



(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 201440772 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：103109286

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/519 (2006.01)*

A61K31/4178(2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/14 美國

61/784,119

(71)申請人：製藥公司(美國) PHARMACYCLICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：法迪斯 瑪麗亞 FARDIS, MARIA (US)；蘇布恩能 珠塔瑪斯 SUKBUNTHERNG, JUTHAMAS (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：11 共 119 頁

(54)名稱

布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑與 C Y P 3 A 4 抑制劑之組合

COMBINATIONS OF BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITORS AND CYP3A4 INHIBITORS

(57)摘要

本發明提供布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)抑制劑(例如，1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮)與 CYP3A4 抑制劑之組合。本發明亦提供藉由投與布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)抑制劑(例如 1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮)與 CYP3A4 抑制劑之組合治療癌症及自體免疫病症之方法。

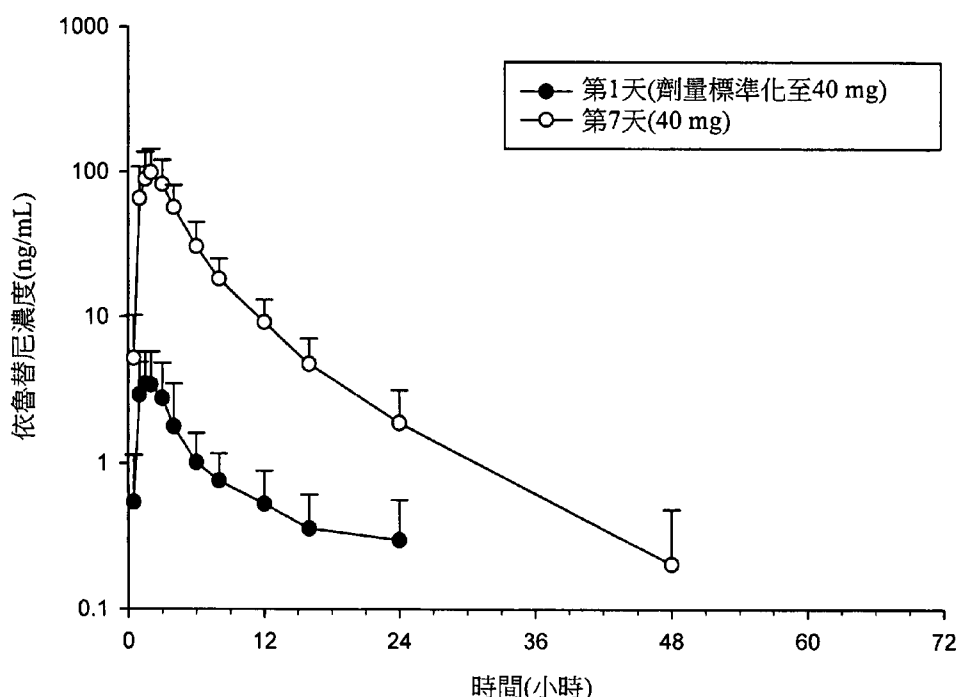


圖1



(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 201440772 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：103109286

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl. : A61K31/519 (2006.01)

A61K31/4178(2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/14 美國

61/784,119

(71)申請人：製藥公司(美國) PHARMACYCLICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：法迪斯 瑪麗亞 FARDIS, MARIA (US)；蘇布恩能 珠塔瑪斯 SUKBUNTHERNG, JUTHAMAS (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：11 共 119 頁

(54)名稱

布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑與 C Y P 3 A 4 抑制劑之組合

COMBINATIONS OF BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITORS AND CYP3A4 INHIBITORS

(57)摘要

本發明提供布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)抑制劑(例如，1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮)與 CYP3A4 抑制劑之組合。本發明亦提供藉由投與布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)抑制劑(例如 1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮)與 CYP3A4 抑制劑之組合治療癌症及自體免疫病症之方法。

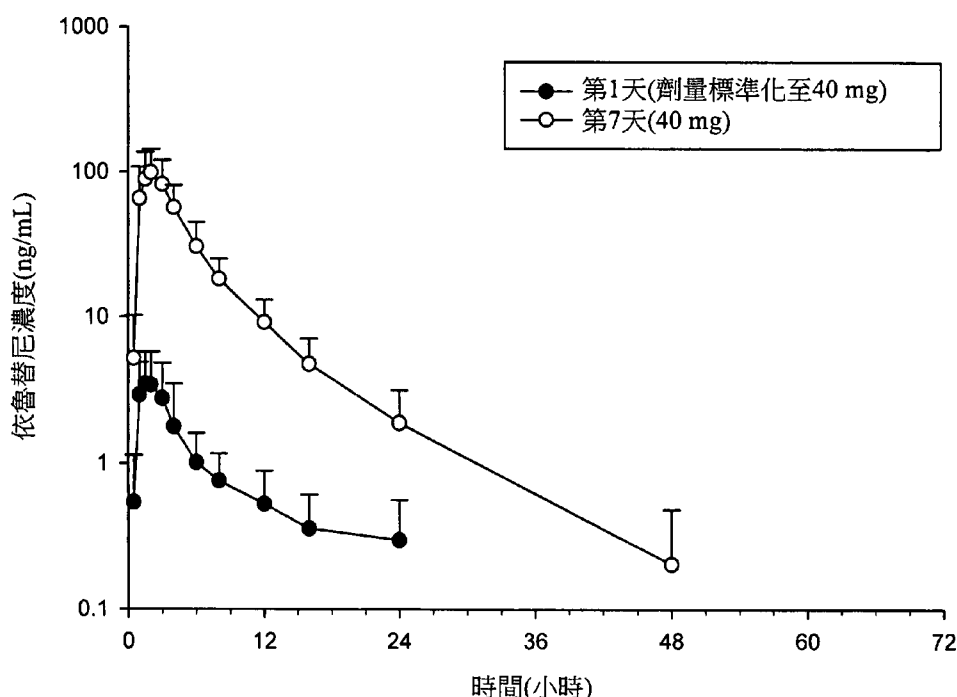


圖1

發明摘要

※ 申請案號：| 0 3 1 0 9 2 8 6

※ 申請日：

103. 3. 14

※IPC 分類：A61K 31/519 (2006.01)
 A61K 31/4178 (2006.01)
 A61K 31/427 (2006.01)
 A61P 35/02 (2006.01)

【發明名稱】

布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合

COMBINATIONS OF BRUTON'S TYROSINE KINASE

INHIBITORS AND CYP3A4 INHIBITORS

【中文】

本發明提供布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)抑制劑(例如，1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮)與CYP3A4抑制劑之組合。本發明亦提供藉由投與布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)抑制劑(例如1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮)與CYP3A4抑制劑之組合治療癌症及自體免疫病症之方法。

【英文】

Combinations of Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitors, e.g., 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one, with CYP3A4 inhibitors are provided. Also provided are methods of treating cancers, and autoimmune disorders by administering combinations of Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitors, e.g., 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one, and CYP3A4 inhibitors.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合
COMBINATIONS OF BRUTON'S TYROSINE KINASE
INHIBITORS AND CYP3A4 INHIBITORS

相關申請案

本申請案主張2013年3月14日申請的題為「COMBINATIONS OF BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITORS AND CYP3A4 INHIBITORS」之美國臨時專利申請案第61/784,119號之權益，該案以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, Btk)為非受體酪胺酸激酶之Tec家族的一員，為除T淋巴細胞及自然殺手細胞外的所有造血細胞類型中表現的關鍵信號傳導酶。Btk在B細胞信號傳導路徑中起基本作用，將細胞表面B細胞受體(BCR)刺激連接於下游細胞內反應。

Btk為B細胞發育、活化、信號傳導及存活的關鍵調節因子。此外，Btk在許多其他造血細胞信號傳導路徑中起作用，例如巨噬細胞中之Toll樣受體(TLR)及細胞激素受體介導之TNF- α 產生、肥大細胞中之IgE受體信號傳導、B譜系淋巴樣細胞中Fas/APO-1細胞凋亡信號傳導之抑制，及膠原蛋白刺激之血小板凝集。

1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮亦以其IUPAC名稱1-{(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮或2-丙烯-

1-酮、1-[(3*R*)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]-1-哌啶基-已知，且具有既定USAN名稱依魯替尼(Ibrutinib)。針對依魯替尼給出之多個名稱在本文中可互換使用。

【發明內容】

在某些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，其包含：(a)治療有效量之依魯替尼；(b) CYP3A4抑制劑；及(c)醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：抗心律不整藥；抗組織胺；唑類抗真菌劑；苯并二氮呋；鈣離子通道阻斷劑；HIV抗病毒劑；HMG CoA 還原酶抑制劑；巨環內酯抗生素；促動力劑(prokinetic)；蛋白酶抑制劑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：阿普唑侖(alprazolam)；胺碘酮(amiodarone)；胺氯地平(amlodipine)；阿瑞吡坦(aprepitant)；阿立哌唑(aripiprazole)；阿司咪唑(astemizole)；阿托伐他汀(atorvastatin)；博賽潑維(boceprevir)；丁螺環酮(buspirone)；氯黴素(chloramphenicol)；氯芬尼拉明(chlorpheniramine)；西咪替丁(cimetidine)；環丙沙星(ciprofloxacin)；西沙必利(cisapride)；克拉黴素(clarithromycin)；庫比斯塔(cobicistat) (GS-9350)；庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物；環孢靈(cyclosporine)；地拉韋啉(delaviridine)；地西洋(diazepam)→3-OH；二硫代胺基甲酸二乙酯；地爾硫卓(diltiazem)；紅黴素(erythromycin)；非洛地平(felodipine)；氟康唑(fluconazole)；氟伏沙明(flvoxamine)；孕二烯酮(gestodene)；格列衛(gleevec)；葡萄柚汁；氟哌啶醇(haloperidol)；伊馬替尼(imatinib)；茚地那韋(indinavir)；依曲康唑(itraconazole)；酮康唑(ketoconazole)；洛伐他汀(lovastatin)；美沙酮(methadone)；米貝地爾(mibefradil)；咪達唑侖(midazolam)；米非司酮(mifepristone)；奈法唑酮(nefazodone)；奈非那韋(nelfinavir)；硝苯地平(nifedipine)；尼索地平(nisoldipine)；尼群

地平 (nitrendipine) ; 諾氟沙星 (norfloxacin) ; 去甲氟西汀 (norfluoxetine) ; 哌迷清 (pimozide) ; 奎寧 (quinine) ; 奎尼丁 (quinidine)→3-OH ; 利托那韋 (ritonavir) ; 沙喹那韋 (saquinavir) ; 西地那非 (sildenafil) ; 辛伐他汀 (simvastatin) ; 楊桃 ; 他克莫司 (tacrolimus) (FK506) ; 他莫昔芬 (tamoxifen) ; 特拉匹韋 (telaprevir) ; 泰利黴素 (telithromycin) ; 曲唑酮 (trazodone) ; 三唑侖 (triazolam) ; 維拉帕米 (verapamil) ; 特拉匹韋 (telaprevir) ; 長春新鹼 (vincristine) ; 伏立康唑 (voriconazole) ; 或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為庫比斯塔 (GS-9350) 或庫比斯塔 (GS-9350) 之類似物或衍生物。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為酮康唑。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為利托那韋。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約10 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg至約70 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg。在一些實施例中，醫藥組合物為組合劑型。在一些實施例中，醫藥組合物包含有效提高依魯替尼之口服生物可用性之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含有效提高依魯替尼之C_{max}之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含使依魯替尼之C_{max}比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的C_{max}有效提高約20×至約40×，或約25×至約35×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含有效提高依魯替尼之AUC之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約15×至約35×，或約20×至約30×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約35×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例

中，醫藥組合物包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約30×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約25×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約20×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約15×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約10×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約5×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約4×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，組合物相較於無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的T_{max}或T_{1/2}未顯著影響依魯替尼之T_{max}或T_{1/2}。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含瘤可寧(chlorambucil)、異環磷醯胺(ifosphamide)、小紅莓(doxorubicin)、美沙拉秦(mesalazine)、沙利竇邁(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)、西羅莫司(temsirolimus)、依維莫司(everolimus)、氟達拉賓(fludarabine)、福他替尼(fostamatinib)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、奧法木單抗(ofatumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、地塞米松(dexamethasone)、強的松(prednisone)、CAL-101、替伊莫單抗(ibritumomab)、托西莫單抗(tositumomab)、硼替佐米(bortezomib)、噴司他丁(pentostatin)、內皮抑制素(endostatin)或其組合。在一些實

施例中，醫藥組合物進一步包含環磷醯胺、羥基道諾黴素(hydroxydaunorubicin)、長春新鹼及強的松，及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含苯達莫司汀(bendamustine)及利妥昔單抗。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含氟達拉賓、環磷醯胺及利妥昔單抗。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含環磷醯胺、長春新鹼及強的松，及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含依託泊苷(etoposide)、小紅莓、長春新鹼、環磷醯胺、潑尼龍(prednisolone)及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含地塞米松及來那度胺。

在某些實施例中，本文揭示一種醫藥組合，其包含治療有效量之依魯替尼及CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，該組合為組合劑型。在一些實施例中，該組合為各別劑型。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑並行投與。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑同時投與、基本上同時投與或在同一治療方案內投與。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑依序投與。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：抗心律不整藥；抗組織胺；唑類抗真菌劑；苯并二氮呋；鈣離子通道阻斷劑；HIV抗病毒劑；HMG CoA還原酶抑制劑；巨環內酯抗生素；促動力劑；蛋白酶抑制劑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：阿普唑侖；胺碘酮；胺氯地平；阿瑞吡坦；阿立哌唑；阿司咪唑；阿托伐他汀；博賽潑維；丁螺環酮；氯黴素；氯芬尼拉明；西咪替丁；環丙沙星；西沙必利；克拉黴素；庫比斯塔(GS-9350)；庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物；環孢靈；地拉韋啉；地西洋→3-OH；二硫代胺基甲酸二乙酯；地爾硫卓；紅黴素；非洛地平；氟康唑；氟伏沙明；孕二烯酮；格列衛；葡萄柚汁；氟哌啶醇；伊馬替尼；茚地那韋；依曲康唑；酮康

唑；洛伐他汀；美沙酮；米貝地爾；咪達唑侖；米非司酮；奈法唑酮；奈非那韋；硝苯地平；尼索地平；尼群地平；諾氟沙星；去甲氟西汀；哌迷清；奎寧；奎尼丁→3-OH；利托那韋；沙喹那韋；西地那非；辛伐他汀；楊桃；他克莫司(FK506)；他莫昔芬；特拉匹韋；泰利黴素；曲唑酮；三唑侖；維拉帕米；特拉匹韋；醋竹桃黴素(troleandomycin)；長春新鹼；伏立康唑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為庫比斯塔(GS-9350)或庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為酮康唑。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為利托那韋。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約10 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg至約70 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg。在一些實施例中，醫藥組合包含有效提高依魯替尼之口服生物可用性之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合包含有效提高依魯替尼之C_{max}之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合包含使依魯替尼之C_{max}比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的C_{max}有效提高約20×至約40×，或約25×至約35×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合包含有效提高依魯替尼之AUC之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約15×至約35×，或約20×至約30×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約30×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約25×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合包含使依魯替尼之

AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約20×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約15×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約10×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約5×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約4×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，醫藥組合相較於無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的T_{max}或T_{1/2}未顯著影響依魯替尼之T_{max}或T_{1/2}。在一些實施例中，醫藥組合進一步包含瘤可寧、異環磷醯胺、小紅莓、美沙拉秦、沙利竇邁、來那度胺、西羅莫司、依維莫司、氟達拉賓、福他替尼、太平洋紫杉醇、多西他賽、奧法木單抗、利妥昔單抗、地塞米松、強的松、CAL-101、替伊莫單抗、托西莫單抗、硼替佐米、噴司他丁、內皮抑制素或其組合。在一些實施例中，醫藥組合進一步包含環磷醯胺、羥基道諾黴素、長春新鹼及強的松，及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，醫藥組合進一步包含苯達莫司汀及利妥昔單抗。在一些實施例中，醫藥組合進一步包含氟達拉賓、環磷醯胺及利妥昔單抗。在一些實施例中，醫藥組合進一步包含環磷醯胺、長春新鹼及強的松，及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，醫藥組合進一步包含依託泊苷、小紅莓、長春新鹼、環磷醯胺、潑尼龍及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，醫藥組合進一步包含地塞米松及來那度胺。

在某些實施例中，本文揭示一種治療有需要之個體中的B細胞增

殖性病症之方法，其包含投與以下之組合：(a)治療有效量之依魯替尼；及(b) CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，B細胞增殖性病症為慢性淋巴細胞白血病(CLL)、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL或非CLL/SLL淋巴瘤。在一些實施例中，B細胞增殖性病症為濾泡性淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、多發性骨髓瘤、邊緣區淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、非伯基特高級B細胞淋巴瘤或結外邊緣區B細胞淋巴瘤。在一些實施例中，B細胞增殖性病症為急性或慢性骨髓性(或骨髓)白血病、骨髓發育不良症候群或急性淋巴母細胞白血病。在一些實施例中，B細胞增殖性病症為復發或難治癒彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、復發或難治癒套細胞淋巴瘤、復發或難治癒濾泡性淋巴瘤、復發或難治癒CLL；復發或難治癒SLL；復發或難治癒多發性骨髓瘤。在一些實施例中，B細胞增殖性病症為高風險CLL或高風險SLL。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：抗心律不整藥；抗組織胺；唑類抗真菌劑；苯并二氮呋；鈣離子通道阻斷劑；HIV抗病毒劑；HMG CoA還原酶抑制劑；巨環內酯抗生素；促動力劑；蛋白酶抑制劑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：阿普唑侖；胺碘酮；胺氯地平；阿瑞吡坦；阿立哌唑；阿司咪唑；阿托伐他汀；博賽潑維；丁螺環酮；氯黴素；氯芬尼拉明；西咪替丁；環丙沙星；西沙必利；克拉黴素；庫比斯塔(GS-9350)；庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物；環孢靈；地拉韋啉；地西洋→3-OH；二硫代胺基甲酸二乙酯；地爾硫卓；紅黴素；非洛地平；氟康唑；氟伏沙明；孕二烯酮；格列衛；葡萄柚汁；氟哌啶醇；伊馬替尼；茚地那韋；依曲康唑；酮康唑；洛伐他汀；美沙酮；米貝地爾；咪達唑侖；米非司酮；奈法唑酮；奈非那韋；硝苯地平；尼索地平；尼群地平；諾氟沙星；去甲氟西汀；哌迷清；奎寧；

奎尼丁→3-OH；利托那韋；沙喹那韋；西地那非；辛伐他汀；楊桃；他克莫司(FK506)；他莫昔芬；特拉匹韋；泰利黴素；曲唑酮；三唑侖；醋竹桃黴素；維拉帕米；特拉匹韋；長春新鹼；伏立康唑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為庫比斯塔(GS-9350)或庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為酮康唑。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為利托那韋。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約10 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg至約70 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg。在一些實施例中，該方法包含有效提高依魯替尼之口服生物可用性之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，該方法包含有效提高依魯替尼之C_{max}之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，該方法包含使依魯替尼之C_{max}比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的C_{max}有效提高約20×至約40×，或約25×至約35×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，該方法包含有效提高依魯替尼之AUC之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，該方法包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約15×至約35×，或約20×至約30×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，該方法包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約35×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，該方法包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約30×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，該方法包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約25×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，該方法包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依

魯替尼的AUC有效提高約2×至約20×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，該方法包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約15×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，該方法包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約10×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，該方法包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約5×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，該方法包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約4×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，該方法包含相較於無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的T_{max}或T_{1/2}未顯著影響依魯替尼之T_{max}或T_{1/2}的醫藥組合。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑為組合劑型。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑為各別劑型。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑並行投與。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑同時投與、基本上同時投與或在同一治療方案內投與。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑依序投與。在一些實施例中，該方法進一步包含共投與瘤可寧、異環磷醯胺、小紅莓、美沙拉秦、沙利竇邁、來那度胺、西羅莫司、依維莫司、氟達拉賓、福他替尼、太平洋紫杉醇、多西他賽、奧法木單抗、利妥昔單抗、地塞米松、強的松、CAL-101、替伊莫單抗、托西莫單抗、硼替佐米、噴司他丁、內皮抑制素或其組合。在一些實施例中，該方法進一步包含共投與環磷醯胺、羥基道諾黴素、長春新鹼及強的松，及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，該方法進一步包含共投與苯達莫司汀及利妥昔單抗。在一些實施例中，該方法進一步包含共投與氟達拉賓、環磷醯胺及利妥昔單抗。在一些實施例中，該方法進一步包含共投與環磷醯胺、長春新鹼及強的松，

及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，該方法進一步包含共投與依託泊苷、小紅莓、長春新鹼、環磷醯胺、潑尼龍，及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，該方法進一步包含共投與地塞米松及來那度胺。

【圖式簡單說明】

圖1.說明單獨投與依魯替尼(第1天)或與CYP3A4抑制劑酮康唑組合投與(第7天)時，依魯替尼平均血漿濃度的72小時概況。

圖2.說明單獨投與依魯替尼(第1天)或與CYP3A4抑制劑酮康唑組合投與(第7天)時，依魯替尼平均血漿濃度的24小時概況。

圖3.說明單獨投與依魯替尼(第1天)或與CYP3A4抑制劑酮康唑組合投與(第7天)時，依魯替尼代謝物PCI-45227平均血漿濃度的72小時概況。

圖4.說明單獨投與依魯替尼(第1天)或與CYP3A4抑制劑酮康唑組合投與(第7天)時，PCI-45227平均血漿濃度的24小時概況。

圖5.說明處理及個體的依魯替尼之劑量標準化C_{max}。

圖6.說明處理及個體的PCI-45227之劑量標準化C_{max}。

圖7.說明處理及個體的依魯替尼之劑量標準化AUC_{last}。

圖8.說明處理及個體的PCI-45227之劑量標準化AUC_{last}。

圖9.說明當以饋入狀態單獨投與依魯替尼或與CYP3A4抑制劑葡萄柚汁組合投與時，依魯替尼平均血漿濃度的24小時概況。

圖10.說明單獨投與依魯替尼(第1天)或與CYP3A4誘導劑利福平(rifampin)組合投與(第11天)時，依魯替尼平均血漿濃度的24小時概況。

圖11.說明口服投與依魯替尼與酮康唑、葡萄柚汁及利福平後，AUC對於基線表觀清除率之變化。

【實施方式】

小分子Btk抑制劑(諸如依魯替尼)適用於降低受許多造血譜系細胞類型影響或影響許多造血譜系細胞類型之多種疾病之風險或治療該等疾病，包括例如自體免疫疾病、異種免疫病況或疾病、發炎疾病、癌症(例如B細胞增殖性病症)及血栓栓塞病症。

特定術語

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與熟習所主張主旨所屬技術者通常所理解之含義相同的含義。應理解，前述一般描述及以下詳細描述僅為例示性及說明性的，且並非任何所主張主旨的限制。在本申請案中，除非另外明確說明，否則使用單數包括複數。須注意，除非上下文另外明確規定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一」及「該」包括複數個指示物。在本申請案中，除非另外說明，否則使用「或」意謂「及/或」。此外，使用術語「包括」不具有限制性。

本文所用之段標題僅出於組織目的且不應解釋為限制所述之主旨。本申請案中所引用的包括(但不限於)專利、專利申請案、文章、書籍、手冊及專題論文之所有文獻或文獻部分出於任何目的以全文引用的方式併入本文中。

如本文所用，關於調配物、組合物或成分之術語「可接受」或「醫藥學上可接受」意謂對所治療個體之總體健康狀況不具有持久有害作用或不廢除化合物之生物活性或特性，且相對無毒。

「生物可用性」係指傳遞至所研究動物或人類之周身循環中的所給藥依魯替尼之百分比。靜脈內投與時的藥物總暴露(AUC(0-∞))一般定義為100%生物可用(F%)。「口服生物可用性」係指醫藥組合物口服時吸收至周身循環中的依魯替尼相較於靜脈內注射時的程度。

「血漿濃度」係指個體血液之血漿組分中依魯替尼之濃度。應理解，個體之間的依魯替尼之血漿濃度可因為新陳代謝之變化性及/

或與其他治療劑的可能相互作用而顯著不同。根據本文揭示之一個實施例，個體之間的依魯替尼血液或血漿濃度可不同。同樣，個體之間的諸如最大血漿濃度(C_{max})或到達最大血漿濃度之時間(T_{max})、或血漿濃度時間曲線下總面積($AUC(0-\infty)$)的值可不同。由於此變化性，個體之間的構成依魯替尼之「治療有效量」必需之量可不同。

如本文所用，術語「共投與」或其類似術語意欲涵蓋向單個患者投與所選之治療劑，且意欲包括該等藥劑藉由相同或不同投與途徑投與或在相同或不同時間投與之治療方案。

如本文所用，術語「有效量」或「治療有效量」係指將所治療疾病或病況之一或多種症狀減輕至一定程度所投與的藥劑或化合物的足夠量。結果可為疾病之病徵、症狀或起因的減輕或緩解，或生物系統之任何所要改變。舉例而言，治療有用之「有效量」為包括提供疾病症狀之臨床顯著減輕而無過度不良副作用所需的本文揭示之化合物的組合物之量。在任何個別情形中，可使用諸如劑量遞增研究之技術測定適當「有效量」。術語「治療有效量」包括(例如)預防有效量。本文揭示之化合物的「有效量」為有效實現所要藥理學作用或治療改良而無過度不良副作用的量。應理解，「作用量」或「治療有效量」由於依魯替尼新陳代謝、個體之年齡、體重、一般狀況、所治療病況、所治療病況之嚴重程度及主治醫師之判斷的變化而可隨個體變化。僅舉例而言，治療有效量可藉由常規實驗測定，包括(但不限於)劑量遞增臨床試驗。

術語「提高」意謂增加或延長所要作用之效能或持續時間。舉例而言，「提高」治療劑之作用係指在治療疾病、病症或病況期間增加或延長治療劑作用之效能或持續時間的能力。如本文所用，「提高有效量」係指足以提高治療劑治療疾病、病症或病況之作用的量。當在患者中使用時，對此用途有效之量將視疾病、病症或病況之嚴重程

度及過程、先前療法、患者健康狀態及對藥物之反應、及治療醫師之判斷而定。

術語「個體」(「subject」或「individual」)及「患者」可互換使用。如本文所用，該等術語係指動物。僅舉例而言，個體可為(但不限於)哺乳動物，包括(但不限於)人類。該等術語無需醫學專業監督(連續或間歇)。

如本文所用，術語「治療」包括緩解、減輕或改善疾病或病況症狀、預防額外症狀、改善或預防症狀之潛在代謝起因、抑制疾病或病況，例如阻止疾病或病況之形成、解除疾病或病況、使疾病或病況減退、解除由疾病或病況引起的症狀，或中止疾病或病況之症狀。術語「治療」包括(但不限於)預防性及/或治療性處理。

