%
重组人胰岛素	1.00	4.0 µg/mL
地塞米松	0.100	1.0 µM

混匀后分装至 50 mL 离心管中，4°C 保存。

1.4.3 培养基准备

在 300 mL Williams E 培养基中加入 6.122 mL 的 glutamax (200 mM), glutamax 终浓度为 4.0 mM。混匀后分装至 15 mL 离心管中, 4°C 保存。

二、装置

设备		Model #	供应商
质谱仪		Q Trap 4500 (software Analyst 1.6.1)	AB Sciex
HPLC	Pump A	LC-30AD	Shimadzu
	Pump B	LC-30AD	Shimadzu
	自动进样器	SIL-30AC	Shimadzu
离心机		Model Multifuge X3R	Thermo Scientific
		Fresco 21	Thermo Scientific
分析天平		TB-25 (max. 21g, d=0.01mg)	Denver Instrument
Shaker		TS-2 Orbital Shaker	Kylin-Bell Lab Instrument

三、肝细胞准备

3.1 融化过程

3.1.1 使用前 25 min 将 50 mL 冷藏保存的肝细胞复苏培养基 (CHRM) 在 37°C 水浴中预热。

3.1.2 从液氮中拿出一管动物或人的肝细胞。

3.1.3 立即在 37°C 水浴中完全融化。

3.1.4 移取预热的 CHRM 备用。

3.1.5 将融化的肝细胞转移至 CHRM 中。

3.1.6 用 1 mL CHRM 冲洗冻存管, 合并冲洗液至 3.1.5 的细胞中。

3.1.7 小心混悬肝细胞/CHRM 溶液。

3.1.8 室温离心。

3.1.9 弃上清。

3.1.10 加入新鲜培养基重悬。

3.2 细胞计数

3.2.1 取 50 μL 细胞，加入 400 μL 培养基和 50 μL 台盼蓝。

3.2.2 取 10 μL 细胞悬液显微镜下计数。细胞存活率大于 70% 以上才能使用。

3.3 细胞稀释 (2×10^6 细胞/mL)

3.3.1 将细胞稀释至 2×10^6 细胞/mL。

	人	
	活细胞数	死细胞数
上层细胞数	176	7
下层细胞数	155	6
平均细胞数	166	7
存活率 (>70%)	96.2%	
每 mL 细胞数	4.14E+06	
稀释因子	2.07	
初始细胞体积 (mL)	3.50	
终细胞体积 (mL)	7.24	
缓冲液体积 (mL)	3.74	

四、溶液和试剂准备

4.1 培养基准备

4.1.1 使用前 30 min 将培养基在 37°C 水浴中预热。

4.2 受试物工作溶液 (2 μM)

4.2.1 将甲磺酸阿帕替尼溶解于 DMSO 中配制成 20 mM 的储备液。在 10 μL 储备液中加入 40 μL DMSO 制备成 4 mM 溶液，在 10 μL 4 mM 溶液中加入 10 μL DMSO 制备成 2 mM 溶液。后用培养基将 2 mM 溶液稀释至 2 μM 。

4.2.2 将吉非替尼溶解于 DMSO 中配制成 50 mM 的储备液。在 40 μL 储

备液中加入 10 μL DMSO 制备成 40 mM 溶液, 在 5 μL 40 mM 溶液中加入 45 μL DMSO 制备成 4 mM 溶液。

4.2.3 甲磺酸阿帕替尼 (2 mM) + 吉非替尼 (2 mM): 取 10 μL 4 mM 甲磺酸阿帕替尼与 10 μL 4 mM 吉非替尼混合。甲磺酸阿帕替尼 (2 mM) + 吉非替尼 (20 mM): 取 10 μL 4 mM 甲磺酸阿帕替尼与 10 μL 40 mM 吉非替尼混合。取 1 μL 上述混合溶液至 1 mL 培养基中制备 2 μM 工作溶液。

化合物名称	分子量	储备液浓度 (mM)	工作液浓度 (μM)		#Batch (Lot)
甲磺酸阿帕替尼	397.58	20	2		NA
吉非替尼	446.00	50	2	20	NA