如本文所用，IC₅₀係指在量測反應之分析法中實現最大反應之50%抑制(諸如抑制Btk)的特定測試化合物之量、濃度或劑量。

如本文所用，EC₅₀係指使劑量相關反應以由特定測試化合物誘發、激發或加強之特定反應之最大表現的50%發生的特定化合物之劑量、濃度或量。

包括依魯替尼及其醫藥學上可接受之鹽的Btk抑制劑化合物

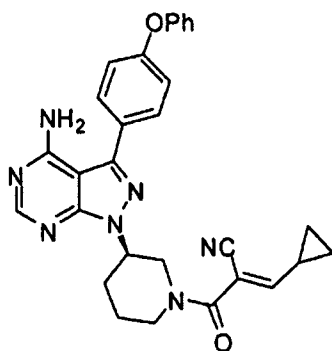
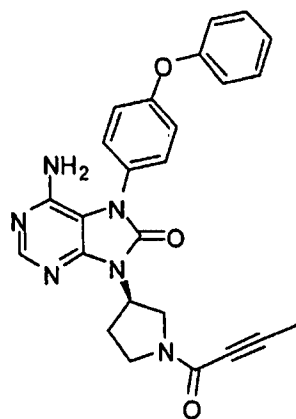
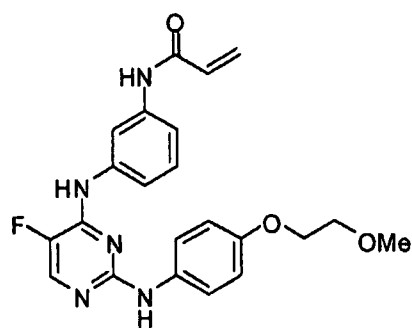
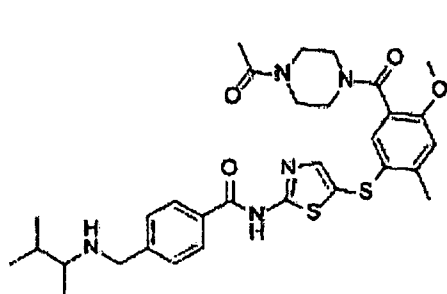
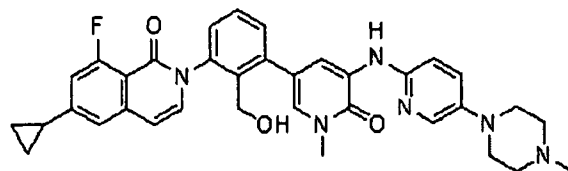
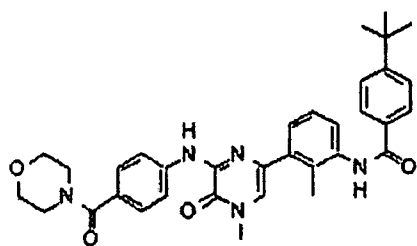
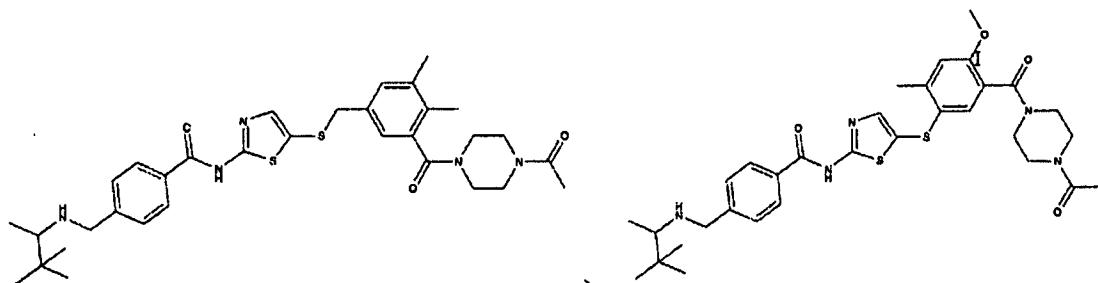
本文所述之Btk抑制劑化合物對Btk及在與Btk中之半胱胺酸481之胺基酸序列位置同源的酪胺酸激酶之胺基酸序列位置中具有半胱胺酸殘基之激酶具有選擇性。Btk抑制劑化合物可與Btk之Cys 481形成共價鍵(例如經邁克爾反應(Michael reaction))。

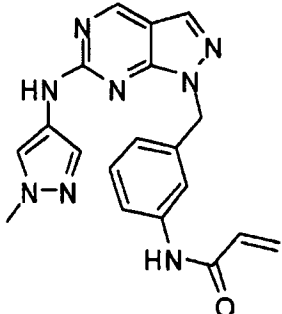
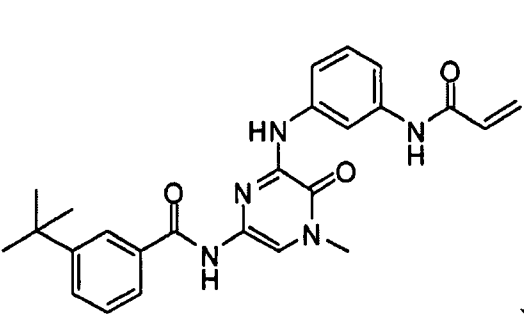
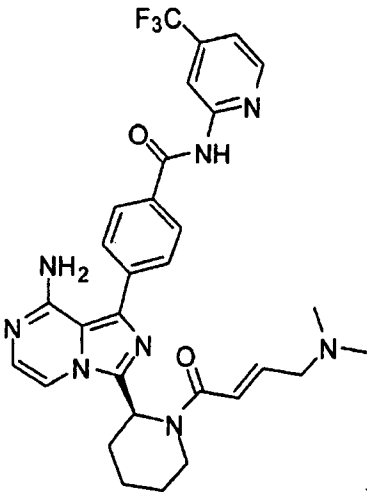
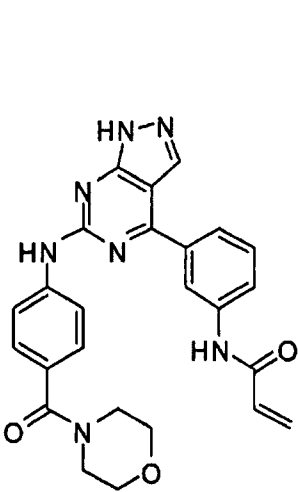
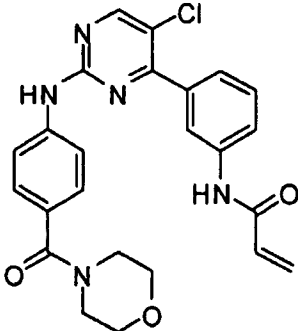
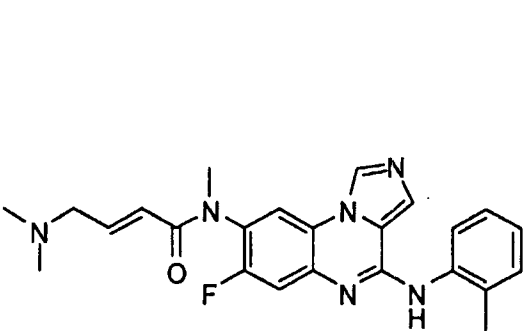
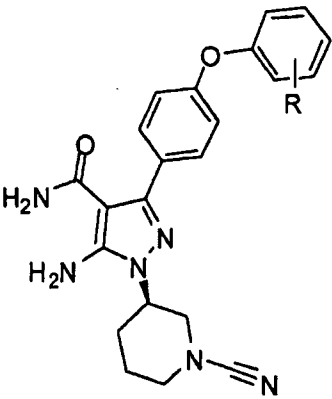
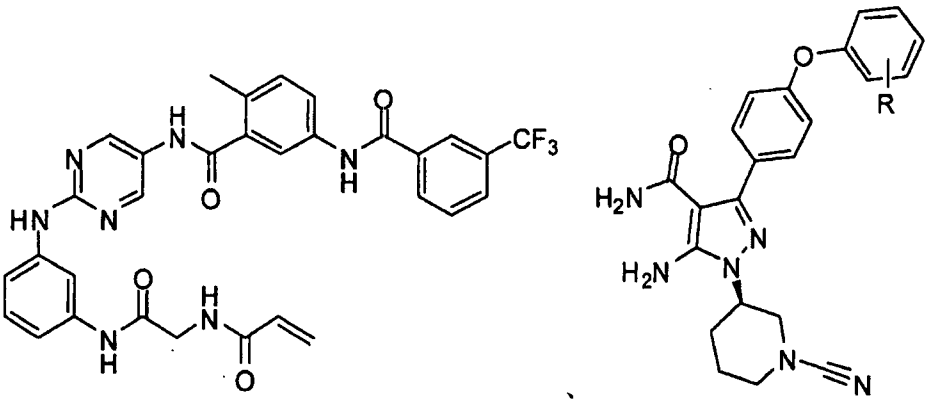
在一些實施例中，Btk抑制劑為AVL-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-

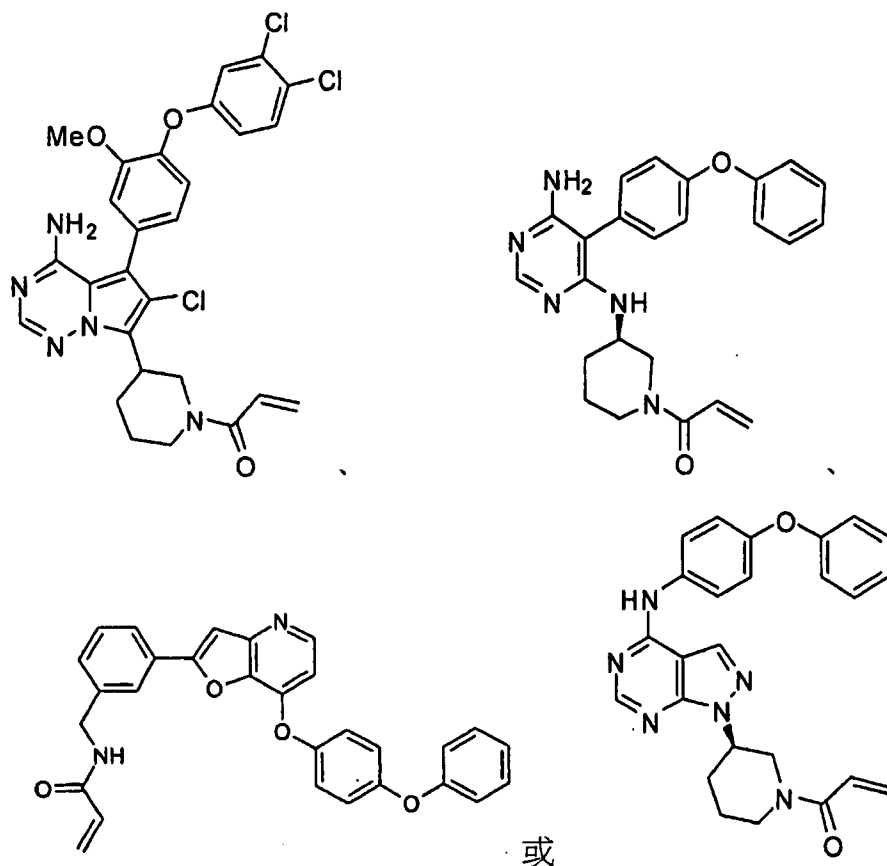
0834 (Genentech)、HY-11066 (亦及CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche) 或 HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)。

在一些實施例中，Btk抑制劑為4-(第三丁基)-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-((4-(嗎啉-4-羰基)苯基)胺基)-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基)苯基)苯甲醯胺(CGI-1746)；7-苯甲基-1-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-g]喹啉-6(5H)-酮(CTA-056)；(R)-N-(3-(6-(4-(1,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)苯基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲醯胺(GDC-0834)；6-環丙基-8-氟-2-(2-羥基甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮(RN-486)；N-[5-[5-(4-乙醯基哌嗪-1-羰基)-4-甲氧基-2-甲基苯基]硫基-1,3-噻唑-2-基]-4-[(3,3-二甲基丁-2-基胺基)甲基]苯甲醯胺(BMS-509744、HY-11092)；或N-(5-((5-(4-乙醯基哌嗪-1-羰基)-4-甲氧基-2-甲基苯基)硫基)噻唑-2-基)-4-(((3-甲基丁-2-基)胺基)甲基)苯甲醯胺(HY11066)。

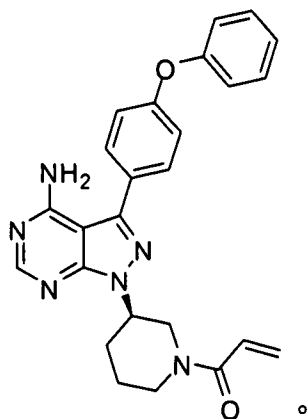
在一些實施例中，Btk抑制劑為：







在一些實施例中，Btk抑制劑為依魯替尼。「依魯替尼」或「1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮」或「1-{(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮」或「2-丙烯-1-酮、1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基-」或依魯替尼或任何其他適合名稱係指具有以下結構之化合物：



PCI-45227為依魯替尼之代謝物，其係指1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2,3-二羥基丙-1-

酮。

許多醫藥學上可接受之鹽由依魯替尼形成且包括：

-藉由使依魯替尼與有機酸反應形成之酸加成鹽，該有機酸包括脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之鏈烷酸、羥基鏈烷酸、鏈烷二羧酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸、胺基酸等，且包括(例如)乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乙二酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似酸；

- 藉由使依魯替尼與無機酸反應形成之酸加成鹽，該無機酸包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及其類似酸。

關於依魯替尼之術語「醫藥學上可接受之鹽」係指不會對所投與之哺乳動物產生顯著刺激性且不會實質上廢除化合物之生物活性及特性的依魯替尼之鹽。

應理解，提及醫藥學上可接受之鹽包括溶劑加成形式(溶劑合物)。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑且在產物形成或分離之加工期間與醫藥學上可接受之溶劑形成，該等溶劑諸如水、乙醇、甲醇、甲基第三丁基醚(MTBE)、二異丙基醚(DIPE)、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、異丙醇、甲基異丁基酮(MIBK)、甲基乙基酮(MEK)、丙酮、硝基甲烷、四氫呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、二噁烷、庚烷、甲苯、苯甲醚、乙腈及其類似溶劑。在一個態樣中，使用(但不限於)第3類溶劑形成溶劑合物。溶劑之類別在例如International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 「Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (2005年11月)中界定。當溶劑為水時形成水合物，或當溶劑為醇時形成醇化物。在一些實施例

中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽的溶劑合物宜在本文所述之加工期間製備或形成。在一些實施例中，依魯替尼之溶劑合物為無水的。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽以非溶劑化形式存在。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽以非溶劑化形式存在且為無水的。

在其他實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽以多種形式製備，包括(但不限於)非晶形相、結晶形式、磨碎形式及奈米顆粒形式。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽為非晶形的。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽為非晶形且無水的。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽為結晶。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽為結晶且無水的。

在一些實施例中，如美國專利第7,514,444號中所述製備依魯替尼。

與CYP3A抑制劑組合

在某些實施例中，本文揭示包含Btk抑制劑化合物與CYP3A抑制劑之醫藥組合。

在某些實施例中，本文進一步揭示包含依魯替尼及CYP3A抑制劑之醫藥組合。

細胞色素P450 3A (縮寫為CYP3A)為細胞色素P450混合功能氧化酶系統之一員。CYP3A基因座包括基因之細胞色素P450超家族的3A子家族之所有成員。此等基因編碼催化藥物新陳代謝及膽固醇、類固醇及其他脂質之合成中涉及之許多反應的單氧化酶。CYP3A叢集由四種基因組成；CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7及CYP3A43。

細胞色素P450酶修飾多種受質，包括羥基化、環氧化、芳族氧化、雜原子氧化、N-及O-脫烷作用、醛氧化及脫氫作用。

在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A抑制劑並行(例如同時、基本上同時或在同一治療方案內)或依序共投與。

在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A抑制劑在各別劑型中共投與。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A抑制劑在組合劑型中共投與。

在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A抑制劑之共投與提高依魯替尼之口服生物可用性。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A抑制劑之共投與提高依魯替尼之C_{max}。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A抑制劑之共投與提高依魯替尼之AUC。

在一些實施例中，本文揭示CYP3A抑制劑為CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，CYP3A抑制劑為CYP3A5抑制劑。在一些實施例中，CYP3A抑制劑為CYP3A7抑制劑。在一些實施例中，CYP3A抑制劑為CYP3A43抑制劑。

與CYP3A4抑制劑組合

在某些實施例中，本文揭示包含Btk抑制劑化合物與CYP3A4抑制劑之醫藥組合。

在某些實施例中，本文進一步揭示包含依魯替尼及CYP3A4抑制劑之醫藥組合。

細胞色素P450 3A4 (縮寫為CYP3A4) (EC 1.14.13.97)為細胞色素P450混合功能氧化酶系統之一員。細胞色素P450蛋白為催化藥物代謝中涉及之許多反應的單氧化酶。CYP3A4由CYP3A4基因編碼。此基因為染色體7q21.1上細胞色素P450基因簇之部分。CYP3A4涉及於大範圍受質(例如依魯替尼)之氧化中。

細胞色素P450酶修飾多種受質，包括羥基化、環氧化、芳族氧化、雜原子氧化、N-及O-脫烷作用、醛氧化及脫氫作用。

在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑並行(例如同時、基

本上同時或在同一治療方案內)或依序共投與。

在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑在各別劑型中共投與。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑在組合劑型中共投與。

在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與提高依魯替尼之口服生物可用性。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與提高依魯替尼之C_{max}。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與提高依魯替尼之AUC。

在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的C_{max}提高約20×至約40×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約25×至約35×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約20×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約21×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約22×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約23×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約24×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約25×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約26×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約27×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約28×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約29×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約30×。在一些實施例中，依魯替尼及

CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約31×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約32×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約33×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約34×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約35×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約36×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約37×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約38×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約39×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之C_{max}提高約40×。

在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約15×至約35×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約20×至約30×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約35×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約30×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約25×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約20×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC比

在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約15×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約10×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約5×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約4×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約15×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約2×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約3×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約4×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約5×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約6×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約7×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約8×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約9×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約10×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約11×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約12×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約13×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約14×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約15×。在一些

實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約16×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約17×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約18×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約19×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約20×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約21×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約22×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約23×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約24×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約25×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約26×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約27×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約28×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約29×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約30×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約31×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約32×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約33×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約34×。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與使依魯替尼之AUC提高約35×。

在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑之共投與相較於無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的T_{max}及T_{1/2}不會顯著影響依魯替尼之T_{max}或T_{1/2}。

在一些實施例中，依魯替尼當與CYP3A4抑制劑組合投與時之每日劑量為約10 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼當與CYP3A4抑制劑組合投與時之每日劑量為約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg或約140 mg。在一些實施例中，依魯替尼當與CYP3A4抑制劑組合投與時之每日劑量為約40 mg至約70 mg。在一些實施例中，依魯替尼當與CYP3A4抑制劑組合投與時之每日劑量為約40 mg。

CYP3A4抑制劑之任何適合每日劑量預期與本文揭示之組合物、劑型及方法一起使用。CYP3A4抑制劑之每日劑量視多種因素而定，其判斷在熟習此項技術者之技術範圍內。舉例而言，CYP3A4抑制劑之每日劑量視CYP3A4抑制劑之強度而定。弱CYP3A4抑制劑(例如西咪替丁)將需要比中等CYP3A4抑制劑(例如紅黴素、葡萄柚汁、維拉帕米、地爾硫卓)高的每日劑量，且中等CYP3A4抑制劑將需要比強CYP3A4抑制劑(例如茚地那韋、奈非那韋、利托那韋、克拉黴素、依曲康唑、酮康唑、奈法唑酮)高的每日劑量。

例示性CYP3A4抑制劑

在一些實施例中，依魯替尼與以下共投與：抗心律不整藥；抗組織胺；唑類抗真菌劑；苯并二氮呋；鈣離子通道阻斷劑；HIV抗病毒劑；HMG CoA還原酶抑制劑；巨環內酯抗生素；促動力劑；蛋白

酶抑制劑；或其任何組合。

在一些實施例中，依魯替尼與以下共投與：阿普唑侖；胺碘酮；胺氯地平；阿瑞吡坦；阿立哌唑；阿司咪唑；阿托伐他汀；博賽潑維；丁螺環酮；氯黴素；氯芬尼拉明；西咪替丁；環丙沙星；西沙必利；克拉黴素；庫比斯塔(GS-9350)；庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物；環孢靈；地拉韋啉；地西洋→3-OH；二硫代胺基甲酸二乙酯；地爾硫卓；紅黴素；非洛地平；氟康唑；氟伏沙明；孕二烯酮；格列衛；葡萄柚汁；氟哌啶醇；伊馬替尼；茚地那韋；依曲康唑；酮康唑；洛伐他汀；美沙酮；米貝地爾；咪達唑侖；米非司酮；奈法唑酮；奈非那韋；硝苯地平；尼索地平；尼群地平；諾氟沙星；去甲氟西汀；哌迷清；奎寧；奎尼丁→3-OH；利托那韋；沙喹那韋；西地那非；辛伐他汀；楊桃；他克莫司(FK506)；他莫昔芬；特拉匹韋；泰利黴素；曲唑酮；三唑侖；維拉帕米；特拉匹韋；醋竹桃黴素；長春新鹼；伏立康唑；或其任何組合。在一些實施例中，依魯替尼與庫比斯塔(GS-9350)或庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物共投與。在一些實施例中，依魯替尼與酮康唑共投與。在一些實施例中，依魯替尼與利托那韋共投與。

地西洋→3-OH係指3-羥基地西洋且奎尼丁→3-OH係指3-羥基奎尼丁。

任何適合CYP3A4抑制劑預期與本文揭示之組合物、劑型及方法一起使用。CYP3A4抑制劑之選擇視多種因素而定，且CYP3A4抑制劑之選擇在熟習此項技術者之技術範圍內。舉例而言，待考慮之因素包括依魯替尼每日劑量之所要減少、CYP3A4抑制劑之任何額外藥物相互作用及可服用CYP3A4抑制劑之時間長度。在某些情形中，CYP3A4抑制劑為可長期服用(例如長期)之CYP3A4抑制劑。

在某些實施例中，本文揭示提高依魯替尼之C_{max}的方法，包含

共投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。在一些實施例中，依魯替尼之C_{max}比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的C_{max}提高約20×至約40×，或約25×至約35×。在一些實施例中，該方法提高依魯替尼之AUC。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約15×至約35×，或約20×至約30×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約35×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約30×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約25×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約20×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約15×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約10×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約5×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約4×。在一些實施例中，該方法相較於無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的T_{max}或T_{1/2}未顯著影響依魯替尼之T_{max}或T_{1/2}。

在某些實施例中，本文揭示提高依魯替尼之AUC的方法，包含投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約15×至約35×，或約20×至約30×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約35×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制

劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約30×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約25×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約20×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的C_{max}提高約2×至約15×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約10×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約5×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約4×。在一些實施例中，該方法提高依魯替尼之C_{max}。在一些實施例中，依魯替尼之C_{max}比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的C_{max}提高約20×至約40×，或約25×至約35×。在一些實施例中，該方法相較於無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的T_{max}或T_{1/2}未顯著影響依魯替尼之T_{max}或T_{1/2}。

使用方法

B細胞增殖性病症

在一些實施例中為治療有需要之個體中之癌症的方法，包含投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。

在一些實施例中為治療有需要之個體中之癌症的方法，包含投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。在一些實施例中，癌症為B細胞增殖性病症。在一些實施例中，癌症為慢性淋巴細胞白血病(CLL)、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL或非CLL/SLL淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為濾泡性淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、邊緣區淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特高級B細胞淋巴瘤

或結外邊緣區B細胞淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為急性或慢性骨髓性(或骨髓)白血病、骨髓發育不良症候群或急性淋巴母細胞白血病。在一些實施例中，癌症為復發或難治癒瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、復發或難治癒套細胞淋巴瘤、復發或難治癒濾泡性淋巴瘤、復發或難治癒CLL；復發或難治癒SLL；復發或難治癒多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為高風險CLL或高風險SLL。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：抗心律不整藥；抗組織胺；唑類抗真菌劑；苯并二氮呋；鈣離子通道阻斷劑；HIV抗病毒劑；HMG CoA還原酶抑制劑；巨環內酯抗生素；促動力劑；蛋白酶抑制劑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：阿普唑侖；胺碘酮；胺氯地平；阿瑞吡坦；阿立哌唑；阿司咪唑；阿托伐他汀；博賽潑維；丁螺環酮；氯黴素；氯芬尼拉明；西咪替丁；環丙沙星；西沙必利；克拉黴素；庫比斯塔(GS-9350)；庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物；環孢靈；地拉韋啉；地西洋→3-OH；二硫代胺基甲酸二乙酯；地爾硫卓；紅黴素；非洛地平；氟康唑；氟伐沙明；孕二烯酮；格列衛；葡萄柚汁；氟哌啶醇；伊馬替尼；茚地那韋；依曲康唑；酮康唑；洛伐他汀；美沙酮；米貝地爾；咪達唑侖；米非司酮；奈法唑酮；奈非那韋；硝苯地平；尼索地平；尼群地平；諾氟沙星；去甲氟西汀；哌迷清；奎寧；奎尼丁→3-OH；利托那韋；沙喹那韋；西地那非；辛伐他汀；楊桃；他克莫司(FK506)；他莫昔芬；特拉匹韋；泰利黴素；曲唑酮；三唑侖；醋竹桃黴素；維拉帕米；特拉匹韋；長春新鹼；伏立康唑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為庫比斯塔(GS-9350)或庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為酮康唑。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為利托那韋。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40

mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg至約70 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg或約140 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg。在一些實施例中，該方法提高依魯替尼之C_{max}。在一些實施例中，依魯替尼之C_{max}比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的C_{max}提高約20×至約40×，或約25×至約35×。在一些實施例中，該方法提高依魯替尼之AUC。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約15×至約35×，或約20×至約30×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約35×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約30×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約25×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約20×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約15×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約10×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約5×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約4×。在一些實施例中，該方法相較於無

CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的T_{max}或T_{1/2}未顯著影響依魯替尼之T_{max}或T_{1/2}。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑為組合劑型。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑為各別劑型。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑並行投與。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑同時投與、基本上同時投與或在同一治療方案內投與。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑依序投與。在一些實施例中，該等方法進一步包含共投與瘤可寧、異環磷醯胺、小紅莓、美沙拉秦、沙利竇邁、來那度胺、西羅莫司、依維莫司、氟達拉賓、福他替尼、太平洋紫杉醇、多西他賽、奧法木單抗、利妥昔單抗、地塞米松、強的松、CAL-101、替伊莫單抗、托西莫單抗、硼替佐米、噴司他丁、內皮抑制素或其組合。在一些實施例中，該等方法進一步包含共投與環磷醯胺、羥基道諾黴素、長春新鹼及強的松，及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，該等方法進一步包含共投與苯達莫司汀及利妥昔單抗。在一些實施例中，該等方法進一步包含共投與氟達拉賓、環磷醯胺及利妥昔單抗。在一些實施例中，該等方法進一步包含共投與環磷醯胺、長春新鹼及強的松，及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，該等方法進一步包含共投與依託泊苷、小紅莓、長春新鹼、環磷醯胺、潑尼龍，及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，該等方法進一步包含共投與地塞米松及來那度胺。在一些實施例中，依魯替尼為非晶形或結晶。

B細胞增殖性病徵(BCPD)為血液贅瘤且尤其涵蓋非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、多發性骨髓瘤及白血病。BCPD可起源在淋巴組織(如淋巴瘤情形中)或骨髓(如白血病及骨髓瘤情形中)，且其均與淋巴細胞或白血球的失控生長有關。存在許多BCPD亞型，例如慢性淋巴細胞白血病(CLL)及非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。BCPD之疾病病程及治療視BCPD亞型而定；然而，即使在各亞型內，臨床呈

現、形態外觀及對療法之反應亦具有差異性。

惡性淋巴瘤為主要位於淋巴組織內之細胞的致瘤性轉型。兩群惡性淋巴瘤為霍奇金氏淋巴瘤及非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。兩種類型之淋巴瘤均會滲透網狀內皮組織。然而，其在贅生性細胞起源、疾病部位、全身症狀之存在及對治療之反應方面不同(Freedman等人, 「Non-Hodgkin's Lymphomas」 第134章, Cancer Medicine, (an approved publication of the American Cancer Society, B.C. Decker Inc., Hamilton, Ontario, 2003)。

非霍奇金氏淋巴瘤

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中非霍奇金氏淋巴瘤之方法，包含：投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中非霍奇金氏淋巴瘤之方法，包含：投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。

在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中復發或難治癒非霍奇金氏淋巴瘤之方法，包含：向該投與投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。在一些實施例中，非霍奇金氏淋巴瘤為復發或難治癒瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、復發或難治癒套細胞淋巴瘤或復發或難治癒濾泡性淋巴瘤。

在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中復發或難治癒非霍奇金氏淋巴瘤之方法，包含：向該個體投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。在一些實施例中，非霍奇金氏淋巴瘤為復發或難治癒瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、復發或難治癒套細胞淋巴瘤或復發或難治癒濾泡性淋巴瘤。

非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)為主要B細胞起源之不同惡性疾病組。NHL可在淋巴系統相關之任何器官(諸如脾臟、淋巴結或扁桃體)中形成且在可任何年齡發生。NHL通常特點在於淋巴結增大、發燒及體重

減輕。NHL分類為B細胞或T細胞NHL。與骨髓或幹細胞移植後之淋巴增生性病變有關的淋巴瘤一般為B細胞NHL。在 Working Formulation classification 流程中，NHL已根據其自然史分為低級、中級及高級範疇(參見「The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project,」 Cancer 49(1982):2112-2135)。低級淋巴瘤進展緩慢，中位存活5至10年(Horning及Rosenberg (1984) N. Engl. J. Med. 311:1471-1475)。儘管化學療法可引起多數進展緩慢之淋巴瘤緩解，但極少治癒且多數患者最終復發，需要進一步治療。中級及高級淋巴瘤為較具侵襲性之腫瘤，但其在化學療法下具有較大治癒機會。然而，大部分此等患者將復發且需要進一步治療。

B細胞NHL之非限制性清單包括伯基特氏淋巴瘤(例如地方性伯基特氏淋巴瘤及偶發性伯基特氏淋巴瘤)、皮膚B細胞淋巴瘤、皮膚邊緣區淋巴瘤(MZL)、彌漫性大細胞淋巴瘤(DLBCL)、彌漫性混合小細胞及大細胞淋巴瘤、彌漫性小裂細胞、彌漫性小淋巴細胞性淋巴瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、濾泡性小裂細胞(1級)、濾泡性混合小裂細胞及大細胞(2級)、濾泡性大細胞(3級)、血管內大B細胞淋巴瘤、血管內淋巴瘤病、大細胞成免疫細胞淋巴瘤、大細胞淋巴瘤(LCL)、淋巴母細胞淋巴瘤、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤(MCL)、成免疫細胞大細胞淋巴瘤、前驅B淋巴母細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞白血病(CLL)/小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、結外邊緣區B細胞淋巴瘤-黏膜-相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、縱隔大B細胞淋巴瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、脾邊緣區B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、毛細胞白血病、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症及原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤。額外非霍奇金氏淋巴瘤涵蓋於本發明範疇內且為一般技術者顯而易知。

DLBCL

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中DLCBL之方法，包含：投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。

在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中DLCBL之方法，包含：投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。

如本文所用，術語「瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)」係指具有瀰漫性生長模式及高-中等增殖指數之生發中心B淋巴細胞之贅瘤。DLBCL代表約30%全部淋巴瘤且可存在若干形態變異體，包括中心母細胞、成免疫細胞、T細胞/組織細胞增濃、未分化及漿母細胞亞型。遺傳測試已顯示存在不同DLBCL亞型。此等亞型看似具有不同形勢(預測)及對治療之回應。DLBCL可影響任何年齡群，但主要在老年人(平均年齡為60歲中期)中出現。

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中瀰漫性大B細胞淋巴瘤、活化B細胞樣亞型(ABC-DLBCL)之方法，包含：向該個體投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。認為瀰漫性大B細胞淋巴瘤之ABC亞型(ABC-DLBCL)由細胞質分化期間停滯之生發中心後B細胞產生。DLBCL之ABC亞型(ABC-DLBCL)佔約30%全部DLBCL診斷。認為ABC-DLBCL為最不可治癒之DLBCL分子亞型，且因此診斷出ABC-DLBCL之患者相較於患有其他類型DLCBL之個體通常呈現顯著降低之存活率。ABC-DLBCL最通常與解除生發中心主要調節因子BCL6管制之染色體移位及不活化PRDM1基因之突變相關，PRDM1基因編碼漿細胞分化所需之轉錄抑制因子。

ABC-DLBCL之病原中的特定相關信號傳導路徑為核因子(NF)- κ B轉錄複合物介導之路徑。NF- κ B家族包含5個成員(p50、p52、p65、c-rel及RelB)，其形成均二聚體及雜二聚體且用作介導增殖、細胞凋亡、發炎及免疫反應中之多者的轉錄因子且對正常B細胞發育及存活至關重要。真核細胞廣泛使用NF- κ B作為控制細胞增殖及細胞存活之

基因的調節因子。因此，許多不同類型之人類腫瘤具有誤調之NF- κ B：亦即NF- κ B被組成性活化。活性NF- κ B打開保持細胞增殖且保護細胞免於使其經細胞凋亡死亡之條件的基因表現。

ABC DLBCL對NF- κ B之依賴性視由CARD11、BCL10及MALT1構成之I κ B激酶(CBM複合物)上游的信號傳導路徑而定。CBM路徑之干擾壓制ABC DLBCL細胞中之NF- κ B信號傳導且誘導細胞凋亡。NF- κ B路徑之組成性活性的分子基礎為目前研究之目標，但ABC DLBCL之基因組的一些體細胞改變明確調用此路徑。舉例而言，DLBCL中CARD11之捲曲螺旋結構域的體細胞突變使此信號傳導支架蛋白能夠自發使與MALT1及BCL10之蛋白質-蛋白質相互作用成核，引起IKK活性及NF- κ B活化。B細胞受體信號傳導路徑之組成性活性已牽涉於野生型CARD11對ABC DLBCL中NF- κ B之活化，且此與B細胞受體子單元CD79A及CD79B之細胞質尾內的突變有關。信號傳導適配因子MYD88中之致癌活化突變活化NF- κ B且與B細胞受體信號傳導起協同作用支持ABC DLBCL細胞之存活。此外，NF- κ B路徑之負調節因子A20中的不活化突變幾乎獨佔地在ABC DLBCL中發生。

實際上，最近已在50%以上ABC-DLBCL患者中識別出影響NF- κ B信號傳導路徑之多個組分的遺傳改變，其中此等病灶促進組成性NF- κ B活化，藉此造成淋巴瘤生長。此等包括CARD11之突變(約10%該等情形)，CARD11為與MALT1及BCL10一起形成BCR信號小體的淋巴細胞特異性細胞質支架蛋白，其將來自抗原受體之信號轉播至NF- κ B活化之下游介體。甚至較大比例之情形(約30%)攜帶不活化負NF- κ B調節因子A20之雙等位基因病灶。此外，在ABC-DLBCL腫瘤樣品中已觀測到NF- κ B目標基因之高程度表現。參見例如U. Klein等人, (2008), *Nature Reviews Immunology* 8:22-23；R.E. Davis等人, (2001), *Journal of Experimental Medicine* 194:1861-1874；G. Lentz等人,

(2008), *Science* 319:1676-1679 ; M. Compagno等人, (2009), *Nature* 459:712-721 ; 及L. Srinivasan等人, (2009), *Cell* 139:573-586)。

ABC亞型之DLBCL細胞(諸如OCI-Ly10)具有慢性活性BCR信號傳導且對本文所述之Btk抑制劑極敏感。本文所述之不可逆Btk抑制劑有效地且不可逆地抑制OCI-Ly10生長(EC_{50} 連續暴露 = 10 nM, EC_{50} 1小時脈衝 = 50 nM)。此外, 在OCI-Ly10中觀測到細胞凋亡之誘導(如卡斯蛋白酶(caspase)活化、Annexin-V流動式細胞測量術所示)及亞G0分數增加。敏感性細胞及耐藥性細胞皆以類似程度表現Btk, 且如使用螢光標記之親和力探針所示, 兩者中之Btk的活性部位被抑制劑完全佔據。OCI-Ly10細胞顯示對NF- κ B具有長期活性BCR信號傳導, 此由本文所述之Btk抑制劑以劑量依賴性方式抑制。Btk抑制劑在本文所研究之細胞株中之活性亦藉由以下表徵: 比較信號轉導概況(Btk、PLC γ 、ERK、NF- κ B、AKT)、細胞激素分泌概況及mRNA表現概況(皆具有及不具有BCR刺激), 及產生識別對Btk抑制劑治療最敏感之患者群體的臨床生物標誌物的此等概況中觀測到的顯著差異。參見美國專利第7,711,492號及Staudt等人, *Nature*, 第463卷, 2010年1月7日, 第88頁-第92頁, 其內容以全文引用的方式併入本文中。

濾泡性淋巴瘤

在某些實施例中, 本文揭示治療有需要之個體中濾泡性淋巴瘤之方法, 包含: 投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。

在某些實施例中, 本文進一步揭示治療有需要之個體中濾泡性淋巴瘤之方法, 包含: 投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。

如本文所用, 術語「濾泡性淋巴瘤」係指淋巴瘤性細胞叢集於節結或濾泡中的若干類型之非霍奇金氏淋巴瘤中之任一者。使用術語濾泡性是因為細胞傾向於在淋巴結中以圓形或結節模式生長。患有此等淋巴瘤之人的平均年齡為約60歲。

CLL/SLL

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中CLL或SLL之方法，包含：投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。

在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中CLL或SLL之方法，包含：投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。

通常認為慢性淋巴細胞白血病及小淋巴細胞性淋巴瘤(CLl/SLL)是具有略微不同表現之相同疾病。癌細胞在何處聚集決定其稱為CLL或SLL。當癌細胞主要存在於淋巴結(淋巴系統(身體中存在的主要為微血管之系統)之利馬豆(lima bean)形結構)中時，稱為SLL。SLL佔全部淋巴瘤的約5%至10%。當多數癌細胞在血流及骨髓中時，稱為CLL。

CLL及SLL皆為緩慢生長疾病，但CLL更常見且傾向於生長得更慢。CLL及SLL用相同方式治療。一般不認為其會被標準治療治癒，但視疾病之階段及生長速率而定，多數患者存活超過10年。隨時間流逝，此等緩慢生長之淋巴瘤偶爾會轉型成更具侵襲性類型之淋巴瘤。

慢性淋巴性白血病(CLl)為最常見類型之白血病。據估算，美國有100,760個人罹患CLL或從CLL緩解。多數(>75%)新診斷出CLL的超過50歲。當前CLL治療致力於控制疾病及其症狀而非澈底治癒。CLL藉由化學療法、放射療法、生物療法或骨髓移植治療。症狀有時手術(脾切除術移除腫大脾臟)治療或藉由放射療法(「廣泛切除」腫脹淋巴結)治療。儘管CLL在多數情況下進展緩慢，但一般認為其不可治癒。某些CLL分類為高風險。如本文所用，「高風險CLL」意謂特徵為以下中至少一者的CLL：1) 17p13-；2) 11q22-；3)未突變IgVH以及ZAP-70+及/或CD38+；或4)第12對染色體三體症。

通常當患者之臨床症狀或血球計數表明疾病已進展至可能影響患者生活品質之程度時投與CLL治療。

小淋巴細胞白血病(SLL)與上文所述之CLL極類似，且亦為B細胞癌。在SLL中，異常淋巴細胞主要影響淋巴結。然而，在CLL中，異常細胞主要影響血液及骨髓。在兩種情況中皆可能影響脾臟。SLL佔全部非霍奇金氏淋巴瘤情形的約1/25。其可在成年早期至老年的任何時間發生，但在50歲以下罕見。認為SLL是進展緩慢之淋巴瘤。此意謂疾病進展極緩慢，且患者傾向於在診斷後活許多年。然而，多數患者診斷出晚期疾病，且儘管SLL對多種化學療法藥物反應良好，但一般認為不可治癒。儘管一些癌症傾向於在一種性別中比另一性別中更常發生，但SLL引起之情形及死亡在男性與女性之間平均分配。診斷的平均年齡為60歲。

儘管SLL進展緩慢，但其持續進展。此疾病之一般模式為對放射療法及/或化學療法具有高反應率且具有疾病緩解期之疾病。此後數月或數年不可避免的復發。重新治療再次導致反應，但疾病將再次復發。此意謂儘管SLL之短期預後相當良好，但隨時間流逝，許多患者形成重複患病之致命併發症。考慮到個體通常診斷出CLL及SLL之年齡，此項技術中需要副作用最小且不會妨礙患者生活品質的簡單且有效疾病治療。本發明滿足此項技術中之長期需要。

套細胞淋巴瘤

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中套細胞淋巴瘤之方法，包含：投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。

在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中套細胞淋巴瘤之方法，包含：投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。

如本文所用，術語「套細胞淋巴瘤」係指由於正常生發中心濾泡周圍之套區內的CD5正抗原幼稚生發中心前B細胞的B細胞淋巴瘤亞型。由於DNA中之t(11;14)染色體移位，因此MCL細胞一般過度表現細胞週期素D1。更特定言之，移位在t(11;14)(q13;q32)處。僅約5%

淋巴瘤具有此類型。細胞尺寸為小至中等。更通常影響男性。患者之平均年齡為60歲早期。淋巴瘤在診斷時一般廣泛分佈，涉及淋巴結、骨髓及通常脾臟。套細胞淋巴瘤並非極快速生長淋巴瘤，但難治療。

邊緣區B細胞淋巴瘤

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中邊緣區B細胞淋巴瘤之方法，包含：投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。

在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中邊緣區B細胞淋巴瘤之方法，包含：投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。

如本文所用，術語「邊緣區B細胞淋巴瘤」係指涉及邊緣區(濾泡套區外的片狀區域)中之淋巴組織的相關B細胞贅瘤之群。邊緣區淋巴瘤佔淋巴瘤之約5%至10%。此等淋巴瘤中之細胞在顯微鏡下看起來很小。存在3種主要類型之邊緣區淋巴瘤，包括結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤及脾邊緣區淋巴瘤。

MALT

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中MALT之方法，包含：投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。

在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中MALT之方法，包含：投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。

如本文所用，術語「黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤」係指邊緣區淋巴瘤之結外操作。多數MALT淋巴瘤為低級的，但少數最初顯示為中等級別非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)或從低級形式演化。多數MALT淋巴瘤存在於胃部，且約70%胃MALT淋巴瘤與幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)感染有關。已識別出若干細胞發生異常，多數通常為第3對染色體三體症或t(11;18)。許多此等其他MALT淋巴瘤亦與細菌或病毒感染關聯。患有MALT淋巴瘤之患者的平均年齡為約60歲。

結邊緣區B細胞淋巴瘤

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中結邊緣區B細胞淋巴瘤之方法，包含：投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。

在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中結邊緣區B細胞淋巴瘤之方法，包含：投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。

術語「結邊緣區B細胞淋巴瘤」係指多數在淋巴結中發現之惰性B細胞淋巴瘤。該疾病罕見且僅佔全部非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)的1%。其通常在老年患者中診斷，女性比男性易感。該疾病分類為邊緣區淋巴瘤，因為突變發生於B細胞之邊緣區。由於其限制於淋巴結中，因此此疾病亦分類為結邊緣區B細胞淋巴瘤。

脾邊緣區 B細胞淋巴瘤

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中脾邊緣區B細胞淋巴瘤之方法，包含：投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。

在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中脾邊緣區B細胞淋巴瘤之方法，包含：投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。

術語「脾邊緣區B細胞淋巴瘤」係指併入世界衛生組織分類(World Health Organization classification)中之特異性低級小B細胞淋巴瘤。特異性特徵為脾腫大，具有絨毛形態之中等淋巴球增多症，涉及多個器官(尤其骨髓)之竇樣腔內模式及進展相對緩慢之過程。少數患者中觀測到母細胞形式增加及侵襲行為之腫瘤進展。分子及細胞發生研究已顯示不同結果，此可能由於缺乏標準化診斷準則。

伯基特淋巴瘤

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中伯基特淋巴瘤之方法，包含：投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。

在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中伯基特淋巴瘤之方法，包含：投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。

術語「伯基特淋巴瘤」係指通常影響兒童之非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)類型。此為高度侵襲型B細胞淋巴瘤，通常在身體部分開始且涉及身體部分而非淋巴結。儘管伯基特氏淋巴瘤有快速生長之特性，但其通常可用現代強化療法治癒。存在兩種廣泛類型之伯基特氏淋巴瘤 - 偶發性及地方性變種：

地方性伯基特氏淋巴瘤：該疾病相較於成人更多的涉及兒童，且在95%病例中與埃巴氏病毒(Epstein Barr Virus, EBV)感染有關。其主要發生於赤道非洲，當地所有兒童癌症中約一半是伯基特氏淋巴瘤。其特徵為有很大機會涉及顎骨，此為偶發性伯基特氏淋巴瘤中罕見之相當顯著之特徵。其通常亦涉及腹部。

偶發性伯基特氏淋巴瘤：影響世界其餘地方(包括歐洲及美洲)之伯基特氏淋巴瘤類型為偶發型。同樣，其主要為兒童之疾病。儘管1/5患者中存在EBV感染的直接證據，但與埃巴氏病毒(EBV)之關聯不如地方性變種強。不僅僅涉及淋巴結，超過90%兒童的腹部受到顯著影響。骨髓受累比偶發性變種中更常見。

瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症之方法，包含：投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。

在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症之方法，包含：投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。

術語「瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症」亦稱為淋巴漿細胞淋巴瘤，其為涉及稱為淋巴細胞之白血球之亞型的癌症。其特徵為最終分

化之B淋巴細胞的不受控純系增殖。其特徵亦為淋巴瘤細胞產生稱為免疫球蛋白M (IgM)之抗體。IgM抗體在血液中大量循環，且使血液之液體部分增稠，像糖漿一樣。此可導致到達許多器官之血流減少，可引起視力問題(因為眼睛後部血管中循環不良)及由於腦內血流不良引起的神經問題(諸如頭疼、頭暈及昏憤)。其他症狀可包括感覺疲勞及虛弱，及容易出血之趨勢。潛在病原學並未充分瞭解，但已識別出許多風險因素，包括第6對染色體上的基因座6p21.3。在具有自體抗體之自體免疫疾病個人史及尤其與肝炎、人類免疫缺乏病毒及立克次體症(rickettsiosis)相關之高風險的患者中形成WM的風險提高2至3倍。

多發性骨髓瘤

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中骨髓瘤之方法，包含：投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。

在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中骨髓瘤之方法，包含：投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。

多發性骨髓瘤亦稱為MM、骨髓瘤、漿細胞骨髓瘤或卡勒氏疾病(Kahler's disease) (根據圖卡勒(Otto Kahler))，其為稱為漿細胞至白血球的癌症。一種類型之B細胞(漿細胞)為負責在人類及其他脊椎動物中產生抗體之免疫系統的重要部。其在骨髓中產生且經淋巴系統運輸。

白血病

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中白血病之方法，包含：投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。

在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中白血病之方法，包含：投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。

白血病為血液或骨髓之癌症，其特徵為血細胞，一般淋巴細胞

(白血球)異常增加。白血病為涵蓋一系列疾病之廣泛術語。第一區分為其急性及慢性形式：(i)急性白血病特徵為不成熟血細胞快速增加。此擁擠現象使骨髓不能產生健康血細胞。因為惡性細胞之快速進展及積聚，其接著溢出至血流中且傳播至社體之其他器官，所以急性白血病需要直接治療。白血病之急性形式為最常見形式之兒童白血病；(ii)慢性白血病特徵為相對成熟(但仍異常)白血球過量積累。通常耗費數月或數年進展，細胞產生速率比正常細胞快得多，導致血液中有許多異常白血球。慢性白血病在老年人中最常見，但理論上可能在任何年齡群發生。此外，疾病根據影響哪一種血細胞細分。此區分漿白血病分為淋巴母細胞或淋巴細胞白血病及骨髓或骨髓性白血病：(i)淋巴母細胞或淋巴細胞白血病，癌變發生於一種通常繼續形成淋巴細胞的骨髓細胞中，其為避免感染之免疫系統細胞；(ii)骨髓或骨髓性白血病，癌變發生於一種通常繼續形成紅血球、一些其他類型之白血球及血小板之骨髓細胞中。

在此等主要類別中，存在若干子類別，包括(但不限於)急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)及毛細胞白血病(HCL)。

已知上述病況中每一者之症狀、診斷測試及預後測試。參看例如 *Harrison's Principles of Internal Medicine*®, 第16版, 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey等人, (2006), *Cytojournal* 3(24), 及「Revised European American Lymphoma」(REAL) classification system (參看例如National Cancer Institute維護之網站)。

許多動物模型適用於建立不可逆Btk抑制劑化合物(諸如依魯替尼)用於治療任何上述疾病的一系列治療有效劑量。

在治療過程中，可使依魯替尼對任一種上述疾病之治療功效最佳化。舉例而言，治療之個體可能經歷診斷評估以關聯疾病症狀或病

理學緩解與投與既定劑量依魯替尼實現之活體內Btk活性之抑制。此項技術中已知之細胞分析可用於測定有或無不可逆Btk抑制劑存在下Btk之活體內活性。舉例而言，因為活化Btk在酪胺酸223 (Y223)及酪胺酸551 (Y551)處磷酸化，所以P-Y223或P-Y551-正細胞之磷酸特異性免疫細胞化學染色可用於偵測或定量Btk於細胞群體中之活化(例如藉由染色細胞對於未染色細胞之FACS分析)。參見例如Nisitani等人, (1999), *Proc. Natl. Acad. Sci, USA* 96:2221-2226。因此，向個體投與之Btk抑制劑化合物之量可根據需要增加或減少，從而維持Btk抑制程度對於治療個體疾病狀態最佳。

依魯替尼能不可逆抑制Btk且可用於治療罹患布魯頓氏酪胺酸激酶依賴性或布魯頓氏酪胺酸激酶介導病狀或疾病(包括(但不限於)癌症、自體免疫疾病及其他發炎疾病)之哺乳動物。依魯替尼已顯示功效為本文所述之多種疾病及病狀。

在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑用於製造用以治療上述病狀(例如自體免疫疾病、發炎疾病、過敏病症、B細胞增殖病症或血栓栓塞病症)中任一者之藥物。

其他用途

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中自體免疫病症之方法，包含投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中自體免疫病症之方法，包含投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。在一些實施例中，自體免疫病症為類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、史蒂爾氏病(Still's disease)、青少年關節炎、狼瘡症、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奧德氏甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)、葛瑞夫茲氏病(Graves' disease)、休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、多發性硬化症、格－巴二氏徵候群(Guillain-

Barré syndrome)、急性播散性腦脊髓炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、斜視眼陣攣-肌陣攣症候群(opsoclonus-myoclonus syndrome)、僵直性脊椎炎(ankylosing spondylitis)、抗磷脂抗體症候群、再生不能性貧血、自體免疫性肝炎、乳糜泄、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、雷德氏症候群(Reiter's syndrome)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顱動脈炎、溫抗體型自體免疫性溶血性貧血、韋格納肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、牛皮癬、全身脫毛、白塞氏病(Behçet's disease)、慢性疲勞、自主神經障礙、子宮內膜異位症、間質性膀胱炎(interstitial cystitis)、神經性肌強直、硬皮病、外陰痛或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：抗心律不整藥；抗組織胺；唑類抗真菌劑；苯并二氮呋；鈣離子通道阻斷劑；HIV抗病毒劑；HMG CoA還原酶抑制劑；巨環內酯抗生素；促動力劑；蛋白酶抑制劑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：阿普唑侖；胺碘酮；胺氯地平；阿瑞吡坦；阿立哌唑；阿司咪唑；阿托伐他汀；博賽潑維；丁螺環酮；氯黴素；氯芬尼拉明；西咪替丁；環丙沙星；西沙必利；克拉黴素；庫比斯塔(GS-9350)；庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物；環孢靈；地拉韋啉；地西洋→3-OH；二硫代胺基甲酸二乙酯；地爾硫卓；紅黴素；非洛地平；氟康唑；氟伏沙明；孕二烯酮；格列衛；葡萄柚汁；氟哌啶醇；伊馬替尼；茚地那韋；依曲康唑；酮康唑；洛伐他汀；美沙酮；米貝地爾；咪達唑侖；米非司酮；奈法唑酮；奈非那韋；硝苯地平；尼索地平；尼群地平；諾氟沙星；去甲氟西汀；哌迷清；奎寧；奎尼丁→3-OH；利托那韋；沙喹那韋；西地那非；辛伐他汀；楊桃；他克莫司(FK506)；他莫昔芬；特拉匹韋；泰利黴素；曲唑酮；三唑侖；醋竹桃黴素；維拉帕米；特拉匹韋；長春新鹼；伏立康唑；或其任何類似