4.3 对照化合物工作溶液 (2 μM)

4.3.1 将下述阳性化合物溶解于 DMSO 中制备 10 mM 储备液。

探针底物	分子量	称量量 (mg)	DMSO (μL)	储备液浓度 (mM)
非那西丁	179.2	3.49	1948	10
双氯芬酸钠	296.1	5.32	1797	10
奥美拉唑	345.4	4.57	1323	10
氢溴酸右美沙芬	271.4	4.12	1518	10
马来酸咪达唑仑	325.8	3.65	1120	10
7-乙氧基香豆素	190	1.31	689	10

4.3.2 将上述 5 种化合物的 10 mM 储备液各 20 μL 混合得到 2 mM 化合物溶液。

4.3.3 取 1 μL 上述混合溶液至 1 mL 培养基中制备 2 μM 工作溶液。

4.3.4 将 20 μL 7-EC 储备液加入 80 μL DMSO 中制备 2 mM 7-EC 溶液。

4.3.5 取 1 μL 上述溶液至 1 mL 培养基中制备 2 μM 7-EC 工作溶液。

4.4 内标溶液 (IS, 5/10 ng/mL)

4.4.1 称取适量特非那定或甲苯磺丁脲分别溶解于 DMSO 中，制备 1 mg/mL 储备液。

4.4.2 将特非那定、甲苯磺丁脲储备液混合溶解于甲醇/ACN 溶液中制备工作溶液。

五、实验过程

5.1 孵育（细胞密度： 1×10^6 细胞/mL，化合物终浓度：1 μ M）

5.1.1 将肝细胞悬液在 37°C CO₂ 培养箱中预孵育 20 min。

5.1.2 在 24 孔培养板中加入 400 μ L 阳性或受试化合物（2 μ M）。

5.1.3 每孔加入 400 μ L 肝细胞开始反应，轻摇震荡混匀。

5.1.4 将培养板置于 CO₂ 培养箱中孵育。

5.1.5 每个时间点（0、15、30、60、90、120 min）移取 30 μ L 反应液。

5.1.6 在 30 μ L 反应液中加入 300 μ L 内标溶液终止反应。

5.1.7 震荡 1 min 混匀。

5.1.8 4000 rpm，4°C，15 min 离心样品。

5.1.9 移取 100 μ L 上清至 96 孔板中用于 LC-MS/MS 分析。

六、LC/MS/MS 条件

LC/MS/MS: AB Sciex 4500 Qtrap

扫描模式: MRM

化合物	离子模式	MRM
非那西丁	ESI, positive	180.100 / 110.100
双氯芬酸钠	ESI, positive	296.000 / 215.000
奥美拉唑	ESI, positive	346.300 / 198.400
氢溴酸右美沙芬	ESI, positive	272.200 / 215.000
马来酸咪达唑仑	ESI, positive	326.100 / 291.100
7-乙氧基香豆素	ESI, positive	191.100 / 163.200
甲磺酸阿帕替尼	ESI, positive	398.134 / 79.800

甲苯磺丁脲 (IS)	ESI, negative	268.800 / 169.800
特非那定(IS)	ESI, positive	472.400 / 436.400

色谱柱: Kinetex 2.6 μ C18 100A (3 mm*50 mm)

流动相: A: 水 (0.05 甲酸&5 mM 醋酸铵); B: 0.1%甲酸乙腈溶液

流速 (mL/min): 0.7

柱温 (°C): 室温

进样体积 (μ L): 3

运行时间 (min): 2.5

七、数据分析

7.1 按如下方法计算参数:

7.1.1 将剩余量的 $\log$ 值与时间做线性回归。清除速率常数 ($-K$) 为斜率。 $T_{1/2} = \ln(2) / \text{斜率}$ 。

7.1.2 $Cl_{int} (\mu\text{L}/\text{min}/10^6 \text{ 细胞}) = \ln(2) * 1000 / T_{1/2} / 1 (10^6 \text{ 细胞}/\text{mL})$