物；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為庫比斯塔(GS-9350)或庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為酮康唑。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為利托那韋。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg至約70 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg或約140 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg。在一些實施例中，該方法提高依魯替尼之C_{max}。在一些實施例中，依魯替尼之C_{max}比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的C_{max}提高約20×至約40×，或約25×至約35×。在一些實施例中，該方法提高依魯替尼之AUC。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約15×至約35×，或約20×至約30×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約35×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的C_{max}提高約2×至約30×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約25×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約20×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約15×。在一些實施例中，該方法使依魯替

尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約10×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約5×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約4×。在一些實施例中，該方法相較於無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的T_{max}或T_{1/2}未顯著影響依魯替尼之T_{max}或T_{1/2}。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑為組合劑型。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑為各別劑型。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑並行投與。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑同時投與、基本上同時投與或在同一治療方案內投與。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑依序投與。在一些實施例中，依魯替尼為非晶形或結晶。

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中異種免疫病症之方法，包含投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中異種免疫病症之方法，包含投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。在一些實施例中，異種免疫病症為移植物抗宿主疾病、移植、輸血、全身性過敏反應、過敏症(例如對植物花粉、乳膠、藥物、食物、殺蟲劑、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂等過敏)、I型過敏、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：抗心律不整藥；抗組織胺；唑類抗真菌劑；苯并二氮呋；鈣離子通道阻斷劑；HIV抗病毒劑；HMG CoA還原酶抑制劑；巨環內酯抗生素；促動力劑；蛋白酶抑制劑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：阿普唑侖；胺碘酮；胺氯地平；阿瑞吡坦；阿立哌唑；阿司咪唑；阿托伐他汀；博賽潑維；丁螺環酮；氯黴素；氯芬尼拉明；西咪替丁；環丙沙星；西沙必利；克拉黴素；庫比斯塔(GS-9350)；

庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物；環孢靈；地拉韋啉；地西洋→3-OH；二硫代胺基甲酸二乙酯；地爾硫卓；紅黴素；非洛地平；氟康唑；氟伏沙明；孕二烯酮；格列衛；葡萄柚汁；氟哌啶醇；伊馬替尼；茚地那韋；依曲康唑；酮康唑；洛伐他汀；美沙酮；米貝地爾；咪達唑侖；米非司酮；奈法唑酮；奈非那韋；硝苯地平；尼索地平；尼群地平；諾氟沙星；去甲氟西汀；哌迷清；奎寧；奎尼丁→3-OH；利托那韋；沙喹那韋；西地那非；辛伐他汀；楊桃；他克莫司(FK506)；他莫昔芬；特拉匹韋；泰利黴素；曲唑酮；三唑侖；醋竹桃黴素；維拉帕米；特拉匹韋；長春新鹼；伏立康唑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為庫比斯塔(GS-9350)或庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為酮康唑。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為利托那韋。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg至約70 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg或約140 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg。在一些實施例中，該方法提高依魯替尼之C_{max}。在一些實施例中，依魯替尼之C_{max}比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的C_{max}提高約20×至約40×，或約25×至約35×。在一些實施例中，該方法提高依魯替尼之AUC。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約15×至約35×，或約20×至約30×。

在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約35×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約30×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約25×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約20×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約15×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約10×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約5×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約4×。在一些實施例中，該方法相較於無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的T_{max}或T_{1/2}未顯著影響依魯替尼之T_{max}或T_{1/2}。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑為組合劑型。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑為各別劑型。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑並行投與。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑同時投與、基本上同時投與或在同一治療方案內投與。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑依序投與。在一些實施例中，該等方法進一步包含共投與地塞米松及來那度胺。在一些實施例中，依魯替尼為非晶形或結晶。

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中發炎病症之方法，包含投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中發炎病症之方法，包含投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。在一些實施例中，發炎病症為哮喘、

發炎性腸病、闌尾炎、睪炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮膚炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髕炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、侷限性肺炎、肺炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、竇炎、口炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃體炎、葡萄膜炎、陰道炎、血管炎、外陰炎或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：抗心律不整藥；抗組織胺；唑類抗真菌劑；苯并二氮呋；鈣離子通道阻斷劑；HIV抗病毒劑；HMG CoA還原酶抑制劑；巨環內酯抗生素；促動力劑；蛋白酶抑制劑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：阿普唑侖；胺碘酮；胺氯地平；阿瑞吡坦；阿立哌唑；阿司咪唑；阿托伐他汀；博賽潑維；丁螺環酮；氯黴素；氯芬尼拉明；西咪替丁；環丙沙星；西沙必利；克拉黴素；庫比斯塔(GS-9350)；庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物；環孢靈；地拉韋啉；地西洋→3-OH；二硫代胺基甲酸二乙酯；地爾硫卓；紅黴素；非洛地平；氟康唑；氟伏沙明；孕二烯酮；格列衛；葡萄柚汁；氟哌啶醇；伊馬替尼；茚地那韋；依曲康唑；酮康唑；洛伐他汀；美沙酮；米貝地爾；咪達唑侖；米非司酮；奈法唑酮；奈非那韋；硝苯地平；尼索地平；尼群地平；諾氟沙星；去甲氟西汀；哌迷清；奎寧；奎尼丁→3-OH；利托那韋；沙喹那韋；西地那非；辛伐他汀；楊桃；他克莫司(FK506)；他莫昔芬；特拉匹韋；泰利黴素；曲唑酮；三唑侖；醋竹桃黴素；維拉帕米；特拉匹韋；長春新鹼；伏立康唑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為庫比斯塔(GS-9350)或庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物。在一些

實施例中，CYP3A4抑制劑為酮康唑。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為利托那韋。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg至約70 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg或約140 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg。在一些實施例中，該方法提高依魯替尼之C_{max}。在一些實施例中，依魯替尼之C_{max}比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的C_{max}提高約20×至約40×，或約25×至約35×。在一些實施例中，該方法提高依魯替尼之AUC。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約15×至約35×，或約20×至約30×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約35×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約30×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約25×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約20×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約15×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約10×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制

劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約5×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約4×。在一些實施例中，該方法相較於無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的T_{max}或T_{1/2}未顯著影響依魯替尼之T_{max}或T_{1/2}。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑為組合劑型。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑為各別劑型。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑並行投與。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑同時投與、基本上同時投與或在同一治療方案內投與。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑依序投與。在一些實施例中，依魯替尼為非晶形或結晶。

在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中血栓栓塞病症之方法，包含投與Btk抑制劑與CYP3A4抑制劑之組合。在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中血栓栓塞病症之方法，包含投與依魯替尼與CYP3A4抑制劑之組合。在一些實施例中，血栓栓塞病症為心肌梗塞、心絞痛(包括不穩定型心絞痛)、血管成形術或主動脈冠狀動脈繞通後再梗塞或再狹窄、中風、暫時性缺血、外周動脈阻塞性病症、肺栓塞及深靜脈血栓形成。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：抗心律不整藥；抗組織胺；唑類抗真菌劑；苯并二氮呋；鈣離子通道阻斷劑；HIV抗病毒劑；HMG CoA還原酶抑制劑；巨環內酯；抗生素；促動力劑；蛋白酶抑制劑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：阿普唑侖；胺碘酮；胺氯地平；阿瑞吡坦；阿立哌唑；阿司咪唑；阿托伐他汀；博賽潑維；丁螺環酮；氯黴素；氯芬尼拉明；西咪替丁；環丙沙星；西沙必利；克拉黴素；庫比斯塔(GS-9350)；庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物；環孢靈；地拉韋啉；地西洋→3-OH；二硫代胺基甲酸二乙酯；地爾硫卓；紅黴素；非洛地平；氟康唑；氟伏沙明；孕二烯酮；格列衛；葡萄柚汁；氟哌

啉醇；伊馬替尼；茚地那韋；依曲康唑；酮康唑；洛伐他汀；美沙酮；米貝地爾；咪達唑侖；米非司酮；奈法唑酮；奈非那韋；硝苯地平；尼索地平；尼群地平；諾氟沙星；去甲氟西汀；哌迷清；奎寧；奎尼丁→3-OH；利托那韋；沙喹那韋；西地那非；辛伐他汀；楊桃；他克莫司(FK506)；他莫昔芬；特拉匹韋；泰利黴素；曲唑酮；三唑侖；醋竹桃黴素；維拉帕米；特拉匹韋；長春新鹼；伏立康唑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為庫比斯塔(GS-9350)或庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為酮康唑。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為利托那韋。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg至約70 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg或約140 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg。在一些實施例中，該方法提高依魯替尼之C_{max}。在一些實施例中，依魯替尼之C_{max}比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的C_{max}提高約20×至約40×，或約25×至約35×。在一些實施例中，該方法提高依魯替尼之AUC。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約15×至約35×，或約20×至約30×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約35×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依

魯替尼的AUC提高約2×至約30×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約25×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約20×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約15×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約10×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約5×。在一些實施例中，該方法使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約4×。在一些實施例中，該方法相較於無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的T_{max}或T_{1/2}未顯著影響依魯替尼之T_{max}或T_{1/2}。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑為組合劑型。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑為各別劑型。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑並行投與。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑同時投與、基本上同時投與或在同一治療方案內投與。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑依序投與。在一些實施例中，依魯替尼為非晶形或結晶。

額外組合療法

在某些實施例中，宜投與Btk抑制劑及CYP3A4抑制劑與額外治療劑之組合。在某些實施例中，宜投與依魯替尼及CYP3A4抑制劑與額外治療劑之組合。額外治療劑針對其對所治療病況之特定實用性選擇。一般而言，額外治療劑無需與依魯替尼及/或CYP3A4抑制劑在同一醫藥組合物中、同時或經相同途徑投與。在一個實施例中，根據確定方案進行初始投與，接著基於所觀測結果、劑量、投與模式及投與時間進一步修正。

在一些實施例中，視疾病、病症或病況之種類、患者情況、及所用化合物之實際選擇而定，額外治療劑可並行(例如同時、基本上同時或在同一治療方案內)或依序投與。在某些實施例中，投與順序、及各治療劑在治療方案期間之重複投與次數是基於所治療疾病及患者情況之評價。

額外治療劑之劑量視額外治療劑、所治療疾病或病況等變化。

在某些實施例中，本文揭示治療有需要個體中自體免疫病症、異種免疫病症、發炎病症及/或癌症之方法，包含向該個體投與Btk抑制劑、CYP3A4抑制劑及額外治療劑。在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中自體免疫病症之方法，包含向該個體投與Btk抑制劑、CYP3A4抑制劑及額外治療劑。在某些實施例中，本文亦揭示治療有需要之個體中異種免疫病症之方法，包含向該個體投與Btk抑制劑、CYP3A4抑制劑及額外治療劑。在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中發炎病症之方法，包含向該個體投與Btk抑制劑、CYP3A4抑制劑及額外治療劑。在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中癌症之方法，包含向該個體投與Btk抑制劑、CYP3A4抑制劑及額外治療劑。

在某些實施例中，本文揭示治療有需要個體中自體免疫病症、異種免疫病症、發炎病症及/或癌症之方法，包含向該個體投與依魯替尼、CYP3A4抑制劑及額外治療劑。在某些實施例中，本文進一步揭示治療有需要之個體中自體免疫病症之方法，包含向該個體投與依魯替尼、CYP3A4抑制劑及額外治療劑。在某些實施例中，本文亦揭示治療有需要之個體中異種免疫病症之方法，包含向該個體投與依魯替尼、CYP3A4抑制劑及額外治療劑。在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體中發炎病症之方法，包含向該個體投與依魯替尼、CYP3A4抑制劑及額外治療劑。在某些實施例中，本文進一步揭示治

療有需要之個體中癌症之方法，包含向該個體投與依魯替尼、CYP3A4抑制劑及額外治療劑。

在一些實施例中，在第二癌症治療方案之前投與Btk抑制劑減輕對第二癌症治療方案的免疫介導之反應。在一些實施例中，在奧法木單抗之前投與依魯替尼減輕對奧法木單抗的免疫介導之反應。

在一些實施例中，額外治療劑為化學治療劑、類固醇、免疫治療劑、靶向療法或其組合。在一些實施例中，額外治療劑為B細胞受體路徑抑制劑。在一些實施例中，B細胞受體路徑抑制劑為CD79A抑制劑、CD79B抑制劑、CD19抑制劑、Lyn抑制劑、Syk抑制劑、PI3K抑制劑、Blnk抑制劑、PLC γ 抑制劑、PKC β 抑制劑或其組合。在一些實施例中，額外治療劑為抗體、B細胞受體信號傳導抑制劑、PI3K抑制劑、IAP抑制劑、mTOR抑制劑、放射免疫治療、DNA損傷劑、蛋白酶體抑制劑、組蛋白脫乙酰基酶抑制劑、蛋白激酶抑制劑、hedgehog抑制劑、Hsp90抑制劑、端粒酶抑制劑、Jak1/2抑制劑、蛋白酶抑制劑、PKC抑制劑、PARP抑制劑或其組合。

在一些實施例中，額外治療劑為瘤可寧、異環磷醯胺、小紅莓、美沙拉秦、沙利竇邁、來那度胺、西羅莫司、依維莫司、氟達拉賓、福他替尼、太平洋紫杉醇、多西他賽、奧法木單抗、利妥昔單抗、地塞米松、強的松、CAL-101、替伊莫單抗、托西莫單抗、硼替佐米、噴司他丁、內皮抑制素或其組合。

在一些實施例中，額外治療劑為環磷醯胺、羥基道諾黴素、長春新鹼及強的松，及視情況存在之利妥昔單抗。

在一些實施例中，額外治療劑為苯達莫司汀及利妥昔單抗。

在一些實施例中，額外治療劑為氟達拉賓、環磷醯胺及利妥昔單抗。

在一些實施例中，額外治療劑為環磷醯胺、長春新鹼及強的

松，及視情況存在之利妥昔單抗。

在一些實施例中，額外治療劑為依託泊苷、小紅莓、長春新鹼、環磷醯胺、潑尼龍及視情況存在之利妥昔單抗。

在一些實施例中，額外治療劑為地塞米松及來那度胺。

可與依魯替尼及CYP3A4抑制劑之組合結合投與之額外治療劑包括(但不限於)氮芥(Nitrogen Mustard)，諸如苯達莫司汀、瘤可寧、甲川氯(chlormethine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)；磺酸烷基酯，如白消安(busulfan)、甘露舒凡(mannosulfan)、曲奧舒凡(treosulfan)；乙烯亞胺，如卡波醌(carboquone)、噻替派(thiotepa)、三亞胺醌(triaziquone)；亞硝脲，如卡莫司汀(carmustine)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)、司莫司汀(semustine)、鏈脲黴素(streptozocin)；環氧化物，諸如依託格魯(etoglucid)；其他烷基化劑，諸如達卡巴嗪(dacarbazine)、二溴甘露醇(mitobronitol)、哌泊溴烷(pipobroman)、替莫唑胺(temozolomide)；葉酸類似物，諸如甲胺喋呤(methotrexate)、培美曲塞(permetrexed)、普拉曲沙(pralatrexate)、雷替曲塞(raltitrexed)；嘌呤類似物，諸如克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、氟達拉賓、巯嘌呤(mercaptopurine)、奈拉濱(nelarabine)、硫鳥嘌呤(tioguanine)；嘧啶類似物，諸如阿紮胞苷(azacitidine)、卡培他濱(capecitabine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、喃氟啶(tegafur)；長春花屬生物鹼，諸如長春鹼(vinblastine)、長春新鹼、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞濱(vinorelbine)；足葉草毒素衍生物，諸如依託泊苷、替尼泊甙(teniposide)；秋水仙鹼衍生物，諸如秋水仙胺

(demecolcine)；紫杉烷，諸如多西他賽、太平洋紫杉醇、聚谷胺酸紫杉醇(paclitaxel poliglumex)；其他植物生物鹼及天然產品，諸如曲貝替定(trabectedin)；放線菌素(Actinomycine)，諸如放線菌素D(dactinomycin)；蒽環黴素(Antracycline)，諸如阿柔比星(aclarubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、吡柔比星(pirarubicin)、戊柔比星(valrubicin)、佐柔比星(zorubincin)；其他細胞毒性抗生素，諸如博萊黴素(bleomycin)、伊沙匹隆(ixabepilone)、絲裂黴素(mitomycin)、普卡黴素(plicamycin)；鉑化合物，諸如卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、奧賽利鉑(oxaliplatin)、賽特鉑(satraplatin)；甲胍，諸如甲苳胍(procarbazine)；敏化劑，諸如胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)、乙丙昔羅(efaproxiral)、胺基乙醯丙酸甲酯(methyl aminolevulinate)、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、替莫卟吩(temoporfin)；蛋白激酶抑制劑，諸如達沙替尼(dasatinib)、埃羅替尼(erlotinib)、依維莫司、吉非替尼(gefitinib)、伊馬替尼、拉帕替尼(lapatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、西羅莫司；其他抗腫瘤劑，諸如亞利崔托寧(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、安吡啶(amzacrine)、阿那格雷(anagrelide)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、蓓薩羅丁(bexarotene)、硼替佐米、塞來昔布(celecoxib)、地尼白介素(denileukin diftitox)、雌氫芥(estrामustine)、羥基脲(hydroxycarbamide)、伊立替康(irinotecan)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、米替福新(miltefosine)、米托胍脲(mitoguazone)、米托坦(mitotane)、奧利默森(oblimersen)、培門冬酶(pegaspargase)、噴司他丁、羅咪酯肽(romidepsin)、塞西馬集(sitimagene ceradenovec)、噻唑呋林(tiazofurine)、拓撲替康

(topotecan)、維甲酸(tretinoin)、伏立諾他(vorinostat)；雌激素，諸如二乙基二苯乙烯醇(diethylstilbenol)、炔雌醇(ethinylestradiol)、磷雌酚(fosfestrol)、磷酸聚雌醇(polyestradiol phosphate)；孕激素，諸如孕諾酮(gestonorone)、甲羥孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)；促性腺激素釋放激素類似物，諸如布舍瑞林(buserelin)、戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)、曲普瑞林(triptorelin)；抗雌激素，諸如氟維司群(fulvestrant)、他莫昔芬、托瑞米芬(toremifene)；抗雄激素，諸如比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、酶抑制劑、胺魯米特(aminoglutethimide)、阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)、福美司坦(formestane)、來曲唑(letrozole)、伏氯唑(vorozole)；其他激素拮抗劑，諸如阿巴瑞克(abarelix)、地加瑞克(degarelix)；免疫刺激劑，諸如組織胺二鹽酸鹽、米伐木肽(mifamurtide)、匹多莫德(pidotimod)、普樂沙福(plerixafor)、羅喹美克(roquinimex)、胸腺五肽(thymopentin)；免疫抑制劑，諸如依維莫司、胍立莫司(gusperimus)、來氟米特(leflunomide)、黴酚酸(mycophenolic acid)、西羅莫司；磷酸酶抑制劑，諸如環孢素(ciclosporin)、他克莫司；其他免疫抑制劑，諸如咪唑硫嘌呤(azathioprine)、來那度胺、甲胺喋呤(methotrexate)、沙利竇邁；及放射性藥劑，諸如碘苳胍(iobenguane)。

可與依魯替尼及CYP3A4抑制劑之組合結合投與之其他治療劑包括(但不限於)干擾素、介白素、腫瘤壞死因子、生長因子或其類似物。

可與依魯替尼及CYP3A4抑制劑之組合結合投與的額外治療劑包括(但不限於)免疫刺激劑，諸如安塞司亭(ancestim)、非格司亭(filgrastim)、來格司亭(lenograstim)、莫拉司亭(molgramostim)、乙二

醇化非格司亭(pegfilgrastim)、沙格司亭(sargramostim)；干擾素，諸如天然干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、複合干擾素-1、干擾素 α -n1、天然干擾素 β 、干擾素 β -1a、干擾素 β -1b、干擾素 γ 、聚乙二醇干擾素 α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b；介白素，諸如阿地白介素(aldesleukin)、奧普瑞白介素(oprelvekin)；其他免疫刺激劑，諸如BCG疫苗、乙酸格拉默(glatiramer acetate)、組織胺二鹽酸鹽、免疫花青(immunocyanin)、香菇多糖、黑素瘤疫苗、米伐木肽、培加酶(pegademase)、匹多莫德、普樂沙福、聚I:C、聚ICLC、羅喹美克、他索納明(tasonermin)、胸腺五肽；免疫抑制劑，諸如阿巴西普(abatacept)、阿貝莫司(abetimus)、阿法賽特(alefacept)、抗淋巴細胞免疫球蛋白(馬)、抗胸腺細胞免疫球蛋白(家兔)、依庫麗單抗(eculizumab)、依法利珠單抗(efalizumab)、依維莫司、脈立莫司、來氟米特、莫羅單抗-CD3 (muromab-CD3)、黴酚酸、那他珠單抗(natalizumab)、西羅莫司；TNF α 抑制劑，諸如阿達木單抗(adalimumab)、阿非莫單抗(afelimomab)、賽妥珠單抗(certolizumab pegol)、依那西普(etanercept)、高利單抗(golimumab)、英夫利昔(infliximab)；介白素抑制劑，諸如阿那白滯素(anakinra)、巴利昔單抗(basiliximab)、康納單抗(canakinumab)、達利珠單抗(daclizumab)、美泊利單抗(mepolizumab)、利納西普(rilonacept)、塔西單抗(tocilizumab)、優特克單抗(ustekinumab)；磷酸酶抑制劑，諸如環孢素、他克莫司；其他免疫抑制劑，諸如咪唑硫嘌呤、來那度胺、甲胺喋呤、沙利竇邁。

可與依魯替尼及CYP3A4抑制劑之組合結合投與其他治療劑包括(但不限於)阿達木單抗、阿倫單抗(Alemtuzumab)、巴利昔單抗、貝伐單抗(Bevacizumab)、西妥昔單抗(Cetuximab)、賽妥珠單抗、達利珠單抗、依庫麗單抗、依法利珠單抗、吉妥單抗(Gemtuzumab)、替伊

莫單抗(Ibritumomab tiuxetan)、英夫利昔、莫羅莫那單抗-CD3 (Muromonab-CD3)、那他珠單抗、帕尼單抗(Panitumumab)、蘭尼單抗(Ranibizumab)、利妥昔單抗、托西莫單抗、曲妥單抗(Trastuzumab)或其類似物，或其組合。

可與依魯替尼及CYP3A4抑制劑之組合結合投與的額外治療劑包括(但不限於)單株抗體，諸如阿侖單抗、貝伐單抗、卡妥索單抗(catumaxomab)、西妥昔單抗、依決洛單抗(edrecolomab)、吉妥單抗、奧法木單抗、帕尼單抗、利妥昔單抗、曲妥單抗、免疫抑制劑、依庫麗單抗、依法利珠單抗、莫羅單抗-CD3、那他珠單抗；TNF α 抑制劑，諸如阿達木單抗、阿非莫單抗、賽妥珠單抗、高利單抗、英夫利昔、介白素抑制劑、巴利昔單抗、康納單抗、達利珠單抗、美泊利單抗、塔西單抗、優特克單抗、放射性藥劑、替伊莫單抗、托西莫單抗；其他單株抗體，諸如阿巴伏單抗(abagovomab)、阿德木單抗(adecatumumab)、阿侖單抗、抗-CD30單株抗體Xmab2513、抗-MET單株抗體MetMab、阿泊珠單抗(apolizumab)、阿普單抗(apomab)、阿西莫單抗(arcitumomab)、巴利昔單抗、雙特異性抗體2B1、蘭妥莫單抗(blinatumomab)、布妥昔單抗(brentuximab vedotin)、卡羅單抗噴地肽(capromab pendetide)、西妥木單抗(cixutumumab)、克勞迪單抗(claudiximab)、可那木單抗(conatumumab)、達西珠單抗(dacetuzumab)、地諾單抗(denosumab)、依庫麗單抗、依帕珠單抗(epratuzumab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、厄妥索單抗(ertumaxomab)、埃達珠單抗(etaracizumab)、芬妥木單抗(figitumumab)、夫蘇木單抗(fresolimumab)、加利昔單抗(galiximab)、蓋尼塔單抗(ganitumab)、吉妥單抗(gemtuzumab ozogamicin)、格列帕珠單抗(glembatumumab)、替伊莫單抗、伊珠單抗奧加米星(inotuzumab ozogamicin)、伊匹單抗(ipilimumab)、來沙木單抗

(lexatumumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、魯卡木單抗(lucatumumab)、馬帕木單抗(mapatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、米拉珠單抗(milatuzumab)、單株抗體CC49、奈昔木單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、奧法木單抗、奧戈伏單抗(oregovomab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、雷莫蘆單抗(ramacurimab)、蘭尼單抗、希普利珠單抗(siplizumab)、索內普單抗(sonepcizumab)、他尼珠單抗(tanezumab)、托西莫單抗、曲妥單抗、替西木單抗(tremelimumab)、西莫白介素單抗(tucotuzumab celmoleukin)、維妥珠單抗(veltuzumab)、維西珠單抗(visilizumab)、伏洛昔單抗(volociximab)、紮蘆木單抗(zalutumumab)。

可與依魯替尼及CYP3A4抑制劑之組合結合投與的其他治療劑包括(但不限於)影響腫瘤微環境之藥劑，諸如細胞信號傳導網路(例如磷脂酰肌醇3-激酶 (PI3K)信號傳導路徑，自B細胞受體及IgE受體發信號)。在一些實施例中，第二藥劑為PI3K信號傳導抑制劑或src激酶抑制劑。在一個實施例中，syk抑制劑為R788。在另一實施例中，為PKC γ 抑制劑，諸如恩紮妥林(enzastaurin)。

影響腫瘤微環境之藥劑之實例包括PI3K信號傳導抑制劑、src激酶抑制劑、蛋白激酶抑制劑，諸如達沙替尼、埃羅替尼、依維莫司、吉非替尼、伊馬替尼、拉帕替尼、尼羅替尼、帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、西羅莫司；其他血管生成抑制劑，諸如GT-111、JI-101、R1530；其他激酶抑制劑，諸如AC220、AC480、ACE-041、AMG 900、AP24534、Arry-614、AT7519、AT9283、AV-951、阿西替尼(axitinib)、AZD1152、AZD7762、AZD8055、AZD8931、巴氟替尼(bafetinib)、BAY 73-4506、BGJ398、BGT226、BI 811283、BI6727、BIBF 1120、BIBW 2992、BMS-690154、BMS-777607、BMS-863233、BSK-461364、CAL-101、CEP-11981、CYC116、DCC-