7.1.3 存活率 = $100\% * \text{平均存活细胞} / (\text{平均存活细胞} + \text{平均死亡细胞})$; 总细胞 = $\text{平均存活细胞} * 10 * 10^4 / 4$; 稀释因子 = $\text{每 mL 总细胞数} / (2 * 10^6)$; 初始细胞体积 (mL) = $\text{最终体积 (mL)} / \text{稀释因子}$; 所需缓冲液的量 (mL) = $\text{终体积} - \text{初始体积}$ 。

实验结果

表 1: 人肝细胞实验结果

药物	R^2	$T_{1/2}$ (min)	CL ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{million}$ cells)	predicated Cl_h	CL_h fold to 吉非替尼
阿帕替尼	0.957	117	5.95	1.80	1.00
阿帕替尼(1 μM) +吉非替尼 (1 μM)	0.988	40.1	17.3	5.00	2.77

阿帕替尼(1 μ M) +吉非替尼 (10 μ M)	0.988	18.7	37.0	9.93	5.51
---------------------------------------	-------	------	------	------	------

在中国肺癌患者中,吉非替尼 250mg 单次口服 C_{max} : 267 ± 106 ng/ml, 为 $0.60\pm0.24\mu$ M; 多次口服后 C_{max} : 492 ± 188 ng/ml, 为 $1.10\pm0.42\mu$ M, 与体外研究 1μ M 剂量水平接近。

吉非替尼和阿帕替尼在人肝细胞孵育体系中,吉非替尼对阿帕替尼的影响在 1μ M 和 10μ M 浓度下,清除率为单独阿帕替尼的 2.77/5.51 倍。吉非替尼能够加快阿帕替尼的清除,降低阿帕替尼暴露水平,降低阿帕替尼临床毒性。

实施例 2: 阿帕替尼联合吉非替尼对比安慰剂联合吉非替尼治疗 EGFR 突变的非小细胞肺癌 III 期研究

受试者: 受试者为初治的IIIB-IV期 EGFR 基因突变型非鳞非小细胞肺癌患者。

患者必须满足以下所有入选标准才可入组本试验:

- 1) 年龄为 18~75 岁;
- 2) ECOG 全身状态 (performance status, PS) 0~1 级;
- 3) 预计生存期不少于 12 周;
- 4) 经病理学确诊的IIIB (不适合放疗的)、IV期非鳞非小细胞肺癌,具有可测量病灶 (根据 RECIST 1.1 标准,肿瘤病灶 CT 扫描长径 ≥ 10 mm,淋巴结病灶 CT 扫描短径 ≥ 15 mm,);

5) 根据任何经过验证的方法,患者的原发性非小细胞肺癌出现 EGFR 活化突变 (外显子 19 缺失或 21 L858R 点突变) 且该突变检测必须在入选研究前,在新诊断为IIIB-IV期非鳞、非小细胞肺癌的患者进行;

- 6) 既往未接受化疗或其他靶向治疗

注:新辅助治疗阶段采用的治疗不计入治疗方案;辅助治疗结束后 6 个月内复发的,辅助治疗部分定义为一线治疗,不能入组本研究;超过 6 个

月复发的，辅助治疗方案不计入治疗方案。

7) 以前接受过放疗的患者可以入组，但是放疗区域必须<25%骨髓区域 (Cristy 和 Eckerman 1987)，而且未采用过全骨盆或胸部照射；研究入组时既往放疗必须已结束至少 4 周，且先前放疗产生的急性毒性反应必须已经恢复；放疗过的局部病灶不能包括在可测量病灶内，除非在末次放疗后记录到该病灶出现明显的进展；