2036、地那西克里布(dinaciclib)、乳酸多韋替尼(dovitinib lactate)、E7050、EMD 1214063、ENMD-2076、福他替尼二鈉、GSK2256098、GSK690693、INCB18424、INNO-406、JNJ-26483327、JX-594、KX2-391、利尼伐尼(linifanib)、LY2603618、MGCD265、MK-0457、MK1496、MLN8054、MLN8237、MP470、NMS-1116354、NMS-1286937、ON 01919.Na、OSI-027、OSI-930、Btk 抑制劑、PF-00562271、PF-02341066、PF-03814735、PF-04217903、PF-04554878、PF-04691502、PF-3758309、PHA-739358、PLC3397、普金尼普汀(progenipoietin)、R547、R763、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、瑞格非尼(regorafenib)、RO5185426、SAR103168、SCH 727965、SGI-1176、SGX523、SNS-314、TAK-593、TAK-901、TKI258、TLN-232、TTP607、XL147、XL228、XL281RO5126766、XL418、XL765。

與依魯替尼及CYP3A4抑制劑組合使用之治療劑的其他實例包括(但不限於)致裂物質活化之蛋白激酶信號傳導抑制劑，例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素(wortmannin)或LY294002；Syk抑制劑；mTOR抑制劑；及抗體(例如美羅華(rituxan))。

可與依魯替尼及CYP3A4抑制劑組合採用之其他藥劑包括(但不限於)阿德力黴素(Adriamycin)、放線菌素D、博萊黴素、長春鹼、順鉑、阿西維辛(acivicin)；阿柔比星；阿考達唑鹽酸鹽(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地白介素；六甲蜜胺；安波黴素(ambomycin)；乙酸阿美蒽醌(ametatrone acetate)；胺魯米特；安吡啶(amsacrine)；阿那曲唑；胺茴黴素(anthramycin)；天冬醯胺酶；阿司匹林(asperlin)；阿紫胞苷；阿紫替派(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苳替哌

(benzodepa)；比卡魯胺；比生群鹽酸鹽(bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德(bisnafide dimesylate)；比折來新(bizelesin)；硫酸博萊黴素；布喹那鈉(brequinar sodium)；溴匹立明(bropirimine)；白消安；放線菌素C(cactinomycin)；卡魯甾酮(calusterone)；卡醋胺(caracemide)；卡貝替姆(carbetimer)；卡鉑；卡莫司汀；卡柔比星鹽酸鹽(carubicin hydrochloride)；卡折來新(carzelesin)；西地芬戈(cedefingol)；瘤可寧；西羅黴素(cirolemycin)；克拉屈濱；甲磺酸克里斯奈托(crisnatol mesylate)；環磷醯胺；阿糖胞苷；達卡巴嗪；道諾黴素鹽酸鹽；地西他濱；右奧馬鉑(dexormaplatin)；地紮胍寧(dezaguanine)；甲磺酸地紮胍寧(dezaguanine mesylate)；亞絲醌(diaziquone)；小紅莓；小紅莓鹽酸鹽；屈洛昔芬(droloxifene)；檸檬酸屈洛昔芬(droloxifene citrate)；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；達佐黴素(duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；依洛尼塞鹽酸鹽(eflornithine hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩普胺酯(enpromate)；依匹哌啉(epipropidine)；表柔比星鹽酸鹽；厄布洛唑(erbulozole)；依索比星鹽酸鹽(esorubicin hydrochloride)；雌氮芥；雌氮芥磷酸鈉；依他硝唑(etanidazole)；依託泊苷；磷酸依託泊苷；艾托卜寧(etoprine)；法屈唑鹽酸鹽(fadrozole hydrochloride)；法紮拉濱(fazarabine)；維甲醯酚胺(fenretinide)；氟尿苷(floxuridine)；磷酸氟達拉賓；氟尿嘧啶；氟西他濱(flurocitabine)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他濱；吉西他濱鹽酸鹽；羥基脲；艾達黴素鹽酸鹽；異環磷醯胺；依莫佛新(iimofosine)；介白素II(包括重組介白素II或rIL2)、干擾素 α -2a；干擾素 α -2b；干擾素 α -n1；干擾素 α -n3；干擾素 β -1a；干擾素 γ -1b；異丙鉑(iproplatin)；伊立替康鹽酸鹽；乙酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；來曲唑；乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)；利阿

唑鹽酸鹽(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉(lometrexol sodium)；
 洛莫司汀；洛索蔥醌鹽酸鹽(losoxantrone hydrochloride)；馬索羅酚；
 美登素(maytansine)；二氯甲二乙胺鹽酸鹽；乙酸甲地孕酮；乙酸美
 侖孕酮(melengestrol acetate)；美法侖；美諾立爾(menogaril)；巯嘌呤
 ；甲胺喋呤；甲胺喋呤鈉；氯苯胺啶(metoprine)；美妥替哌
 (meturedopa)；米丁度胺(mitindomide)；米托剋星(mitocarcin)；米托
 羅明(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲
 裂黴素；米托司培(mitosper)；米托坦；米托蔥醌鹽酸鹽；黴酚酸；
 諾考達唑(nocodazole)；諾拉黴素(nogalamycin)；奧馬鉑
 (ormaplatin)；奧昔舒侖(oxisuran)；培門冬酶；培利黴素
 (peliomycin)；戊氮芥(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin
 sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴烷；哌泊舒凡
 (piposulfan)；吡羅蔥醌鹽酸鹽(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴
 素；普洛美坦(plomestane)；吡吩姆鈉；泊非黴素(porfiromycin)；潑
 尼氮芥；甲苄肼鹽酸鹽；嘌呤黴素(puromycin)；嘌呤黴素鹽酸鹽；吡
 唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺苷(riboprine)；羅穀亞胺
 (rogletimide)；沙芬戈(safingol)；沙芬戈鹽酸鹽；司莫司汀；辛曲秦
 (simtrazene)；乙醯天冬胺酸鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素
 (sparsomycin)；鍺螺胺鹽酸鹽(spirogermanium hydrochloride)；螺莫
 司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黴黑素(streptonigrin)；鏈脲
 黴素；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替可加蘭鈉
 (tecogalan sodium)；喃氟啶；替洛蔥醌(teloxantrone hydrochloride)；
 替莫吡吩；替尼泊甙；替羅昔隆(teroxirone)；睾內酯(testolactone)；
 硫咪嘌呤(thiamiprine)；硫鳥嘌呤(thioguanine)；噻替派；噻唑呋林
 (tiazofurin)；替拉紫明(tirapazamine)；檸檬酸托瑞米芬；乙酸曲托龍
 (trestolone acetate)；磷酸曲西立濱(triciribine phosphate)；曲美沙特

(trimetrexate)；葡萄糖醛酸曲美沙特；曲普瑞林；九布洛唑鹽酸鹽(tubulozole hydrochloride)；尿嘧啶芥(uracil mustard)；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；硫酸長春鹼；硫酸長春新鹼；長春地辛；硫酸長春地辛；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；硫酸長春甘酯(vinglycinate sulfate)；硫酸長春羅新(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞濱；硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏氯唑；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；佐柔比星鹽酸鹽(zorubicin hydrochloride)。

可與依魯替尼及CYP3A4抑制劑之組合結合投與之其他治療劑包括(但不限於)20-表-1,25二羥維生素D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龍(abiraterone)；阿柔比星；羧醯富烯(acylfulvene)；腺環戊醇(adecypenol)；阿多來新；阿地白介素；ALL-TK拮抗劑；六甲蜜胺；胺莫司汀(ambamustine)；阿米多(amidox)；胺磷汀(amifostine)；胺基乙醯丙酸；胺柔比星(amrubicin)；安吡啶；阿那格雷；阿那曲唑；穿心蓮內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑；拮抗劑D；拮抗劑G；安雷利克斯(antarelix)；抗背部形態發生蛋白-1；抗雄激素(antiandrogen)，前列腺癌；抗雌激素；抗瘤酮(antineoplaston)；反義寡核苷酸；甘胺酸阿非迪黴素(aphidicolin glycinate)；西部凋亡基因調節劑；細胞凋亡調控劑；無嘌呤核酸(apurinic acid)；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶(arginine deaminase)；奧沙那寧(asulacrine)；阿他美坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；海洋環肽1(axinastatin 1)；海洋環肽2；海洋環肽3；阿紫司瓊(azasetron)；阿紫毒素(azatoxin)；氮雜酪胺酸；漿果赤黴素III衍生物；巴覽醇(balanol)；巴馬司他；BCR/ABL拮抗劑；苯并二氫吡吩(benzochlorin)；苯甲醯基星狀孢子素(benzoylstauosporine)； β 內醯胺衍生物； β -阿勒欣(beta-

alethine)；亞阿克拉黴素B(betaclamycin B)；樺木酸(betulinic acid)；
 bFGF 抑制劑；比卡魯胺；比生群；雙氮丙啶基精胺
 (bisaziridinylspermine)；雙奈法德；比斯他西A(bistratene A)；比折來
 新；布瑞福特(breflate)；溴匹立明；布朵替坦(budotitane)；丁硫胺酸
 亞砒胺(buthionine sulfoximine)；卡泊三醇(calcipotriol)；卡弗他丁
 C(calphostin C)；喜樹鹼衍生物；金絲雀痘IL-2 (canarypox IL-2)；卡
 培他濱；羧醯胺-胺基-三唑；羧基醯胺基三唑；CaRest M3；CARN
 700；軟骨衍生之抑制劑；卡折來新；酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)；栗
 樹精胺(castanospermine)；天蠶抗菌肽B (cecropin B)；西曲瑞克
 (cetorelix)；綠素類(chlorins)；氯喹啉噻嗪醯胺；西卡前列素
 (cicaprost)；順卜啉；克拉屈濱；氯米芬類似物(clomifene
 analogue)；克黴唑(clotrimazole)；克里黴素A (collismycin A)；克里
 黴素B；康普瑞汀A4(combretastatin A4)；康普瑞汀類似物；克納寧
 (conagenin)；克拉貝司丁816(crambescidin 816)；克里斯奈托；念珠
 藻環肽8；念珠藻環肽A衍生物；庫拉辛A (curacin A)；環戊蔥醌
 (cyclopentantraquinone)；環帕坦(cycloplatam)；塞培黴素
 (cypemycin)；阿糖胞苷烷磷酯；溶細胞因子；磷酸己烷雌酚；達昔單
 抗(dacliximab)；地西他濱；脫氫膜海鞘素B；德舍瑞林(deslorelin)；
 地塞米松；右旋異環磷醯胺；右雷佐生(dexrazoxane)；右維拉帕米；
 亞絲醌；膜海鞘素B (didemnin B)；地朵克斯(didox)；二乙基去甲精
 胺(diethylnorspermine)；二氫-5-氮雜胞苷；9-二氧黃溶黴素；二苯基
 螺莫司汀；二十二醇；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟尿苷
 (doxifluridine)；屈洛昔芬；屈大麻酚(dronabinol)；偏端黴素SA
 (duocarmycin SA)；依布硒啉(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；依
 地福新(edelfosine)；依決洛單抗(edrecolomab)；依洛尼塞；欖香烯
 (elemene)；乙嘧替氟(emitofur)；表柔比星；依立雄胺(epristeride)；

雌氦芥類似物；雌激素促效劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑；磷酸依託泊苷；依西美坦；法倔唑(fadrozole)；法紮拉濱；維甲醯酚胺；非格司亭；非那雄胺(finasteride)；夫拉平度(flavopiridol)；氟卓斯汀(flezelastine)；夫盧絲龍(fluasterone)；氟達拉賓；鹽酸氟道諾黴素(fluorodaunorubicin hydrochloride)；福酚美克(forfenimex)；福美司坦；福司曲星；福莫司汀；德卞啉釷(gadolinium texaphyrin)；硝酸鐳；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；白明膠酶抑制劑；吉西他濱；谷胱甘肽抑制劑；海消凡(hepsulfam)；海瑞固林(heregulin)；六亞甲基二乙醯胺；金絲桃素(hypericin)；伊班膦酸(ibandronic acid)；艾達黴素；艾多昔芬(idoxifene)；伊決孟酮(idramantone)；依莫佛新(ilmofosine)；伊洛馬司他(ilomastat)；咪唑吡啶酮；咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激劑肽；胰島素，諸如生長因子-1受體抑制劑；干擾素促效劑；干擾素；介白素；碘苜蓿；碘小紅莓；甘薯苦醇,4-；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苯嘎唑(isobengazole)；軟海綿素B (isohomohalicondrin B)；伊他司瓊(itasetron)；加斯諾利(jasplakinolide)；卡哈里德F (kahalalide F)；三乙酸片螺素-N；蘭瑞肽；雷納黴素(leinamycin)；來格司亭；硫酸香菇多糖；樂普他丁(leptolstatin)；來曲唑；白血病抑制因子；白血球 α 干擾素；亮丙瑞林+雌激素+黃體酮；亮丙瑞林；左旋咪唑(levamisole)；利阿唑；線性聚醯胺類似物；親脂性二醯肽；親脂性鉑化合物；利索克林胺7 (lissoclinamide 7)；洛鉑(lobaplatin)；蚯蚓磷脂(lombricine)；洛美曲索；氯尼達明；洛索蔥醌；洛伐他汀；洛索立賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；特沙弗林鐳(lutetium texaphyrin)；里索菲林(lysofylline)；裂解肽(lytic peptide)；美坦辛(maitansine)；滿諾司汀A (mannostatin A)；馬立馬司他(marimastat)；馬索羅酚；馬斯平(maspin)；馬曲立辛(matrilysin)抑制劑；基質金屬

蛋白酶抑制劑；美諾立爾；美巴龍(merbarone)；美替瑞林(meterelin)；蛋胺酸酶(methioninase)；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF 抑制劑；米非司酮；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；誤配雙股RNA；米托胍脲；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物；米托蒽胺(mitonaftide)；邁托毒素(mitotoxin)纖維母細胞生長因子-皂草素(saporin)；米托蒽醌；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭；單株抗體，人類慢性促性腺激素；單磷醯脂質A+分枝桿菌(myobacterium)細胞壁sk；莫哌達醇(mopidamol)；耐多藥基因抑制劑；基於多種腫瘤抑制劑1之療法；芥抗癌劑(mustard anticancer agent)；印度洋海綿B (mycaperoxide B)；分枝桿菌(mycobacterial)細胞壁提取物；美拉普龍(myriaporone)；N-乙醯基二苯胺；N-取代之苯甲醯胺；那法瑞林(nafarelin)；那瑞替噴(nagrestip)；納洛酮(naloxone)+噴他佐辛(pentazocine)；那帕維(napavin)；萘萆二醇(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；奈達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；中性肽鏈內切酶；尼魯米特；二左黴素(nisamycin)；氧化氮調節劑；硝基氮抗氧化劑；尼曲林(nitrullyn)；O6-苯甲基鳥嘌呤；奧曲肽(octreotide)；奧克西農(okicenone)；寡核苷酸；奧那司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；昂丹司瓊；奧拉辛(oracin)；口服細胞激素誘導劑；奧馬鉑；奧沙特隆(osaterone)；奧賽利鉑；奧克斯黴素(oxaunomycin)；帕勞胺(palauamine)；棕櫚醯根黴素(palmitoylrhizoxin)；帕米磷酸(pamidronic acid)；人參炔三醇(panaxytriol)；巴洛米芬(panomifene)；帕拉貝新(parabactin)；泊澤尼普定(pazelliptine)；培門冬酶；培地辛(peldesine)；戊聚糖聚硫酸鈉；噴司他丁；噴曲唑(pentozole)；全氟溴烷(perflubron)；培磷醯胺；紫蘇子醇(perillyl alcohol)；苯連氮黴素(phenazinomycin)；乙酸苯酯；磷酸酶抑制劑；

畢西巴尼(picibanil)；匹魯卡品鹽酸鹽(pilocarpine hydrochloride)；吡柔比星；吡曲克辛(piritrexim)；普拉色汀A (placetin A)；普拉色汀B；纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺錯合物；吡吩姆鈉；泊非黴素；強的松；丙基雙-吡啶酮；前列腺素J2 (prostaglandin J2)；蛋白酶體抑制劑；基於蛋白質A之免疫調節劑；蛋白激酶C抑制劑；蛋白激酶C抑制劑，微藻(microalgal)；蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紫紅素(purpurin)；吡唑啉吡啶(pyrazoloacridine)；吡哆醯基化血紅蛋白聚氧化乙烯結合物；raf拮抗劑；雷替曲塞；拉莫司瓊(ramosetron)；ras法呢基蛋白質轉移酶抑制劑；ras抑制劑；ras-GAP抑制劑；脫甲基化瑞替立汀(retelliptine demethylated)；依替膦酸銻 Re 186鹽；根膽酸(rhizoxin)；核糖核酸酶；RII維甲醯酚胺；羅穀亞胺；羅希吐鹼(rohitukine)；羅莫肽(romurtide)；羅喹美克；魯比津酮B1 (rubiginone B1)；波希爾(ruboxyl)；沙芬戈；聖特平(saintopin)；SarCNU；薩可菲醇A (sarcophytol A)；沙格司亭；Sdi 1模擬物；司莫司汀；衰老獲得性抑制劑1；正義寡核苷酸；信號轉導抑制劑；信號轉導調節劑；單鏈抗原結合蛋白；西佐喃(sizofiran)；索布佐生(sobuzoxane)；硼卡鈉(sodium borocaptate)；苯基乙酸鈉；索啞醇(solverol)；促生長因子結合蛋白；索納明(sonermin)；斯帕磷酸(sparfosic acid)；斯匹卡黴素D (spicamycin D)；螺莫司汀；脾臟五肽(splenopentin)；海綿抑制素1(spongistatin 1)；角鯊胺(squalamine)；幹細胞抑制劑；幹細胞分化抑制劑；斯皮醯胺(stipiamide)；基質溶素抑制劑；蘇非諾辛(sulfinosine)；超活性血管活性腸肽拮抗劑；素拉迪塔(suradista)；蘇拉明(suramin)；斯旺松寧(swainsonine)；合成葡糖胺聚糖；他莫司汀(tallimustine)；甲碘化他莫昔芬；牛磺莫司汀(tauromustine)；他紫羅汀(tazarotene)；替可加蘭鈉；喃氟啶；碲吡喃洋(tellurapyrylium)；端

粒酶抑制劑；替莫卜吩；替莫唑胺；替尼泊甙；四氯癸烷氧化物(tetrachlorodecaoxide)；四氮明(tetrazomine)；泰立拉汀(thaliblastine)；噻可拉林(thiocoraline)；血小板生成素(thrombopoietin)；血小板生成素模擬物；胸腺法新(thymalfasin)；促胸腺生成素受體促效劑；胸腺曲南(thymotrinan)；甲狀腺刺激激素；乙基錫初紫紅素(tin ethyl etiopurpurin)；替拉紫明；二氯化環戊二烯鈦；拓撲森汀(topsentin)；托瑞米芬；全能幹細胞因子；轉譯抑制劑；維甲酸；三乙醯基尿苷；曲西立濱；曲美沙特；曲普瑞林；托烷司瓊(tropisetron)；妥羅雄脲(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；曲氟司汀(tryphostins)；UBC抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；泌尿生殖竇衍生生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽；伐若啉B (variolin B)；載體系統，紅血球基因療法；維拉雷瑣(velaresol)；藜蘆胺(veramine)；維爾丁(verdins)；維替泊芬；長春瑞濱；威科薩汀(vinxaltine)；維他辛(vitaxin)；伏氮唑；紫諾特隆(zanoterone)；折尼鉑；澤拉考布(zilascorb)；及淨司他丁斯酯。

可與依魯替尼及CYP3A4抑制劑之組合結合投與之其他治療劑包括(但不限於)烷基化劑、抗代謝物、天然產物或激素，例如氮芥(例如甲氯乙胺、環磷醯胺、瘤可寧等)、磺酸烷基酯(例如白消安)、亞硝脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀(lomustine)等)或三嗪(達卡巴嗪(decarbazine)等)。抗代謝物之實例包括(但不限於)葉酸類似物(例如甲胺喋呤)，或嘧啶類似物(例如阿糖胞苷)、嘌呤類似物(例如巯嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁)。

烷基化劑之實例包括(但不限於)氮芥(例如甲氯乙胺、環磷醯胺、瘤可寧、美法侖等)、乙烯亞胺及甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺、噻替派)、磺酸烷基酯(例如白消安)、亞硝脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、鏈脲黴素等)或三嗪(達卡巴嗪等)。抗代謝物之

實例包括(但不限於)葉酸類似物(例如甲胺喋呤)，或嘧啶類似物(例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤類似物(例如巯嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁)。

可與依魯替尼及CYP3A4抑制劑之組合結合投與之額外治療劑包括(但不限於)：厄布洛唑(亦稱為R-55104)、海兔毒素10 (亦稱為DLS-10及NSC-376128)、羥乙基磺酸米伏布林(Mivobulin isethionate) (亦稱為CI-980)、長春新鹼、NSC-639829、圓皮海綿內酯(亦稱為NVP-XX-A-296)、ABT-751 (Abbott，亦稱為E-7010)、奧托海汀(Altorhyrtin) (諸如奧托海汀A及奧托海汀C)、海綿抑制素(諸如海綿抑制素1、海綿抑制素2、海綿抑制素3、海綿抑制素4、海綿抑制素5、海綿抑制素6、海綿抑制素7、海綿抑制素8及海綿抑制素9)、西馬多丁鹽酸鹽(Cemadotin hydrochloride) (亦稱為LU-103793及NSC-D-669356)、埃博黴素(Epothilone) (諸如埃博黴素A、埃博黴素B、埃博黴素C (亦稱為去氧埃博黴素A或dEpoA)、埃博黴素D (亦稱為KOS-862、dEpoB及去氧埃博黴素B)、埃博黴素E、埃博黴素F、埃博黴素B N-氧化物、埃博黴素A N-氧化物、16-氮雜-埃博黴素B、21-胺基埃博黴素B (亦稱為BMS-310705)、21-羥基埃博黴素D (亦稱為去氧埃博黴素F及dEpoF)、26-氟埃博黴素)、奧里斯他汀PE (Auristatin PE) (亦稱為NSC-654663)、索比多丁(Soblidotin) (亦稱為TZT-1027)、LS-4559-P (Pharmacia，亦稱為LS-4577)、LS-4578 (Pharmacia，亦稱為LS-477-P)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-112378 (Aventis)、硫酸長春新鹼、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa，亦稱為WS-9885B)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF，亦稱為ILX-651及LU-223651)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、

AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、念珠藻環肽 52 (亦稱為 LY-355703)、AC-7739 (Ajinomoto, 亦稱為 AVE-8063A 及 CS-39.HCI)、AC-7700 (Ajinomoto, 亦稱為 AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCI 及 RPR-258062A)、維替利胺 (Vitilevuamide)、土布立辛 A (Tubulysin A)、卡納登索 (Canadensol)、矢車菊黃素 (Centaureidin) (亦稱為 NSC-106969)、T-138067 (Tularik, 亦稱為 T-67、TL-138067 及 TI-138067)、COBRA-1 (Parker Hughes Institute, 亦稱為 DDE-261 及 WHI-261)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、昂克西丁 A1 (Oncocidin A1) (亦稱為 BTO-956 及 DIME)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、非將諾來 B (Fijianolide B)、勞立馬德 (Laulimalide)、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute, 亦稱為 SPIKET-P)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, 亦稱為 MF-569)、那可丁 (Narcosine) (亦稱為 NSC-5366)、納斯卡平 (Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、哈密特林 (Hemiasterlin)、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, 亦稱為 MF-191)、TMPN (Arizona State University)、乙醯基丙酮雙釩、T-138026 (Tularik)、蒙撒特 (Monsatrol)、依那斯納 (Inanocine) (亦稱為 NSC-698666)、3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tuiarik, 亦稱為 T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、艾榴塞洛素 (Eleutherobin) (諸如去甲艾榴塞洛素、去乙醯基艾榴塞洛素、異艾榴塞洛素 A 及 Z-艾榴塞洛素)、卡利貝昔 (Caribaeoside)、卡利貝林 (Caribaeolin)、軟海綿素 B (Halichondrin B)、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、重氮胺 A、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、根薯酮內酯 A、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、第在斯汀 (Diozostatin)、(-)-苯基阿夕斯 ((-)-Phenylahistin) (亦稱為 NSCL-

96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、麥塞維瑞 B (Myoseverin B)、D-43411 (Zentaris, 亦稱為D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (亦稱為SPA-110, 三氟乙酸鹽) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、瑞斯氟達汀磷酸鈉(Resverastatin phosphate sodium)、BPR-OY-007 (National Health Research Institutes)及SSR-250411 (Sanofi)。

若個體罹患自體免疫疾病、發炎疾病或過敏疾病或處於罹患該等疾病之風險中,則可與以下組合使用依魯替尼及CYP3A4抑制劑:免疫抑制劑(例如他克莫司、環孢靈、雷帕黴素(rapamicin)、甲胺喋呤、環磷醯胺、咪唑硫嘌呤、巯嘌呤、麥考酚酯(mycophenolate)或FTY720)、糖皮質激素(例如強的松、乙酸皮質酮、潑尼龍、甲潑尼龍、地塞米松、貝他米松(betamethasone)、曲安西龍(triamcinolone)、倍氯米松(beclometasone)、乙酸氟氫可的松(fludrocortisone acetate)、乙酸去氧皮質固酮、醛固酮)、非類固醇消炎藥物(例如水楊酸酯、芳基烷酸、2-芳基丙酸、N-芳基鄰胺基苯甲酸、昔康、昔布(coxib)或磺醯基苯胺)、Cox-2-特異性抑制劑(例如伐地昔布(valdecoxib)、塞來昔布或羅非昔布(rofecoxib))、來氟米特、硫葡萄糖金、硫代蘋果酸金、奧羅芬(aurofin)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、羥基氯奎寧、二甲胺四環素、TNF- α 結合蛋白(例如英夫利昔、依那西普或阿達木單抗)、阿巴西普、阿那白滯素、干擾素- β 、干擾素- γ 、介白素-2、過敏疫苗、抗組織胺、抗白三烯、 β -促效劑、茶鹼或抗膽鹼能類。

醫藥組合物/調配物

在某些實施例中,本文揭示醫藥組合物,其包含(a) Btk抑制劑及CYP3A4抑制劑,及(b)醫藥學上可接受之賦形劑。在某些實施例中,本文另外揭示醫藥組合物,其包含(a)依魯替尼及CYP3A4抑制劑,及(b)醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中,CYP3A4抑制劑為:

抗心律不整藥；抗組織胺；唑類抗真菌劑；苯并二氮呋；鈣離子通道阻斷劑；HIV抗病毒劑；HMG CoA還原酶抑制劑；巨環內酯抗生素；促動力劑；蛋白酶抑制劑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：阿普唑侖；胺碘酮；胺氯地平；阿瑞吡坦；阿立哌唑；阿司咪唑；阿托伐他汀；博賽潑維；丁螺環酮；氯黴素；氯芬尼拉明；西咪替丁；環丙沙星；西沙必利；克拉黴素；庫比斯塔(GS-9350)；庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物；環孢靈；地拉韋啉；地西洋→3-OH；二硫代胺基甲酸二乙酯；地爾硫卓；紅黴素；非洛地平；氟康唑；氟伏沙明；孕二烯酮；格列衛；葡萄柚汁；氟哌啶醇；伊馬替尼；茚地那韋；依曲康唑；酮康唑；洛伐他汀；美沙酮；米貝地爾；咪達唑侖；米非司酮；奈法唑酮；奈非那韋；硝苯地平；尼索地平；尼群地平；諾氟沙星；去甲氟西汀；哌迷清；奎寧；奎尼丁→3-OH；利托那韋；沙喹那韋；西地那非；辛伐他汀；楊桃；他克莫司(FK506)；他莫昔芬；特拉匹韋；泰利黴素；曲唑酮；三唑侖；維拉帕米；特拉匹韋；長春新鹼；伏立康唑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為庫比斯塔(GS-9350)或庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為酮康唑。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為利托那韋。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg至約70 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg或

約140 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg。在一些實施例中，依魯替尼為非晶形或結晶。在一些實施例中，依魯替尼經研磨或為奈米粒子。在一些實施例中，醫藥組合物為組合劑型。在一些實施例中，組合物提高依魯替尼之口服生物可用性。在一些實施例中，組合物提高依魯替尼之C_{max}。在一些實施例中，組合物提高依魯替尼之AUC。在一些實施例中，組合物使依魯替尼之C_{max}比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約20×至約40×，或約25×至約35×。在一些實施例中，組合物使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約15×至約35×，或約20×至約30×。在一些實施例中，組合物包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約35×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，組合物包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約30×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，組合物包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約25×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，組合物包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約20×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，組合物包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約15×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，組合物包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約10×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，組合物包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約5×之量的CYP3A4抑制劑。在一些實施例中，組合物包含使依魯替尼之AUC比在無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC有效提高約2×至約4×之量的CYP3A4抑制

劑。在一些實施例中，組合物相較於無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的T_{max}或T_{1/2}未顯著影響依魯替尼之T_{max}或T_{1/2}。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含瘤可寧、異環磷醯胺、小紅莓、美沙拉秦、沙利竇邁、來那度胺、西羅莫司、依維莫司、氟達拉賓、福他替尼、太平洋紫杉醇、多西他賽、奧法木單抗、利妥昔單抗、地塞米松、強的松、CAL-101、替伊莫單抗、托西莫單抗、硼替佐米、噴司他丁、內皮抑制素或其組合。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含環磷醯胺、羥基道諾黴素、長春新鹼及強的松，及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含苯達莫司汀及利妥昔單抗。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含氟達拉賓、環磷醯胺及利妥昔單抗。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含環磷醯胺、長春新鹼及強的松，及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含依託泊苷、小紅莓、長春新鹼、環磷醯胺、潑尼龍及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含地塞米松及來那度胺。

醫藥組合物可以習知方式使用一或多種生理學上可接受之載劑調配，包括促進將活性化合物加工成可醫藥學上使用之製劑的賦形劑及助劑。適當調配物視所選投與途徑而定。適合時且如此項技術中所理解，可使用熟知技術、載劑及賦形劑中之任一者。本文所述醫藥組合物之概述可發現於例如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第十九版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995) ; Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975 ; Liberman, H.A.及Lachman, L.編, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 ; 及 *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第七版. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999)中，其以全文引用的方式

併入本文中。

如本文所用，醫藥組合物係指依魯替尼、CYP3A4抑制劑及/或額外治療劑與其他化學組分之混合物，諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑。

在實施本文提供之治療或使用方法時，投與治療有效量之本文揭示之化合物，治療疾病、病症或病況。在一些實施例中，哺乳動物為人類。化合物之治療有效量可視化合物、疾病嚴重程度、年齡及個體相對健康狀況及其它因素而變化。

如本文所用，術語「組合」意謂由混合或組合依魯替尼與CYP3A4抑制劑(及任何額外治療劑)產生之產物且包括固定及非固定組合。術語「固定組合」意謂依魯替尼及CYP3A4抑制劑皆在單個實體或劑型中投與。術語「非固定組合」意謂依魯替尼及CYP3A4抑制劑以各別實體或劑型形式同時、並行或依序(無特定間隔時間限制)投與，其中該投與在患者體內提供有效含量之兩種化合物。後者亦應用於混合液療法，例如三種或三種以上活性成分之投與。

包括本文所述化合物之醫藥組合物可以習知方式製造，諸如(僅舉例而言)藉助於習知混合、溶解、粒化、製糖衣藥丸、水磨、乳化、囊封、截留或壓縮製程。

劑型

在某些實施例中，本文揭示包含Btk抑制劑及CYP3A4抑制劑之劑型。在某些實施例中，本文進一步揭示包含依魯替尼及CYP3A4抑制劑之劑型。在一些實施例中，劑型為組合劑型。在一些實施例中，劑型為固體口服劑型。在一些實施例中，劑型為錠劑、丸劑或膠囊。在一些實施例中，劑型為控制釋放劑型、延遲釋放劑型、緩釋劑型、脈衝釋放劑型、多顆粒劑型或混合立即釋放及控制釋放調配物。在一些實施例中，該劑型包含控制釋放包衣。在一些實施例中，該等劑型

包含控制依魯替尼釋放之第一控制釋放包衣及控制CYP3A4抑制劑釋放之第二控制釋放包衣。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：抗心律不整藥；抗組織胺；唑類抗真菌劑；苯并二氮呋；鈣離子通道阻斷劑；HIV抗病毒劑；HMG CoA還原酶抑制劑；巨環內酯抗生素；促動力劑；蛋白酶抑制劑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為：阿普唑侖；胺碘酮；胺氯地平；阿瑞吡坦；阿立哌唑；阿司咪唑；阿托伐他汀；博賽潑維；丁螺環酮；氯黴素；氯芬尼拉明；西咪替丁；環丙沙星；西沙必利；克拉黴素；庫比斯塔(GS-9350)；庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物；環孢靈；地拉韋啉；地西洋→3-OH；二硫代胺基甲酸二乙酯；地爾硫卓；紅黴素；非洛地平；氟康唑；氟伏沙明；孕二烯酮；格列衛；葡萄柚汁；氟哌啶醇；伊馬替尼；茚地那韋；依曲康唑；酮康唑；洛伐他汀；美沙酮；米貝地爾；咪達唑侖；米非司酮；奈法唑酮；奈非那韋；硝苯地平；尼索地平；尼群地平；諾氟沙星；去甲氟西汀；哌迷清；奎寧；奎尼丁→3-OH；利托那韋；沙喹那韋；西地那非；辛伐他汀；楊桃；他克莫司(FK506)；他莫昔芬；特拉匹韋；泰利黴素；曲唑酮；三唑侖；醋竹桃黴素；維拉帕米；特拉匹韋；長春新鹼；伏立康唑；或其任何組合。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為庫比斯塔(GS-9350)或庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為酮康唑。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑為利托那韋。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg至約70 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65

mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg或約140 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg。在一些實施例中，依魯替尼為非晶形或結晶。在一些實施例中，劑型提高依魯替尼之口服生物可用性。在一些實施例中，劑型提高依魯替尼之C_{max}。在一些實施例中，劑型提高依魯替尼之AUC。在一些實施例中，劑型使依魯替尼之C_{max}比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的C_{max}提高約20×至約40×，或約25×至約35×。在一些實施例中，劑型使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約15×至約35×，或約20×至約30×。在一些實施例中，劑型使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約35×。在一些實施例中，劑型使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約30×。在一些實施例中，劑型使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約25×。在一些實施例中，劑型使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約20×。在一些實施例中，劑型使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約15×。在一些實施例中，劑型使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約10×。在一些實施例中，劑型使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約5×。在一些實施例中，劑型使依魯替尼之AUC比無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的AUC提高約2×至約4×。在一些實施例中，劑型相較於無CYP3A4抑制劑時投與之依魯替尼的T_{max}或T_{1/2}未顯著影響依魯替尼之T_{max}或T_{1/2}。在一些實施例中，劑型進一步包含瘤可寧、異環磷醯胺、小紅莓、美沙拉秦、沙利竇邁、來那度胺、西羅莫司、依維莫司、氟達拉賓、福他替

尼、太平洋紫杉醇、多西他賽、奧法木單抗、利妥昔單抗、地塞米松、強的松、CAL-101、替伊莫單抗、托西莫單抗、硼替佐米、噴司他丁、內皮抑制素或其組合。在一些實施例中，劑型進一步包含環磷醯胺、羥基道諾黴素、長春新鹼及強的松，及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，劑型進一步包含苯達莫司汀及利妥昔單抗。在一些實施例中，劑型進一步包含氟達拉賓、環磷醯胺及利妥昔單抗。在一些實施例中，劑型進一步包含環磷醯胺、長春新鹼及強的松，及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，劑型進一步包含依託泊苷、小紅莓、長春新鹼、環磷醯胺、潑尼龍及視情況存在之利妥昔單抗。在一些實施例中，劑型進一步包含地塞米松及來那度胺。

本文所述之醫藥組合物可針對經任何習知方式投與調配，包括(但不限於)口服、非經腸(例如靜脈內、皮下或肌肉內)、經頰、鼻內、直腸或經皮投與途徑。如本文所用，術語「個體」及「患者」可互換使用且意謂動物，較佳哺乳動物，包括人類或非人類。該等術語均無需專業醫生監督(連續或不連續)。

本文所述之醫藥組合物調配成任何適合劑型，包括(但不限於)固體口服劑型、控制釋放調配物、快速熔融調配物、起泡調配物、錠劑、散劑、丸劑、膠囊、延遲釋放調配物、緩釋調配物、脈衝釋放調配物、多顆粒調配物，及混合立即釋放及控制釋放調配物。

習知醫藥技術包括例如以下方法中之一者或組合：(1)乾式混合，(2)直接壓縮，(3)研磨，(4)乾式或非水性粒化，(5)濕式粒化或(6)融合。參看例如Lachman等人, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986)。其他方法包括例如噴霧乾燥、鍋包衣、熔融粒化、粒化、流體化床噴霧乾燥或包衣(例如沃斯特包衣(wurster coating))、切線包衣、頂部噴霧、製錠、擠壓及其類似方法。

本文所述之醫藥劑型可包括一或多種醫藥學上可接受之添加

劑，諸如相容載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、調味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、界面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、濕潤劑、增塑劑、穩定劑、穿透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或其中一或多者之組合。在其他態樣中，使用標準包衣程序，諸如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第20版 (2000)中所述者，在醫藥組合物周圍提供膜包衣。

劑量及治療方案

在一些實施例中，與CYP3A4抑制劑組合投與的依魯替尼之量為40 mg/天至1000 mg/天，包括1000 mg/天。在一些實施例中，所投與之依魯替尼之量為約40 mg/天至70 mg/天。在一些實施例中，每天投與之依魯替尼之量為約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg或約140 mg。在一些實施例中，所投與之依魯替尼之量為約40 mg/天。在一些實施例中，所投與之依魯替尼之量為約50 mg/天。在一些實施例中，所投與之依魯替尼之量為約60 mg/天。在一些實施例中，所投與之依魯替尼之量為約70 mg/天。

在一些實施例中，與CYP3A4抑制劑共投與之依魯替尼的AUC₀₋₂₄為約50至約10000 ng*h/mL。在一些實施例中，與CYP3A4抑制劑共投與的依魯替尼之C_{max}為約5 ng/mL至約1000 ng/mL。

在一些實施例中，依魯替尼每天投與一次、每天投與兩次或每天投與三次。在一些實施例中，依魯替尼每天投與一次。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑每天投與一次、每天投與兩次或每天投與三次。在一些實施例中，CYP3A4抑制劑每天投與一次。在一些實施例

中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑每天一次共同投與(例如在單個劑型中)。在一些實施例中，依魯替尼及CYP3A4抑制劑為維持療法。

在一些實施例中，投與本文揭示之組合物用於預防性、治療性或維持性處理。在一些實施例中，投與本文揭示之組合物用於治療性應用。在一些實施例中，投與本文揭示之組合物用於治療性應用。在一些實施例中，本文揭示之組合物作為維持性療法投與，例如用於正在緩解之患者。

在患者狀態得到改善的情形中，在醫生斟酌後，可連續進行化合物投與；或者，所投與之藥物劑量可臨時減少或臨時暫停持續特定時間長度(亦即「藥物假期」)。藥物假期之長度可在2天至1年之間變化，包括(僅舉例而言)2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。藥物假期期間之劑量減少可為10%-100%，包括(僅舉例而言)10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

一旦患者情況出現改善，則必要時投與維持劑量。隨後，隨著症狀變化，可降低投與劑量或頻率或其兩者直至改善之疾病、病症或病況得以保持的程度。然而，患者可能在症狀之任何復發後需要長期間歇性治療。

對應於所述量之既定藥劑之量將視以下因素變化，諸如特定化合物、疾病嚴重程度、需要治療之個體或宿主的特點(identity)(例如體重)，但仍可以此項領域中已知之方式根據該情形周圍之特定情況常規決定，包括例如所投與之特定藥劑、投與途徑，及所治療之個體或宿主。然而，一般而言，用於成人治療之劑量通常將在每天0.02 - 5000 mg範圍中，或每天約1 - 1500 mg。所要劑量可以單獨劑量或以

同時(或經短時間段)或適當間隔投與之分開劑量(如每天2、3、4或4次以上子劑量)存在。

本文所述之醫藥組合物可為適於單獨投與確切劑量之單位劑型。在單位劑型中，調配物分成含有適當量一或多種化合物之單位劑量。單位劑型可為含有離散量之調配物的封裝形式。非限制性實例為封裝之錠劑或膠囊，及小瓶或安瓿中之散劑。水性懸浮液組合物可封裝於單劑量、不可重新蓋緊之容器。或者，可使用多劑量可重新蓋緊之容器，在此情形中，組合物中通常包括防腐劑。僅舉例而言，用於非經腸注射之調配物可存在於單位劑型(包括(但不限於)安瓿)或添加有防腐劑之多劑量容器中。

前述範圍僅為示意性的，因為關於個體治療方案之變量個數很多，且常見此等推薦值的顯著偏移。該等劑量可視多種變數改變，不限於所用化合物之活性、待治療疾病或病況、投與模式、個別個體之需要、所治療疾病或病況之嚴重程度、及從業者之判斷。

可藉由標準醫藥程序在細胞培養物或實驗動物中該等治療方案之毒性及治療功效，包括(但不限於)測定LD50(致死50%群體的劑量)及ED50(在50%群體中治療學上有效之劑量)。毒性與治療效果之間的劑量比為治療指數，且其可表示為LD50與ED50之間的比率。展示高治療係數之化合物較佳。自細胞培養檢定及動物研究獲得之資料可用於調配人類之劑量範圍。該等化合物之劑量較佳在包括ED50與最小毒性之循環濃度範圍內。劑量可視所採用劑型及所利用投與途徑在此範圍內變化。

套組/製造物品

為了用於本文所述之用途的治療方法，本文亦描述套組及製造物品。該等套組包括經隔開以接收一或多個容器(諸如小瓶、試管及其類似物，各容器包含一種待用於本文所述方法之單獨要素)之運載

工具、封裝或容器。適合容器包括例如小瓶、管瓶、注射器及試管。在一個實施例中，容器由諸如玻璃或塑膠之多種材料形成。

本文提供之製造物品含有封裝材料。醫藥封裝材料之實例包括(但不限於)發泡封裝、小瓶、試管、包、容器、小瓶，及適於所選調配物及所欲投與及治療模式的任何封裝材料。

舉例而言，容器包括視情況為組合物或與如本文所揭示之CYP3A4抑制劑組合的依魯替尼。該等套組視情況包括與其在本文所述方法中之用途相關的辨識描述或標籤或說明書。

套組通常包括列出內容物及/或使用說明之標籤，及具有使用說明之藥品說明書。通常將亦包括一組說明書。

在一個實施例中，標籤在容器上或與容器締合。在一個實施例中，當形成標籤之字母、數字或其他符號連接、模製或蝕刻至容器本身時，標籤在容器上；當標籤存在於亦固持容器之接收器或容器內時，標籤與容器締合，例如為封裝插頁形式。在一個實施例中，標籤用於指示欲用於特定治療用途的內容物。標籤亦指示使用內容物之指導，諸如在本文所述方法中。

在某些實施例中，醫藥組合物存在於封裝或施配器裝置中，封裝或施配器裝置含有一或多個含有本文提供之化合物的單位劑型。包裝例如含有金屬或塑膠箔，諸如發泡包裝。在一個實施例中，包裝或施配器裝置附有投與說明。在一個實施例中，包裝或施配器亦附有與容器關聯的管理製造、使用或銷售藥品的政府機關規定形式之通知，該通知為機關批准用於人類或獸醫投與之藥物形式的反映。該通知例如為美國食品藥品監督管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准用於處方藥物的標籤或經批准產品插頁。在一個實施例中，亦可製備含有在相容醫藥載劑中調配之本文提供之化合物的組合物，置於適當容器中，且貼標籤，以供治療指定病況。

實例

以下成分、配方、方法及用於實施本文揭示之方法的程序與上文所述者相對應。

實例1：酮康唑對依魯替尼於健康個體中之藥物動力學之作用之評定的研究

目的：此研究之目的為確定酮康唑對口服投與之依魯替尼之藥物動力學的作用。

招募18名健康男性個體。其在第1天接受120 mg單獨依魯替尼(3 × 40 mg)，且在第7天接受40 mg依魯替尼與酮康唑之組合。在第4天至第6天單獨口服投與酮康唑(每天一次400 mg [2 × 200 mg])，在第7天，在依魯替尼給藥之前1小時投與，且在第8天及第9天再次單獨投與。量測完全pK直至72小時。研究顯示當伴隨酮康唑給藥時，會顯著影響健康個體中之依魯替尼全身暴露。結果呈現於圖1、圖2、圖5及圖7，及表1a (第1天之pK參數，依魯替尼)、表1b (第1天之pK參數，依魯替尼)、表3a (第7天之pK參數，依魯替尼)、表3b (第7天之pK參數，依魯替尼)、表5 (依魯替尼pK參數，第1天)及表6 (依魯替尼pK參數，第7天)中。共投與酮康唑對PCI-45227之藥物動力學的結果呈現於圖3、圖4、圖6及圖8，以及表2a (第1天之pK參數，PCI-45227)、表2b (第1天之pK參數，PCI-45227)、表4a (第7天之pK參數，PCI-45227)、表4b (第7天之pK參數，PCI-45227)、表7 (PCI-45227 pK參數，第1天)及表8 (PCI-45227 pK參數，第7天)。

表1a

依魯替尼(血漿)					
	DN*Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	tlast (h)	DN*AUC0-24 (h.ng/mL)	DN*AUClast (h.ng/mL)
n	18	18	18	18	18
平均值	3.92	1.89	34.00	21.3	23.8
SD	2.22	0.70	15.54	12.4	15.0
CV%	56.8	37.2	45.7	58.4	63.1

中值	3.57	1.75	24.01	18.5	19.2
Min	0.923	1.00	12.00	7.55	7.47
Max	9.67	3.03	72.00	55.8	64.0
幾何平均值	3.33	1.77	30.93	18.7	20.4

表1b

依魯替尼(血漿)							
	DN*AUC ∞ (h.ng/mL)	T½項 (h)	λz (1/h)	AUMC ∞ (h.h.ng/mL)	MRT (h)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)
n	12	12	12	12	12	12	12
平均值	28.1	8.20	0.112	857	8.93	19049	2014
SD	17.5	3.22	0.0896	720	4.01	6133	1300
CV%	62.4	39.3	79.8	83.9	44.9	32.2	64.5
中值	22.4	8.63	0.0806	693	9.13	19027	1799
Min	7.58	1.85	0.0562	78.3	3.45	7189	617
Max	64.8	12.34	0.375	2117	17.8	28835	5279
幾何平均值	23.7	7.36	0.0941	576	8.11	17959	1691

表2a

PCI-45227 (血漿)					
	DN*Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	tlast (h)	DN*AUC0-24 (h.ng/mL)	DN*AUClast (h.ng/mL)
n	18	18	18	18	18
平均值	9.70	2.42	66.7	82.2	101
SD	3.98	0.88	10.26	30.6	33.3
CV%	41.1	36.4	15.4	37.2	32.8
中值	9.45	2.00	72.00	81.3	100
Min	2.59	1.00	48.00	33.1	55.9
Max	18.9	4.00	72.05	144	170
幾何平均值	8.81	2.25	65.80	76.6	96.4

表2b

PCI-45227 (血漿)							
	DN*AUC ∞ (h.ng/mL)	T½項 (h)	λz (1/h)	AUMC ∞ (h.h.ng/mL)	MRT (h)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)
n	18	18	18	18	18	18	18
平均值	103	11.41	0.0630	4297	14.3	7073	428
SD	33.5	2.33	0.0119	1286	3.5	2960	140
CV%	32.5	20.4	18.8	29.9	24.4	41.9	32.8
中值	101	10.74	0.0645	3979	13.6	7059	395
Min	56.4	8.59	0.0412	2333	9.9	3428	231
Max	173	16.84	0.0807	6841	23.9	16146	709
幾何平均值	98.2	11.2	0.0619	4122	14.0	6578	407

表3a

依魯替尼(血漿)					
	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	tlast (h)	AUC0-24 (h.ng/mL)	AUClast (h.ng/mL)
n	18	18	18	18	18
平均值	108	1.97	42.68	510	533
SD	44.3	0.53	13.15	194	199
CV%	41.0	26.9	30.8	38.1	37.3
中值	122	2.00	48.00	541	559
Min	19.7	1.50	24.00	138	160
Max	187	3.03	72.00	878	878
幾何平 均值	95.2	1.91	40.51	464	488

表3b

依魯替尼(血漿)							
	AUC ∞ (h.ng/mL)	T½項 (h)	λ_z (1/h)	AUMC ∞ (h.h.ng/mL)	MRT (h)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)
n	18	18	18	18	18	18	18
平均值	536	6.32	0.124	3504	6.8	885	92.0
SD	199	2.00	0.0529	1531	2.0	729	55.8
CV%	37.2	31.6	42.5	43.7	29.0	82.3	60.7
中值	560	6.68	0.104	3635	6.2	708	71.5
Min	162	2.76	0.0708	1504	4.1	184	45.4
Max	882	9.79	0.251	8341	11.1	2812	247
幾何平 均值	491	5.98	0.116	3235	6.6	702	81.4

表4a

PCI-45227 (血漿)					
	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	tlast (h)	AUC0-24 (h.ng/mL)	AUClast (h.ng/mL)
n	18	18	18	18	18
平均值	3.71	3.95	68.01	54.5	85.2
SD	0.775	1.26	9.20	11.8	22.0
CV%	20.9	31.9	13.5	21.7	25.8
中值	3.74	4.00	72.00	53.8	82.7
Min	2.27	2.00	48.02	37.7	52.7
Max	4.86	6.02	72.05	83.2	138
幾何平 均值	3.63	3.77	67.30	53.4	82.7

表4b

PCI-45227 (血漿)							
	AUC ∞ (h.ng/mL)	T½項 (h)	λ_z (1/h)	AUMC ∞ (h.h.ng/mL)	MRT (h)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)
n	18	18	18	18	18	18	18

平均值	92.2	17.99	0.0407	2416	25.4	11568	461
SD	24.8	4.57	0.00976	1069	5.7	2551	115
CV%	26.9	25.4	24.0	44.2	22.6	22.1	25.0
中值	89.6	16.61	0.0417	2177	24.8	11182	447
Min	58.3	10.56	0.0244	1073	15.6	6346	272
Max	147	28.43	0.0656	5288	40.6	17280	686
幾何平均值	89.4	17.49	0.0396	2216	24.8	11295	448

表5

依魯替尼(血漿)							
	Cmax (ng/mL)	DN* Cmax (ng/mL)	tmax (h)	tlast (h)	AUC0-24 (h.ng/mL)	DN*AUC0-24 (h.ng/mL)	T1/2, 項 (h)
n	18	18	18	18	18	18	12
平均值	11.8	3.92	1.89	34.00	63.8	21.3	8.20
CV%	56.8	56.8	37.2	45.7	58.4	58.4	39.3

表6

依魯替尼(血漿)					
	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	tlast (h)	AUC0-24 (h.ng/mL)	t項 (h)
n	18	18	18	18	12
平均值	108	1.97	42.68	510	6.32
CV%	41.0	26.9	30.8	38.1	31.6

表7

PCI-45227 (血漿)							
	Cmax (ng/mL)	DN* Cmax (ng/mL)	tmax (h)	tlast (h)	AUC0-24 (h.ng/mL)	DN*AUC0-24 (h.ng/mL)	T1/2, 項 (h)
n	18	18	18	18	18	18	12
平均值	29.1	9.70	2.42	66.67	247	82.2	11.41
CV%	41.1	41.1	36.4	15.4	37.2	37.2	20.4

表8

PCI-45227 (血漿)					
	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	tlast (h)	AUC0-24 (h.ng/mL)	T1/2, 項 (h)
n	18	18	18	18	12
平均值	3.71	3.95	68.01	54.5	17.99
CV%	20.9	31.9	13.5	21.7	25.4

實例2：葡萄柚汁對依魯替尼於健康個體中之藥物動力學之作用之評定的研究

目的：此研究之目的為確定葡萄柚汁對口服投與之依魯替尼之

藥物動力學的作用。

招募8名健康個體用於此交叉研究。其在第1天接受560 mg單獨依魯替尼。七天後，將個體隨機分成兩組；第1組：560 mg依魯替尼，在給藥30分鐘後繼之以標準早餐；及第2組：個體在前一晚飲用240 mL葡萄柚汁且在給予依魯替尼(140 mg)之前30分鐘再飲用葡萄柚汁，在給藥30分鐘後繼之以標準早餐。

研究顯示食物藉由增加腸系膜及內臟血流減弱葡萄柚汁(腸內CYP3A4抑制劑)之影響，導致相較於禁食條件較高的全身生物可用性。因此，葡萄柚汁在此研究中引起的對AUC之作用小於禁食條件下的估算。結果呈現於圖9及表9中。

表9

	依魯替尼(560 mg) 單獨禁食 (N=8)	依魯替尼(560 mg) 單獨進食 (N=8)	依魯替尼(140 mg) + 葡萄柚汁 (N=8)
T _{max} h , 中值(範圍)	4 (1-5)	2 (2-5)	2 (1-2)
C _{max} , ng/mL	45 (43)	128 (46)	125 (68)
AUC _{0-24h} , ng*h/mL	229 (107)	544 (161)*	339 (97)*
AUC _{last} , ng*h/mL	289 (117)	606 (160)	325 (103)
AUC _{inf} , ng*h/mL	368 (80)	659(132)	334 (105)
T _{1/2} , h	13 (5) [†]	10 (4)*	6 (2)