8) 主要器官功能正常，即符合下列标准：

血常规检查标准需符合：

a) $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$ ；

b) $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ ；

c) $Hb \geq 100g/L$ ；

（14 天内未输血及血制品，未使用 G-CSF 及其他造血刺激因子纠正）

生化检查需符合以下标准：

a) $TBIL < 1.5 \times ULN$ ；

b) ALT 和 $AST < 2.5 \times ULN$ ，对于发生肝转移的患者，ALT 和 $AST < 5 \times ULN$ ；

c) BUN 和 $Cr \leq 1 \times ULN$ 或内生肌酐清除率 $\geq 50ml/min$ (Cockcroft-Gault 公式)。

9) 育龄妇女必须已经采取可靠的避孕措施或在入组前 7 天内进行妊娠试验（血清或尿液），且结果为阴性，并且愿意在试验期间和末次给予试验药物后 8 周采用适当的方法避孕。对于男性，须同意在试验期间和末次给予试验药物后 8 周采用适当的方法避孕或已手术绝育；

10) 受试者自愿加入本研究，并签署知情同意书，依从性好，配合随访。

药品的剂量和给药方案

试验组：吉非替尼 250mg, po, qd + 甲磺酸阿帕替尼片 500mg 或 250mg, po, qd；空腹服用（每日尽量同一时间服用），每 4 周为一个周期；

对照组：吉非替尼 250mg, po, qd + 甲磺酸阿帕替尼模拟片, 2 片, po, qd; 空腹服用（每日尽量同一时间服用），每 4 周为一个周期；

联合用药直至患者疾病进展、毒性不可耐受、患者撤回知情或研究者判断必须终止用药。若患者由于毒性不可耐受终止服用阿帕替尼，可继续服用吉非替尼直至疾病进展。

阿帕替尼剂量调整

对于阿帕替尼起始剂量为 500mg 的组，1 日 2 片；第一次剂量下调到 375mg，若患者仍无法耐受 375mg，第二次剂量下调至 250mg，下调至 250mg 后则不再进行下调，如果患者在此剂量仍无法耐受，则终止阿帕替尼用药，单独服用吉非替尼至 PD 或无法耐受。

表 2：阿帕替尼剂量调整

	试验组（阿帕替尼）	对照组（安慰剂）
起始剂量	（2 片， 500mg）	（2 片， 500mg）
第一次下调	（1 片， 375mg）	（1 片， 375mg）
第二次下调	（1 片， 250mg）	（1 片， 250mg）
第三次下调	停药	停药

对 342 例受试者评估安全性，250 mg 吉非替尼 + 500 mg 阿帕替尼组结果如表 3：

表 3：临床试验不良反应结果：

AE	n（1~4 级）	发生率（%）	n（≥3AE）	发生率（%）
腹泻	153	44.70%	4	1.20%
高血压	141	41.20%	88	25.70%
皮疹	139	40.60%	3	0.90%
蛋白尿	115	33.60%	17	5.00%
ALT 升高	104	30.40%	22	6.40%
AST 升高	93	27.20%	14	4.10%

手足综合征	53	15.50%	4	1.20%
食欲下降	43	12.60%	1	0.30%
便隐血	38	11.10%	0	0.00%
肝功能不全	36	10.50%	6	1.80%
TBIL 升高	36	10.50%	0	0.00%
乏力	35	10.20%	0	0.00%
呕吐	31	9.10%	1	0.30%
口腔溃疡	30	8.80%	0	0.00%
PLT 降低	29	8.50%	2	0.60%
DBIL 升高	27	7.90%	0	0.00%
甘油三酯升高	26	7.60%	1	0.30%
血钾降低	23	6.70%	4	1.20%
白蛋白降低	23	6.70%	0	0.00%
WBC 降低	18	5.30%	0	0.00%

与历史对照 (*Int J Cancer*. 2014 Oct 15;135(8):1961-9, 500mg 剂量条件下的 3 级蛋白尿、3 级手足综合征、3 级黏膜炎发生率分别为 13.6%、17.0%、3.4%) 相比: 联合用药后, 阿帕替尼引发的 3 级蛋白尿、3 级手足综合征、3 级黏膜炎 (口腔溃疡) 发生率显著降低, 联合使用吉非替尼能够降低阿帕替尼临床毒性。

对 12 例患者进行疗效评价, 结果如表 4:

表 4 阿帕替尼各剂量组联合吉非替尼最佳疗效汇总

阿帕替尼剂量组	500mg 阿帕替尼+吉非替尼(n=6)	250mg 阿帕替尼+吉非替尼 (n=6)	总计 (n=12)
完全缓解	0 (0)	0	0
部分缓解	5 (83.3%)	5 (83.3%)	10 (83.3%)
稳定	0 (0)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
进展	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)
客观有效率	5 (83.3%)	5 (83.3%)	10 (83.3%)
疾病控制率	5 (83.3%)	6 (100.0%)	11 (91.7%)

阿帕替尼联合吉非替尼所有剂量组患者的中位 PFS 为 13.3 个月 (7.2-19.5); 500mg 阿帕替尼联用组的中位 PFS 为 19.0 个月(95%CI, 4.6-33.6); 250mg 阿帕替尼联用组的中位 PFS 为 13.1 个月(95%CI, 12.6-13.6)。

阿帕替尼联合吉非替尼组患者的药代动力学参数如表 5:

表 5: 临床试验吉非替尼药代动力学结果:

吉非替尼	AUC Ratio (D15/D1)	C _{max} Ratio (D15/D1)	Cl/F ratio (D15/D1)
250 mg 吉非替尼 + 250 mg 阿帕替尼	2.26	2.89	0.40
250 mg 吉非替尼 + 500 mg 阿帕替尼	1.77	2.22	0.40

吉非替尼与阿帕替尼联合后, 清除率降低, 暴露水平提高; 表明阿帕替尼能够降低吉非替尼的清除, 提高吉非替尼人体暴露水平, 提高吉非替尼的活性。

权利要求

1. 一种吉非替尼与阿帕替尼或其可药用盐联合在制备治疗非小细胞肺癌的药物中的用途，其中吉非替尼降低阿帕替尼或其可药用盐的不良反应。
2. 一种吉非替尼与阿帕替尼或其可药用盐联合在制备治疗非小细胞肺癌的药物中的用途，其中吉非替尼降低阿帕替尼或其可药用盐在患者体内的 AUC。
3. 一种吉非替尼与阿帕替尼或其可药用盐联合在制备治疗非小细胞肺癌的药物中的用途，其中吉非替尼增加阿帕替尼或其可药用盐在患者体内的清除率。
4. 一种吉非替尼降低阿帕替尼或其可药用盐的不良反应的方法，包括向患者施用治疗有效量的阿帕替尼或其可药用盐和治疗有效量的吉非替尼。
5. 一种吉非替尼降低阿帕替尼或其可药用盐在患者体内的 AUC 的方法，包括向所述患者施用治疗有效量的阿帕替尼或其可药用盐和治疗有效量的吉非替尼。
6. 一种吉非替尼增加阿帕替尼或其可药用盐在患者体内的清除率的方法，包括向所述患者施用治疗有效量的阿帕替尼或其可药用盐和治疗有效量的吉非替尼。
7. 如权利要求 4-6 任一项所述的方法，其中，所述患者为非小细胞肺癌患者。
8. 如权利要求 1-3 任一项所述的用途，或权利要求 7 所述的方法，其中，所述非小细胞肺癌为非鳞非小细胞肺癌。
9. 如权利要求 1-3 任一项所述的用途，或如权利要求 7 所述的方法，其中，所述非小细胞肺癌为 EGFR 基因突变型、非鳞、非小细胞肺癌，优选 EGFR 外显子 19 缺失或 21L858R 点突变。
10. 如权利要求 1-3 任一项所述的用途，或如权利要求 7 所述的方法，其中，所述阿帕替尼的可药用盐选自盐酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐、苹果酸

盐或苯磺酸盐等，优选甲磺酸盐。

11. 如权利要求 1-3 任一项所述的用途，或如权利要求 7 所述的方法，其中，所述吉非替尼的每日给药剂量选自 62.5 mg~750 mg，优选 62.5、125、250、500 和 750 mg，最优选 250mg。