*n=7 ; [†]N=3

實例3：利福平對依魯替尼於健康個體中之藥物動力學之作用之評定的研究

目的：此研究之目的為確定利福平(CYP3A4誘導劑)對口服投與之依魯替尼之藥物動力學的作用。

招募18名健康個體。其在第1天接受560 mg單獨依魯替尼(3 × 40 mg)之單次口服給藥，及在第11天560 mg依魯替尼單次口服給藥與600 mg利福平單次口服給藥之組合。在第7天至第13天單獨口服投與利福平(每天一次600 mg)。在給藥之前及兩次依魯替尼給藥後超過72小時

收集用於依魯替尼之PK分析的連續血液樣品。研究顯示當伴隨利福平給藥時，會顯著影響健康個體中之依魯替尼全身暴露。結果呈現於圖10及表10中。

表10

	依魯替尼(560mg) 單獨 (N=18)	依魯替尼(560 mg) + 利福平 (N=17)
T _{max} h, 中值(範圍)	2 (1-8)	3 (2-24)
C _{max} , ng/mL	42 (30)	3(3)
AUC _{0-24h} , ng*h/mL	259 (176)	29 (23)
AUC _{last} , ng*h/mL	335 (229)	38 (37)
AUC _{inf} , ng*h/mL	397 (252)*	59 (64) [†]
T _{1/2} , h	10 (3)*	8(4) [†]

*n=11 ; [†]n=5

實例4：實例1-3之研究的代謝物(PCI-45227)比依魯替尼比率

實例1、2及3中之研究的代謝物(PCI-45227)/依魯替尼比率分別顯示於表11、表12及表13中。口服投與依魯替尼與酮康唑、葡萄柚汁及利福平後，AUC對於基線表觀清除率之變化顯示於圖11中。

表11

	代謝物/依魯替尼比率 依魯替尼		依魯替尼+ 酮康唑	
	C _{max}	AUC _{last}	C _{max}	AUC _{last}
n	18	18	18	18
平均值	2.64	5.03	0.0462	0.189
CV%	36.6	55.2	110.6	89.2
Min	1.00	1.70	0.0219	0.0952
Max	4.36	12.50	0.229	0.804

表12

	代謝物/依魯替尼比率				依魯替尼+ 葡萄柚汁	
	依魯替尼禁食		依魯替尼進食		C _{max}	AUC _{last}
N	8	8	8	8	8	8
平均值	2.41	3.09	1.03	1.95	0.317	0.836
CV%	46.3	42.8	29.8	34.1	45.7	41.3
Min	0.847	1.70	0.701	1.11	0.130	0.352
Max	4.60	5.86	1.65	3.03	0.544	1.23

表13

	代謝物/依魯替尼比率			
	依魯替尼		依魯替尼+利福平	
	C _{max}	AUC _{last}	C _{max}	AUC _{last}
n	18	18	17	17
平均值	2.09	3.10	20.8	15.5
CV%	46.1	32.5	57.2	65.8
Min	0.70	1.57	2.23	1.31
Max	4.35	5.48	47.0	35.7

實例5：在慢性淋巴細胞白血病中共投與依魯替尼及GS9350的安全性及耐受性研究

目的：

此研究之目的為確定在患有B細胞慢性淋巴細胞白血病/小淋巴細胞性淋巴瘤/彌漫性高度分化淋巴細胞性淋巴瘤之患者中口服投與依魯替尼及口服投與GS9350的安全性及最佳劑量。

主要結果量度：

依魯替尼與GS9350之組合的安全性及耐受性(頻率、嚴重程度及不良事件之關聯性)。

次要結果量度：

藥物動力學/藥效學評定。

腫瘤反應 - CLL及SLL (B細胞淋巴瘤)以及反應持續時間的新近準則所定義之整體反應速率。

適用性：

18歲及18歲以上；兩種性別皆合格。

納入準則：

僅針對未治療組：男性及女性≥ 65歲，確診CLL/SLL，需要根據NCI或國際工作組準則11-14 (International Working Group guidelines11-14)治療。

僅針對復發/難治癒組：男性及女性≥ 18歲，確診對療法無反應

之復發/難治癒CLL/SLL (亦即，2次以上先前治療CLL/SLL失敗且患CLL之個體的至少一個方案必需使用嘌呤類似物[例如氟達拉賓])。

體重 ≥ 40 kg。

ECOG體力狀態 ≤ 2 。

若有生育能力及能夠孕育孩子，則同意在研究期間及最後一次給予研究藥物後30天內使用避孕方法。

願意及能夠參與此研究方案中之所有必需評估及程序，包括吞服膠囊無困難。

能夠理解研究之目的及風險且提供簽名及註明日期的知情同意書且授權使用受保護之健康資訊(根據國家及地方個體隱私規章)。

排除準則：

研究者認為可能損害個體安全，干擾依魯替尼PO之吸收或代謝，或使研究結果處於不當風險中的威脅生命之疾病、醫學狀況或器官系統功能障礙。

在第一次給予研究藥物4週內使用任何免疫療法、化學療法、放射性療法或實驗療法(允許用於疾病相關症狀之皮質類固醇，但在投與研究藥物之前需要1週清除)。

中樞神經系統(CNS)受淋巴瘤所累。

在第一次給予研究藥物之前4週內進行大手術。

肌酸酐 $> 1.5 \times$ 規定正常值上限(ULN)；總膽紅素 $> 1.5 \times$ ULN (除非由於吉伯氏病(Gilbert's disease))；及天冬胺酸鹽胺基轉移酶(AST)或丙胺酸胺基轉移酶(ALT) $> 2.5 \times$ ULN，除非相關疾病。

伴隨使用已知引起QT延長或尖端扭轉的藥物。

篩選心電圖(ECG)顯著異常，包括左束支阻斷，2度第II型AV阻斷，3度阻斷，心動徐緩，及QTc > 470 msec。

哺乳或懷孕。

實例6：依魯替尼及酮康唑之組合於患有復發/難治癒套細胞淋巴瘤(MCL)之個體中的安全性及功效

目的：

此試驗之主要目標為評估依魯替尼與酮康唑之組合於患有套細胞淋巴瘤(MCL)之復發/難治癒個體中之功效。次要目標為評估依魯替尼與酮康唑之組合在此群體中之安全性。

主要結果量度：

量測對依魯替尼與酮康唑之組合起反應之參與者數目。

次要結果量度：

量測具有不良事件之參與者數目，作為安全性及耐受性之量度。

量測輔助測定身體如何對研究藥物起反應之藥物動力學。

患者報導結果(量測報導決定健康相關生活品質之結果的參與者數目)。

適用性：

18歲及18歲以上；兩種性別皆合格。

納入準則：

男性及女性 ≥ 18 歲。

ECOG體力狀態 ≤ 2 。

病理學確認MCL，過度表現細胞週期素D1或t(11;14)之資料，及最長直徑 ≥ 2 cm且2個垂直尺寸中可量測之切面成像上的可量測疾病。

記錄到對最近治療方案未能實現至少部分反應(PR)或最近治療方案後記錄到疾病進展疾病。

至少1次，但不超過5次針對MCL之先前治療方案(注意：已接受 ≥ 2 個週期的先前硼替佐米治療(以單獨藥劑形式或作為組合療法方案

之部分)之個體將認為是硼替佐米暴露)。

願意及能夠參與此研究方案中之所有必需評估及程序，包括吞服膠囊無困難。

能夠理解研究之目的及風險且提供簽名及註明日期的知情同意書且授權使用受保護之健康資訊(根據國家及地方個體隱私規章)。

排除準則：

第一次給予研究藥物3週內先前化學療法，6週內亞硝脲，4週內治療性抗癌抗體，10週內放射性或毒性免疫結合物，3週內放射性療法，或2週內大手術。

研究者認為可能損害個體安全，干擾依魯替尼膠囊之吸收或代謝，或使研究結果處於不當風險中的任何威脅生命之疾病、醫學狀況或器官系統功能障礙。

臨床上嚴重之心血管疾病(諸如篩選6個月內不受控或有症狀心律不整、充血性心臟衰竭或心肌梗塞，或如New York Heart Association Functional Classification所定義之任何3類或4類心臟病)。

吸收障礙症候群、嚴重影響腸胃功能之疾病或胃或小腸之反應或潰瘍性結腸炎、有症狀發炎性腸病或部分或完全腸梗阻。

以下實驗室異常中之任一者：1. 嗜中性白血球絕對計數(ANC) < 750細胞/mm³ ($0.75 \times 10^9/L$)，除非存在有記錄之骨髓受累。2. 不受輸血支持影響的血小板計數 < 50,000個細胞/mm³ ($50 \times 10^9/L$)，除非存在有記錄之骨髓受累。3. 血清天冬胺酸鹽轉移酶(AST/SGOT)或丙胺酸轉移酶(ALT/SGPT) $\geq 3.0 \times$ 正常值上限(ULN)。4. 肌酸酐 $> 2.0 \times$ ULN。

實例7：依魯替尼與利托那韋之組合於高風險慢性淋巴細胞白血病及小淋巴細胞性淋巴瘤患者中之第2階段研究

目的：

此臨床研究之目標為獲悉與利托那韋組合之依魯替尼是否能幫助控制慢性淋巴細胞白血病(CLL)及小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)。亦將研究此組合之安全性。

主要結果量度：

無進展生存率(PFS) [時間範圍：3個月] - 無進展生存率定義為治療至進行性疾病或死亡(較早發生者)的時間間隔。

完全緩解(CR)、部分緩解(PR)或穩定疾病(SD)之患者均記為無進展。

使用乘積極限法(Kaplan-Meier method)估算存活或疾病進展時間函數。

次要結果量度：毒性[時間範圍：3個月] - 由類型、頻率及嚴重程度報導之毒性。針對選定不良事件及實驗量度將每位患者之最差毒性分級製成表格。藉由遵照 $\beta(1,1)$ 假定毒性先驗可能性基於貝葉斯模型(Bayesian model) (β -二項式)監測之毒性(3級或4級)。

適用性：

18歲及18歲以上；兩種性別皆合格。

納入準則：

患者必需診斷為高風險CLL/SLL且先前使用高達3列先前療法治療。由存在17p缺失或11q缺失或TP53突變定義高風險CLL及高風險SLL。在先前第一列化學免疫療法(諸如FCR方案)後具有小於3年之短緩解持續時間的任何CLL及SLL患者亦滿足高風險CLL/SLL準則，不管是否存在細胞遺傳異常。

具有17p缺失或TP53突變之CLL及SLL患者將無需已接受任何先前療法，只要CLL/SLL患者對標準一線化學免疫療法結果不良，若該等患者未經治療或若其接受高達3列先前療法，則該等患者將合格。

患者必需具有藉由2008 IWCLL準則治療之指示。

簽署知情同意書時，患者年齡 > 18 歲。理解且自願簽署知情同意書。能夠遵守研究程序及追蹤檢查。

ECOG/WHO體力狀態為0-1。

有生育潛力之患者必需願意在研究期間且在最後一次給予研究藥物後30天內實施高效生育控制(例如避孕套、植入物、可注射劑、組合口服避孕藥、一些子宮內裝置[IUD]、性自製或伴侶絕育)。有生育潛力之女性包括已經歷月經初潮且未進行成功手術絕育(子宮切除術、兩側輸卵管結紮或雙側卵巢切除術)或並非絕經後之任何婦女。絕經後定義如下：無另一原因閉經 ≥ 12 個連續月且有記錄之血清促濾泡素(FSH)含量 >35 mIU/mL；有生育潛力之男性為未經手術絕育之任何男性。

由以下全部指示之適當腎及肝功能：總膽紅素 $\leq 1.5 \times$ 規定正常值上限(ULN)，但由吉伯氏病引起膽紅素升高之患者將允許參與；ALT $\leq 2.5 \times$ ULN；且除非有相關疾病，否則如寇克斯克-高特等式(Cockcroft- Gault equation)所計算之估計肌酸酐清除率(CrCl) > 30 mL/min。

3年內無先前惡性疾病，但正在治療之基底細胞、皮膚鱗狀細胞癌或子宮頸或乳房原位癌除外。

有生育潛力之女性需要尿妊娠測試(第1天後7天內)

排除準則：

懷孕或母乳餵養婦女。

治療包括在登記之前21天內或進行此試驗時的化學療法、化學免疫療法、單株抗體療法、放射性療法、高劑量皮質類固醇療法(每天超過60 mg強的松或等效物)或免疫療法。

在第一次給予研究藥物之前30天內接受研究藥劑或先前已服用依魯替尼。若在此時間點之前接受任何研究藥劑，則在第一次給予研

究藥物之前藥物相關毒性必需恢復至1級或1級以下。

全身性真菌、細菌、病毒或其他感染未受控制(定義為展現與感染有關的正在進行之病徵/症狀且儘管使用了適當抗生素或其他治療但無改善)。

患有不受控自體免疫溶血性貧血(AIHA)或自體免疫血小板減少症(ITP)之患者。

針對此方案篩選時患有嚴重造血機能不全之患者，如絕對嗜中性白血球計數小於500/ μ L及/或血小板計數小於30,000/ μ L所定義。

任何其他嚴重併發疾病或具有嚴重器官功能障礙史或涉及心臟、腎臟、肝臟或其他器官系統之疾病史，此可使患者在進行使用依魯替尼及利妥昔單抗之療法時處於不當風險中。

嚴重之心血管疾病(諸如篩選6個月內不受控或有症狀心律不整、充血性心臟衰竭或心肌梗塞，或如New York Heart Association Functional Classification所定義之任何3類或4類心臟病)。

篩選ECG顯著異常，包括左束支阻斷，2度第II型AV阻斷，3度阻斷，心動徐緩，及QTc > 470 msec。

若個體參與研究則將其置於不可接受之風險下的任何嚴重醫學病況、實驗室異常或精神疾病。

6個月內中風或腦出血史。

出血素質或凝血障礙跡象。

第1天之前28天內，大手術程序、開放性活檢或嚴重外傷，在研究過程期間預期需要大手術程序。在第1天之前7天內，小手術程序、細針抽吸或組織芯活檢。允許骨髓抽吸及/或活組織檢查。

嚴重未癒合傷口、潰瘍或骨折。

在此研究之療法期間禁止任何化學療法(例如苯達莫司汀、環磷醯胺、噴司他丁或氟達拉賓)、免疫療法(例如阿侖單抗或奧法木單

抗)、骨髓移植、實驗療法或放射性療法。

在開始研究藥物7天內及研究藥物治療期間禁止使用已知會延長QTc間隔之藥物或可能與尖端扭轉相關之藥物。

本文所述之實例及實施例為說明性的且向熟習此項技術者提議之多種修正或改變包括在本發明內。如熟習此項技術者將瞭解，上文實例中列出之特定組分可換為其他功能上等效之組分，例如稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、填充劑及其類似物。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種醫藥組合物，其包含，
 - a. 治療有效量之依魯替尼(Ibrutinib)；
 - b. CYP3A4抑制劑；及
 - c. 醫藥學上可接受之賦形劑。
2. 如請求項1之醫藥組合物，其中該CYP3A4抑制劑為：抗心律不整藥；抗組織胺；唑類抗真菌劑；苯并二氮呋；鈣離子通道阻斷劑；HIV抗病毒劑；HMG CoA還原酶抑制劑；巨環內酯抗生素；促動力劑(prokinetic)；蛋白酶抑制劑；或其任何組合。
3. 如請求項1之醫藥組合物，其中該CYP3A4抑制劑為：阿普唑侖(alprazolam)；胺碘酮(amiodarone)；胺氯地平(amlodipine)；阿瑞吡坦(aprepitant)；阿立哌唑(aripiprazole)；阿司咪唑(astemizole)；阿托伐他汀(atorvastatin)；博賽潑維(boceprevir)；丁螺環酮(buspirone)；氯黴素(chloramphenicol)；氯芬尼拉明(chlorpheniramine)；西咪替丁(cimetidine)；環丙沙星(ciprofloxacin)；西沙必利(cisapride)；克拉黴素(clarithromycin)；庫比斯塔(cobicistat) (GS-9350)；庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物；環孢靈(cyclosporine)；地拉韋啉(delaviridine)；地西洋(diazepam)→3-OH；二硫代胺基甲酸二乙酯；地爾硫卓(diltiazem)；紅黴素(erythromycin)；非洛地平(felodipine)；氟康唑(fluconazole)；氟伏沙明(flvoxamine)；孕二烯酮(gestodene)；格列衛(gleevec)；葡萄柚汁；氟哌啶醇(haloperidol)；伊馬替尼(imatinib)；茚地那韋(indinavir)；依曲康唑(itraconazole)；酮康唑(ketoconazole)；洛伐他汀(lovastatin)；美沙酮(methadone)；米貝地爾(mibefradil)；咪達唑侖

(midazolam)；米非司酮(mifepristone)；奈法唑酮(nefazodone)；奈非那韋(nelfinavir)；硝苯地平(nifedipine)；尼索地平(nisoldipine)；尼群地平(nitrendipine)；諾氟沙星(norfloxacin)；去甲氟西汀(norfluoxetine)；哌迷清(pimozide)；奎寧(quinine)；奎尼丁(quinidine)→3-OH；利托那韋(ritonavir)；沙喹那韋(saquinavir)；西地那非(sildenafil)；辛伐他汀(simvastatin)；楊桃；他克莫司(tacrolimus) (FK506)；他莫昔芬(tamoxifen)；特拉匹韋(telaprevir)；泰利黴素(telithromycin)；曲唑酮(trazodone)；三唑倫(triazolam)；維拉帕米(verapamil)；特拉匹韋(telaprevir)；長春新鹼(vincristine)；伏立康唑(voriconazole)；或其任何組合。

4. 如請求項3之醫藥組合物，其中該CYP3A4抑制劑為庫比斯塔(GS-9350)或庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物。
5. 如請求項3之醫藥組合物，其中該CYP3A4抑制劑為酮康唑。
6. 如請求項3之醫藥組合物，其中該CYP3A4抑制劑為利托那韋。
7. 如請求項1之醫藥組合物，其中依魯替尼之該治療有效量在約10 mg至約100 mg之間。
8. 如請求項7之醫藥組合物，其中依魯替尼之該治療有效量在約40 mg與約100 mg或約40 mg與約70 mg之間。
9. 如請求項7之醫藥組合物，其中依魯替尼之該治療有效量為約40 mg。
10. 如請求項1之醫藥組合物，其為組合劑型。
11. 一種治療有需要之個體中B細胞增殖性病徵之方法，其包含投與以下之組合：
 - a. 治療有效量之依魯替尼；及
 - b. CYP3A4抑制劑。

12. 如請求項11之方法，其中該B細胞增殖性病症為慢性淋巴細胞白血病 (CLL)、小淋巴細胞性淋巴瘤 (SLL)、高風險 CLL 或非 CLL/SLL 淋巴瘤。
13. 如請求項11之方法，其中該B細胞增殖性病症為濾泡性淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤 (DLBCL)、套細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia)、多發性骨髓瘤、邊緣區淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma)、非伯基特高級B細胞淋巴瘤或結外邊緣區B細胞淋巴瘤。
14. 如請求項11之方法，其中該B細胞增殖性病症為急性或慢性骨髓性(或骨髓)白血病、骨髓發育不良症候群或急性淋巴母細胞白血病。
15. 如請求項11之方法，其中該B細胞增殖性病症為復發或難治癒瀰漫性大B細胞淋巴瘤 (DLBCL)、復發或難治癒套細胞淋巴瘤、復發或難治癒濾泡性淋巴瘤、復發或難治癒 CLL；復發或難治癒 SLL；復發或難治癒多發性骨髓瘤。
16. 如請求項11之方法，其中該B細胞增殖性病症為高風險 CLL 或高風險 SLL。
17. 如請求項11之方法，其中該CYP3A4抑制劑為：抗心律不整藥；抗組織胺；唑類抗真菌劑；苯并二氮呋；鈣離子通道阻斷劑；HIV抗病毒劑；HMG CoA還原酶抑制劑；巨環內酯抗生素；促動力劑；蛋白酶抑制劑；或其任何組合。
18. 如請求項11之方法，其中該CYP3A4抑制劑為：阿普唑侖；胺碘酮；胺氯地平；阿瑞吡坦；阿立哌唑；阿司咪唑；阿托伐他汀；博賽潑維；丁螺環酮；氯黴素；氯芬尼拉明；西咪替丁；環丙沙星；西沙必利；克拉黴素；庫比斯塔 (GS-9350)；庫比斯塔 (GS-9350) 之類似物或衍生物；環孢靈；地拉韋啉；地西洋

→3-OH；二硫代胺基甲酸二乙酯；地爾硫卓；紅黴素；非洛地平；氟康唑；氟伏沙明；孕二烯酮；格列衛；葡萄柚汁；氟哌啶醇；伊馬替尼；茚地那韋；依曲康唑；酮康唑；洛伐他汀；美沙酮；米貝地爾；咪達唑侖；米非司酮；奈法唑酮；奈非那韋；硝苯地平；尼索地平；尼群地平；諾氟沙星；去甲氟西汀；哌迷清；奎寧；奎尼丁→3-OH；利托那韋；沙喹那韋；西地那非；辛伐他汀；楊桃；他克莫司(FK506)；他莫昔芬；特拉匹韋；泰利黴素；曲唑酮；三唑侖；醋竹桃黴素(troleandomycin)；維拉帕米；特拉匹韋；長春新鹼；伏立康唑；或其任何組合。

19. 如請求項18之方法，其中該CYP3A4抑制劑為庫比斯塔(GS-9350)或庫比斯塔(GS-9350)之類似物或衍生物。
20. 如請求項18之方法，其中該CYP3A4抑制劑為酮康唑。
21. 如請求項18之方法，其中該CYP3A4抑制劑為利托那韋。
22. 如請求項11之方法，其中依魯替尼之該治療有效量在約10 mg至約100 mg之間。
23. 如請求項22之方法，其中依魯替尼之該治療有效量在約40 mg與約100 mg或約40 mg與約70 mg之間。
24. 如請求項22之方法，其中依魯替尼之該治療有效量為約40 mg。
25. 如請求項11之方法，其中依魯替尼及該CYP3A4抑制劑為組合劑型。
26. 如請求項11之方法，其中依魯替尼及該CYP3A4抑制劑為各別劑型。
27. 如請求項11之方法，其中依魯替尼及該CYP3A4抑制劑並行投與。
28. 如請求項11之方法，其中依魯替尼及該CYP3A4抑制劑同時投