12. 如权利要求 1-3 任一项所述的用途，或如权利要求 7 所述的方法，其中，所述阿帕替尼或其可药用盐的每日给药剂量选自 100mg~1000mg，优选 100、250、500、750 或 1000mg，最优选 250mg 或 500mg。

13. 如权利要求 1-3 任一项所述的用途，或如权利要求 7 所述的方法，其中，所述阿帕替尼或其可药用盐的给药频次为一日一次，给药剂量为 250mg/次或 375mg/次或 500mg/次；吉非替尼的给药频次为一日一次，给药剂量为 250mg/次。

14. 一种吉非替尼在制备用于降低阿帕替尼或其可药用盐在患者体内的 AUC 的药物中的用途。

15. 一种吉非替尼在制备增加阿帕替尼或其可药用盐在患者体内的清除率的药物中的用途。

16. 一种吉非替尼在制备降低阿帕替尼或其可药用盐产生的不良反应的药物中的用途。

17. 如权利要求 2 所述的用途、或如权利要求 5 所述的方法、或如权利要求 14 所述的用途，其中，相对于单独施用同等剂量阿帕替尼或其可药用盐，在患者体内产生的 AUC 降低 20%-150%。

18. 如权利要求 3 所述的用途、或如权利要求 6 所述的方法、或如权利要求 15 所述的用途，其中，阿帕替尼或其可药用盐在患者体内的清除率为单独施用同等剂量阿帕替尼或其可药用盐的 1.5-8 倍。

19. 如权利要求 1 所述的用途、或如权利要求 4 所述的方法、或如权利要求 16 所述的用途，其中，所述的不良反应选自蛋白尿、手足综合征、黏膜炎。

20. 一种吉非替尼与阿帕替尼或其可药用盐联合在制备治疗非小细胞肺癌的药物中的用途，其中当患者由于毒性不可耐受时，将阿帕替尼的给药剂量从 500mg qd 调整为 375mg qd 或者 250 mg qd；或者从 500mg qd 调整为 375mg qd，若还是由于毒性不可耐受，则继续调整为 250mg qd。

21. 一种吉非替尼与阿帕替尼或其可药用盐联合在制备治疗非小细胞肺癌的药物中的用途，其中阿帕替尼或其可药用盐能够降低吉非替尼的清除率，提高吉非替尼的人体暴露水平。

22. 如权利要求 21 所述的用途，其中吉非替尼在患者体内的清除率为单独施用同等剂量吉非替尼的 0.2-0.8 倍。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/091168

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; DWPI; SIPOABS; VEN; CNTXT; EPTXT; USTXT; WOTXT; CNKI; 中国药物专利数据库; 百度学术搜索; ISI-WEB OF SCIENCE; Pubmed: 阿帕替尼, 吉非替尼, 非小细胞肺癌, apatinib, gefitinib, non-small cell lung cancer, NSCLC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	邬德东等 (WU, Dedong et al.). "吉非替尼联合阿帕替尼一线治疗EGFR敏感突变的晚期非小细胞肺癌患者的疗效及安全性 (Efficacy and safety of gefitinib combined with apatinib in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer with EGFR-sensitive mutations)" <i>现代肿瘤医学 (Journal of Modern Oncology)</i> , Vol. 27, No. 16, 31 August 2019 (2019-08-31), ISSN: 1672-4992, p. 2867, the abstract	1-22
PX	ZHANG, Zhonghan et al. . "The ACTIVE study protocol: apatinib or placebo plus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (CTONG1706)." <i>Cancer Commun.</i> , Vol. 39, No. 1., 07 November 2019 (2019-11-07), ISSN: 2523-2548, paper 69, page 1, Abstract	1-22
X	LI, Fang et al. . "Apatinib enhances antitumour activity of EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer with EGFR-TKI resistance." <i>European Journal of Cancer.</i> , Vol. 84, 17 August 2017 (2017-08-17), ISSN: 1359-6349, page 184, abstract, page 185, right-hand column, paragraph 1 to page 191, right-hand column, paragraph 2	1-22



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

07 August 2020

Date of mailing of the international search report

26 August 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/091168

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	吴一旻 (WU, Yimin). "第一代EGFR-TKI药物加用阿帕替尼在EGFR-TKI一代药物耐后的中晚期非小细胞肺癌中的运用 (Apatinib with Gefitinib or Icotinib for Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients with Acquired Resistance to First-generation EGFR-TKIs)" <i>China Masters' Theses Full-text Database (CMFD) (Electronic Journal) Medicine/Health</i> , No. 8, 15 August 2018 (2018-08-15), ISSN: 1674-0246, paper E072-50, pages 1-7	1-22
X	ZHAO, H. et al. . "Phase I Study of Apatinib Plus Gefitinib as First-Line Therapy in Patients with EGFR Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer." <i>Journal of Thoracic Oncology.</i> , Vol. 13, No. 10, 31 October 2018 (2018-10-31), ISSN: 1556-0864, page S506, abstract	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/091168

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **4-13、 17-19**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] The subject matter of claims 4-13 and 17-19 relates to methods for treatment of the human or animal body, for which a search cannot be performed, according to PCT Rule 39. 1(iv). Subject matter amended according to a reasonable expectation is a use of the products in the described claims in preparing a drug having corresponding effects, i.e. pharmaceutical use claims corresponding to the described claims. The international search report is formed on the basis of the subject matter amended according to the reasonable expectation.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/091168

A. 主题的分类 A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS;DWPI;SIPOABS;VEN;CNTXT;EPTXT;USTXT;WOTXT;CNKI;中国药物专利数据库;百度学术搜索;ISI-WEB OF SCIENCE;Pubmed; 阿帕替尼, 吉非替尼, 非小细胞肺癌, apatinib, gefitinib, non-small cell lung cancer, NSCLC		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	邬德东等. "吉非替尼联合阿帕替尼一线治疗EGFR敏感突变的晚期非小细胞肺癌." 现代肿瘤医学., 第27卷, 第16期, 2019年 8月 31日 (2019 - 08 - 31), ISSN: 1672-4992, 第2867页摘要	1-22
PX	ZHANG, Zhonghan等. "The ACTIVE study protocol: apatinib or placebo plus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (CTONG1706)." Cancer Commun., 第39卷, 第1期, 2019年 11月 7日 (2019 - 11 - 07), ISSN: 2523-2548, 论文69中第1页摘要	1-22
X	LI, Fang等. "Apatinib enhances antitumour activity of EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer with EGFR-TKI resistance." European Journal of Cancer., 第84卷, 2017年 8月 17日 (2017 - 08 - 17), ISSN: 1359-6349, 第184页摘要, 第185页右栏第1段-第191页右栏第2段	1-22
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☐ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2020年 8月 7日		2020年 8月 26日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		陈蕾 电话号码 (86-10)62411158

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	吴一旻. “第一代EGFR-TKI药物加用阿帕替尼在EGFR-TKI一代药物耐后的中晚期非小细胞肺癌中的运用.” 中国优秀硕士学位论文全文数据库（电子期刊）医药卫生科技辑., 第8期, 2018年 8月 15日 (2018 - 08 - 15), ISSN: 1674-0246, 论文E072-50第1-7页	1-22
X	ZHAO, H. 等. “Phase I Study of Apatinib Plus Gefitinib as First-Line Therapy in Patients with EGFR Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer.” Journal of Thoracic Oncology., 第13卷, 第10期, 2018年 10月 31日 (2018 - 10 - 31), ISSN: 1556-0864, 第S506页摘要	1-22

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 4-13、17-19
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求4-13、17-19的主题均涉及对有生命的人体或动物体的治疗方法，根据PCT细则39.1(iv)不能进行检索。其合理预期的修改后的主题为上述权利要求中的产品在制备具有相应的作用的药物中的用途，即与上述权利要求相应的制药用途权利要求。本国际检索报告是基于该合理预期修改的主题做出的。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。