與、基本上同時投與或在同一治療方案內投與。

29. 如請求項11之方法，其中依魯替尼及該CYP3A4抑制劑依序投與。

圖式

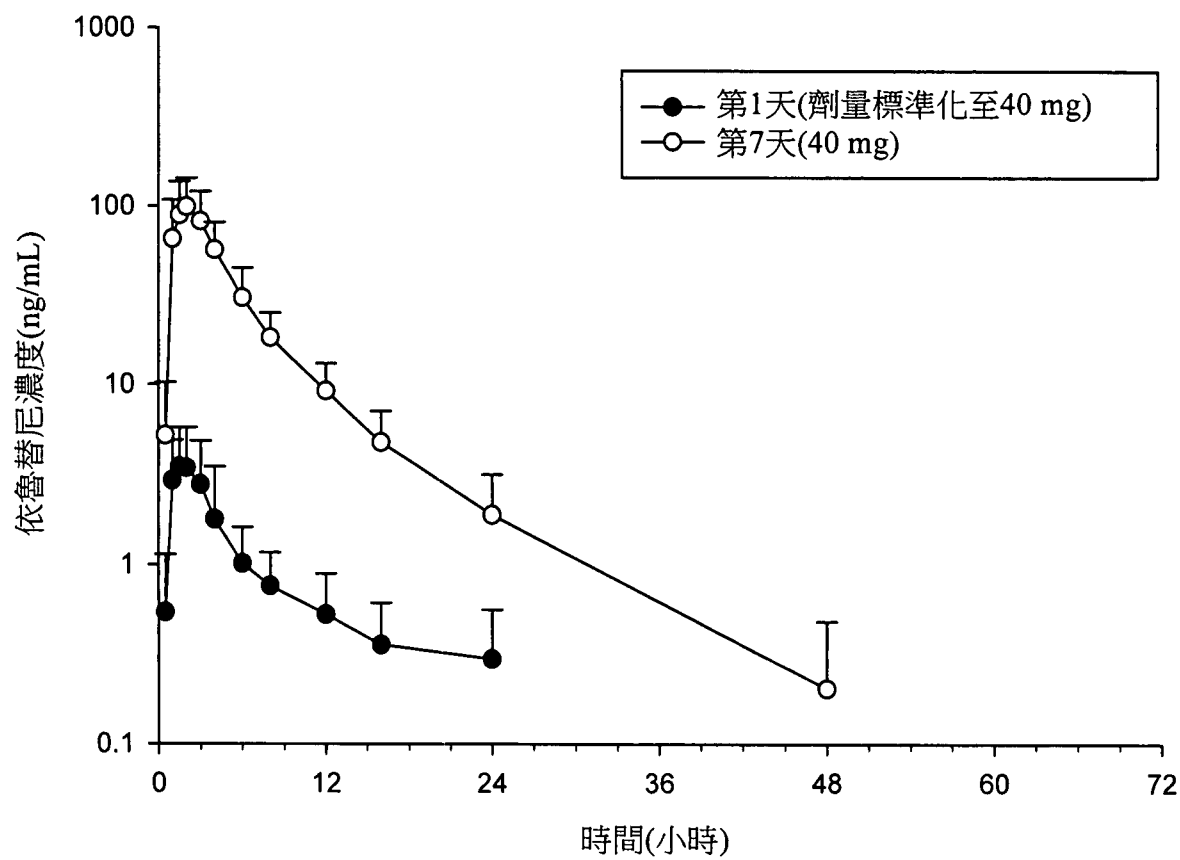


圖1

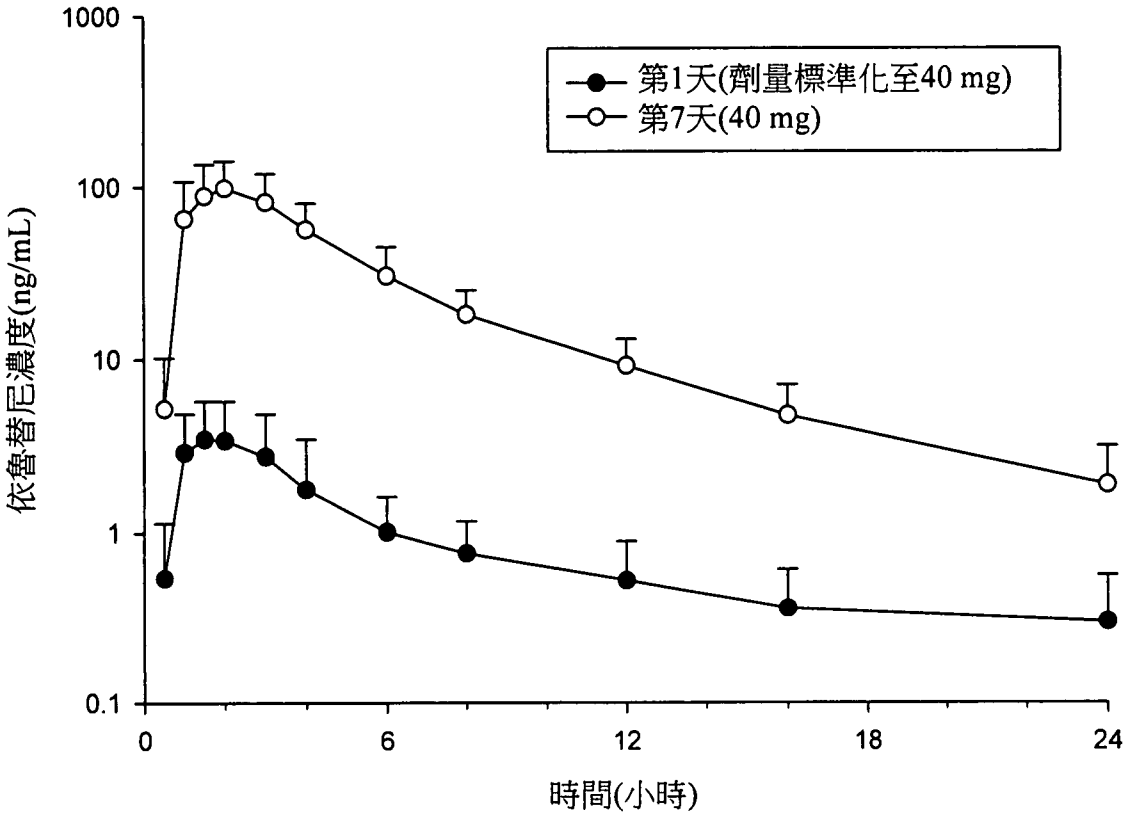


圖2

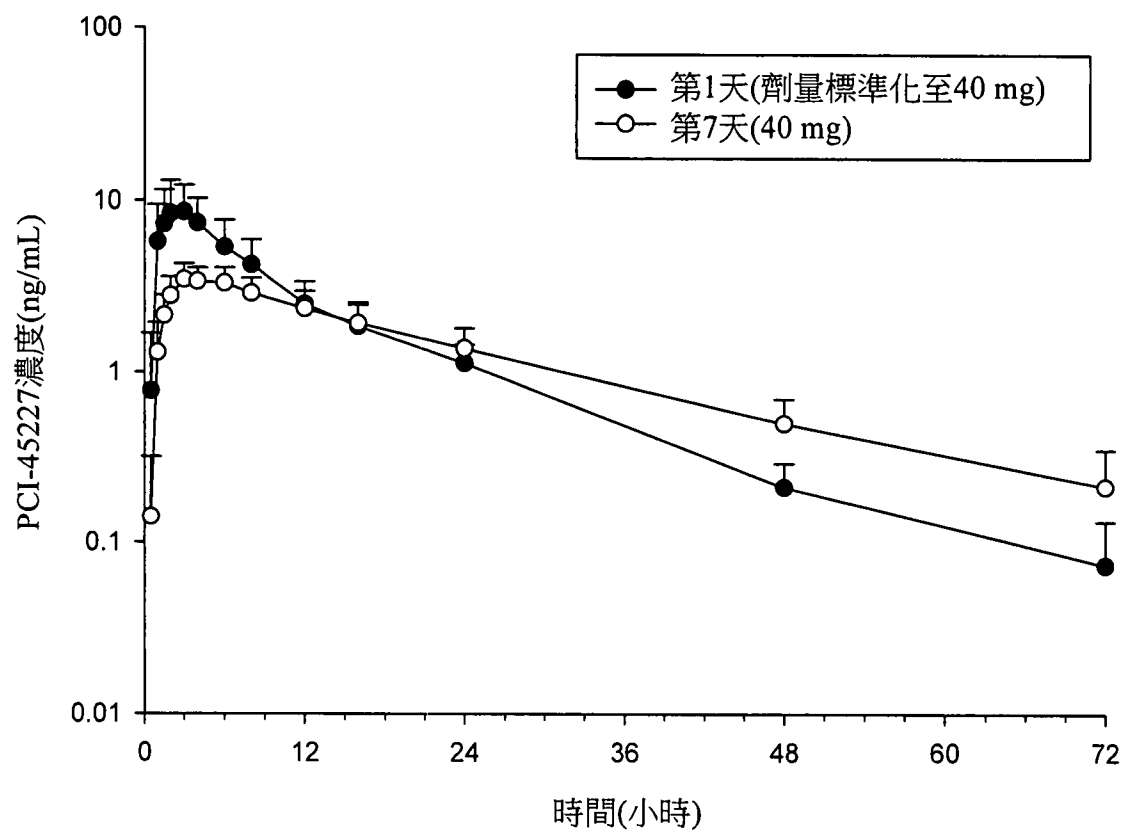


圖3

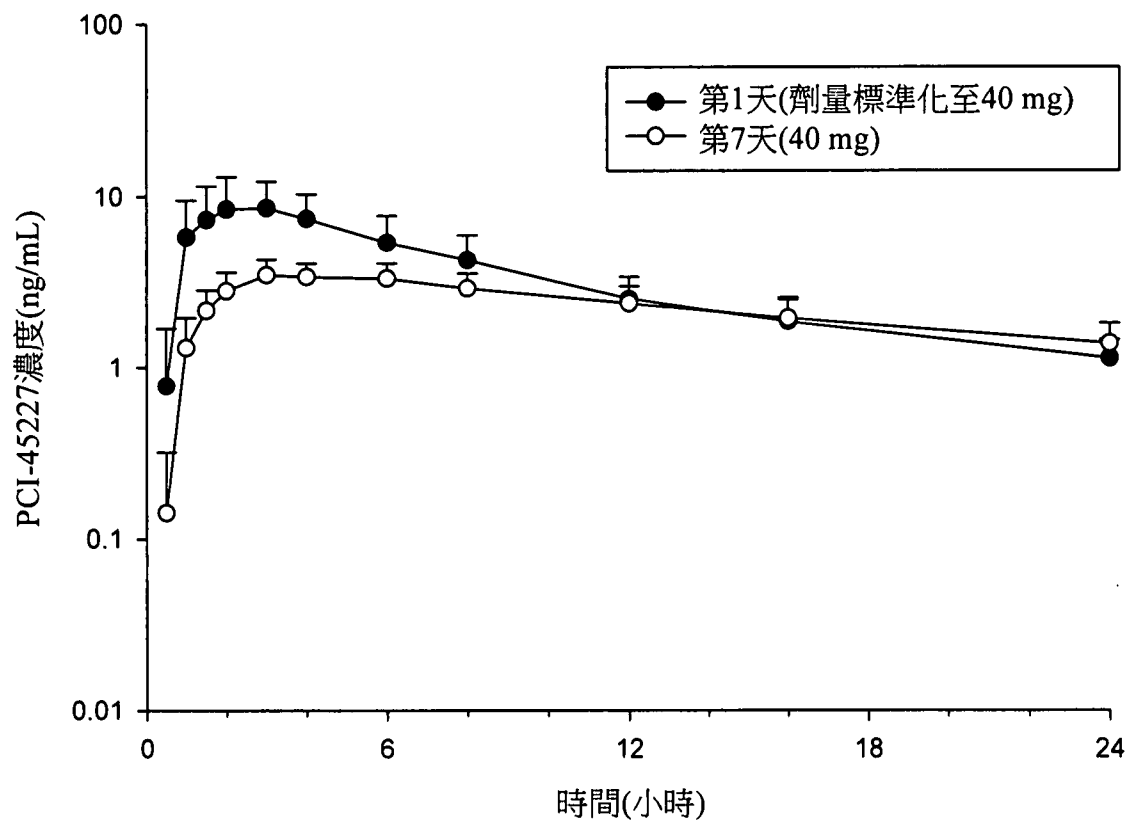


圖4

治療及個體的劑量標準化Cmax
物質=依魯替尼

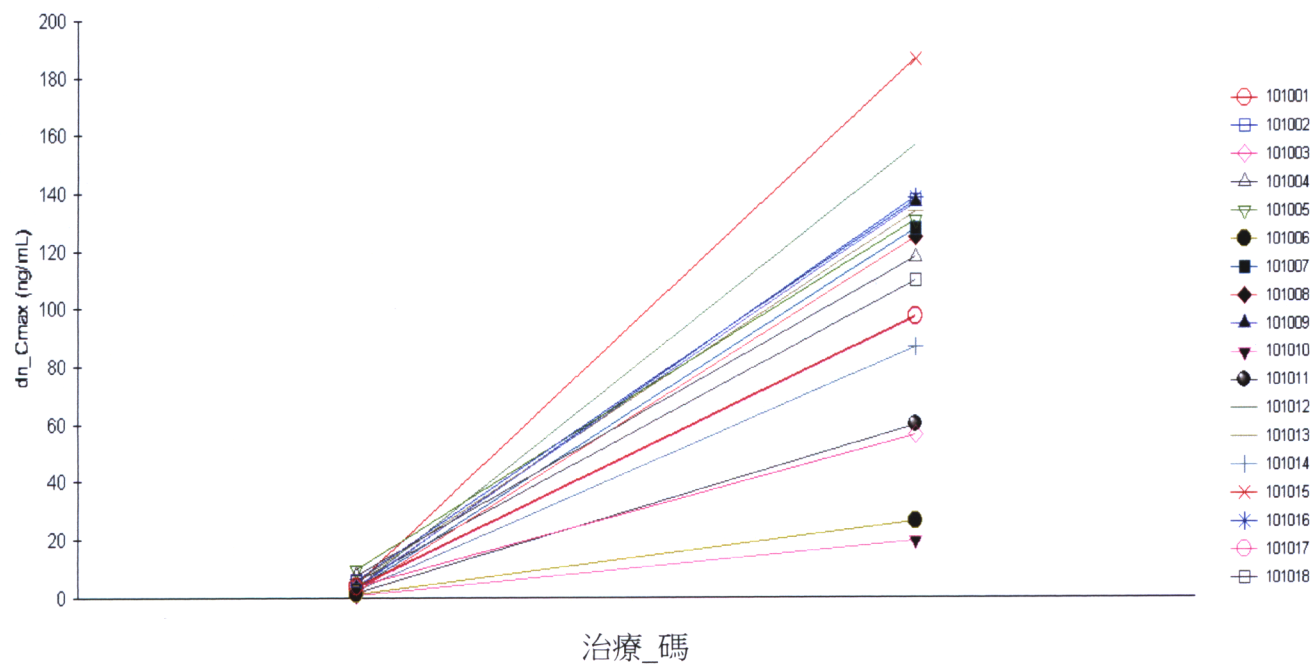


圖5

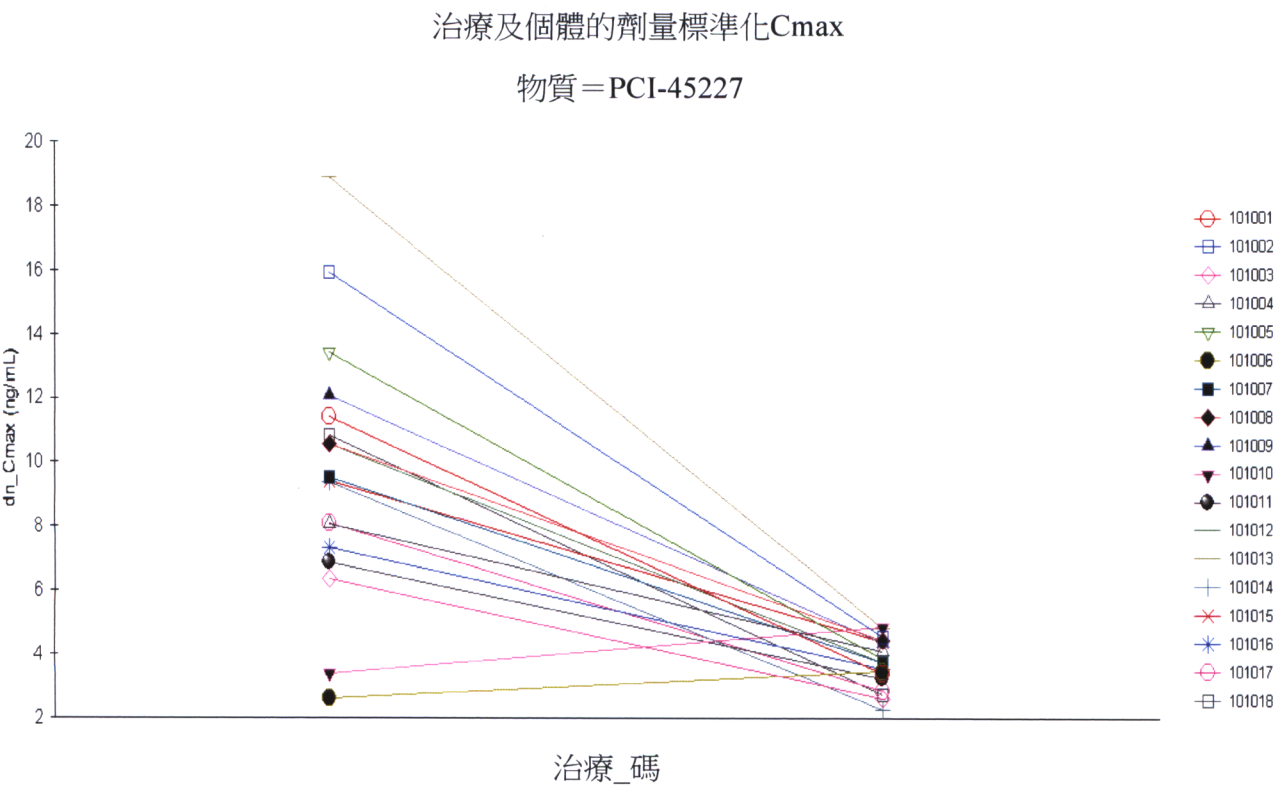
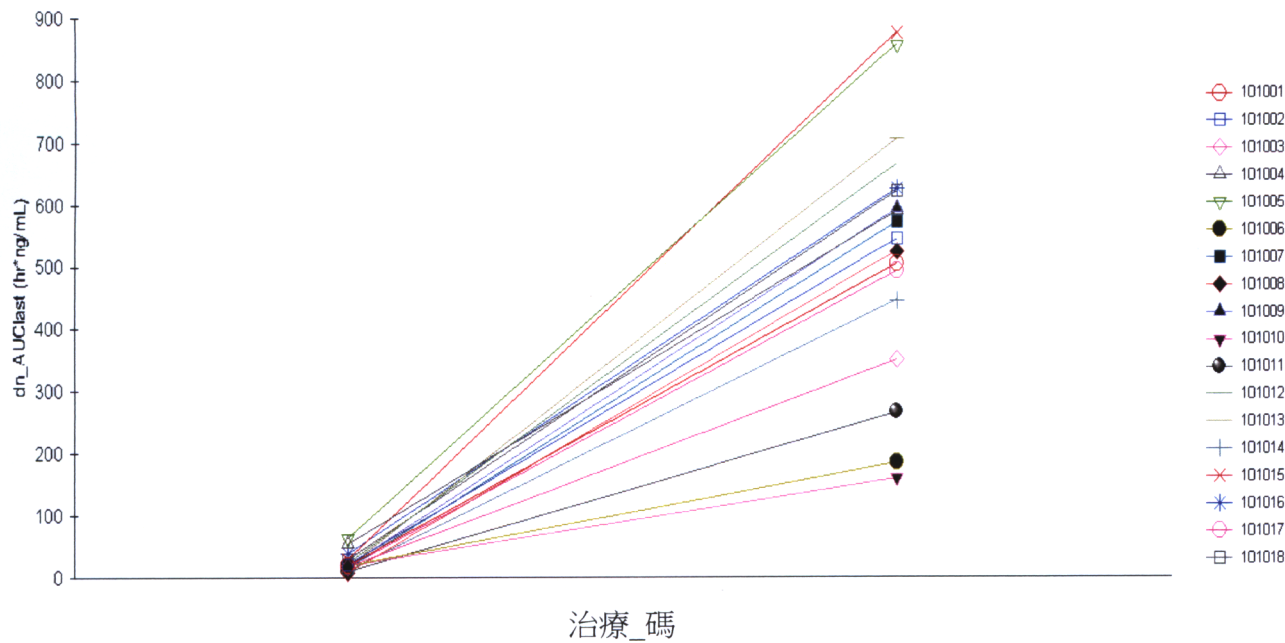


圖6

治療及個體的劑量標準化AUClast
物質=依魯替尼



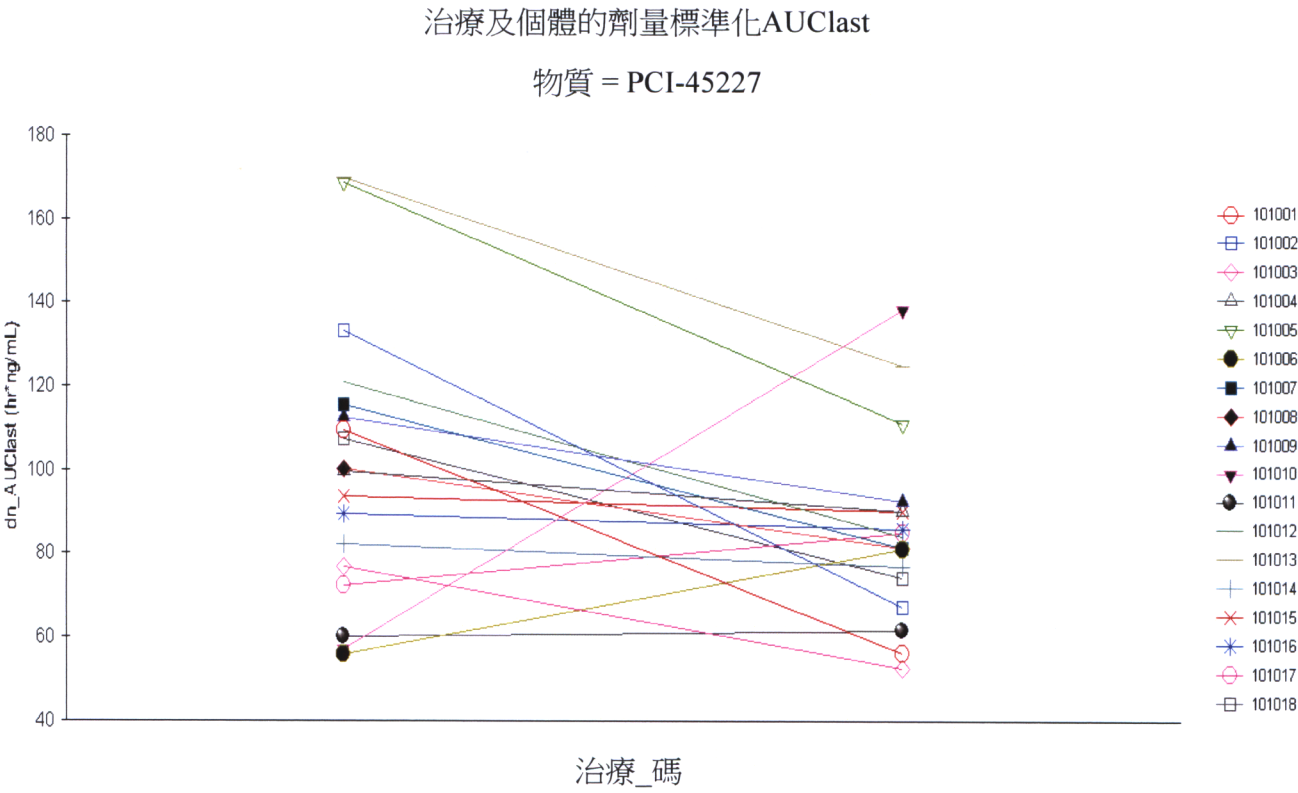


圖8

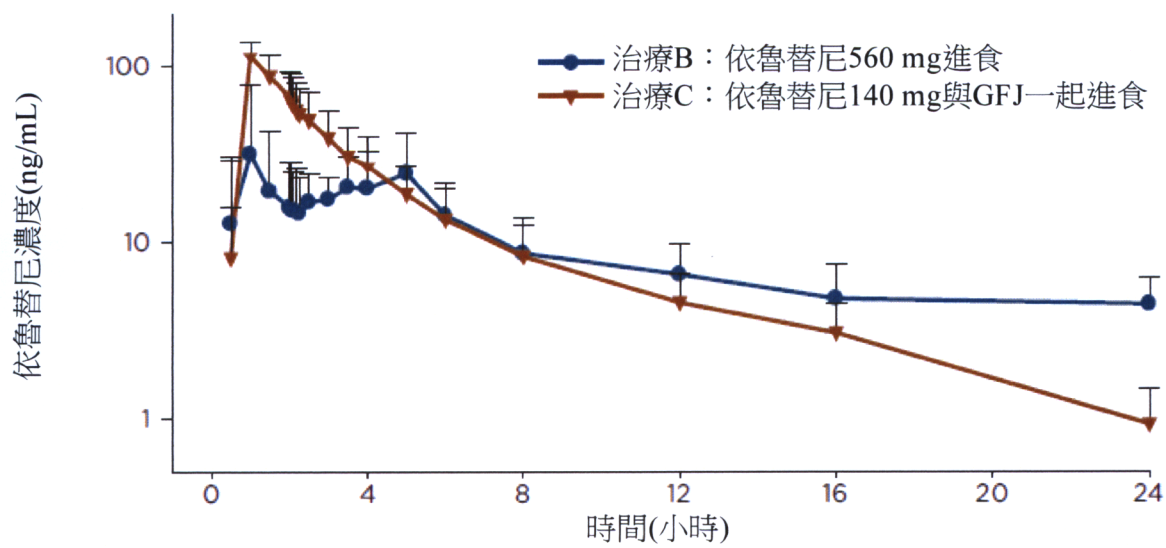


圖9

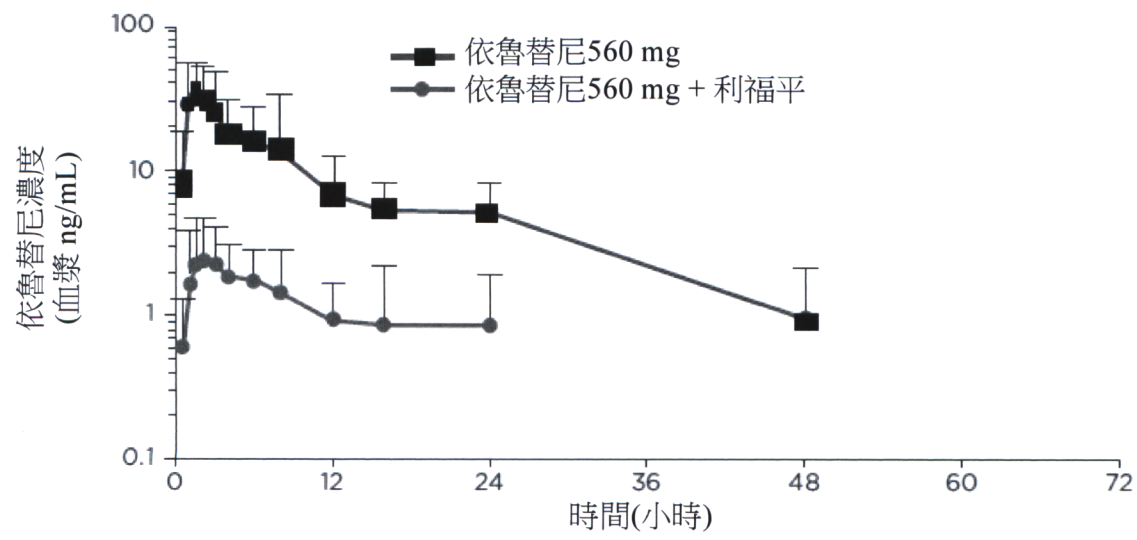


圖10

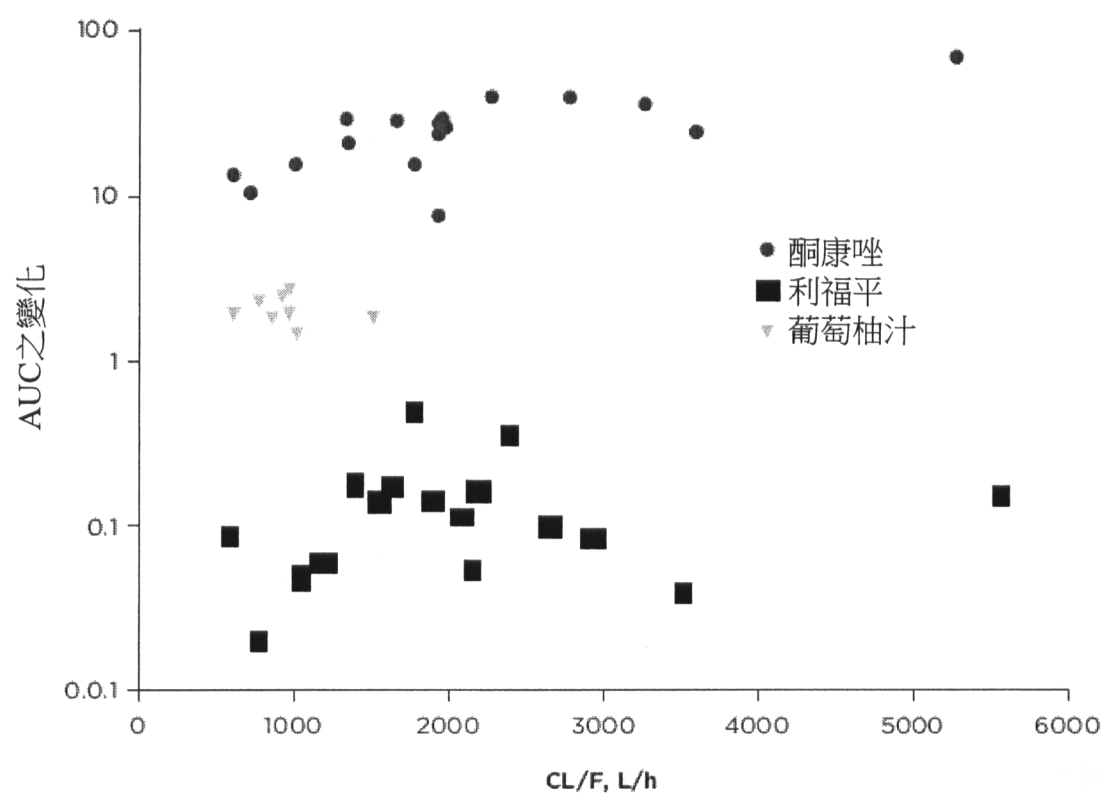


圖11