I866427

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本　**(11)證書號數：TW I866427 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：112132871　(22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 30 日

(51)Int. Cl.：　*A61K31/496 (2006.01)*　*A61K31/506 (2006.01)*

A61K31/519 (2006.01)　*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/08/31　美國　63/402,651

2023/02/07　美國　63/443,892

2023/03/24　美國　63/454,422

2023/03/24　美國　63/454,485

2023/06/15　美國　63/508,503

(71)申請人：美商亞文納營運公司 (美國) ARVINAS OPERATIONS, INC.　(US)

美國

美商輝瑞股份有限公司 (美國) PFIZER INC.　(US)

美國

(72)發明人：佩克　羅納德 PECK, RONALD (US)；高夫　雪莉 GOUGH, SHERYL MAXINE (US)；佛蘭根　約翰 FLANAGAN, JOHN (US)；泰勒　伊恩 TAYLOR, IAN CHARLES ANTHONY (US)；安德森　西比爾 ANDERSON, SIBYL (US)；帕金斯史密斯　朱莉婭 PERKINS SMITH, JULIA (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

WO　2022/132652A1

網路文獻 , LB SNYDER, Arvinas Inc, "The discovery of ARV-471, an orally bioavailable estrogen receptor degrading PROTAC® for the treatment of patients with breast cancer", AACR Annual Meeting 2021, 2021, https://s3.us-east-1.amazonaws.com/arvinas-assets.investeddigital.com/scientific-publications/AACR21_ARV471_Structure_Disclosure.pdf

審查人員：葉士緯

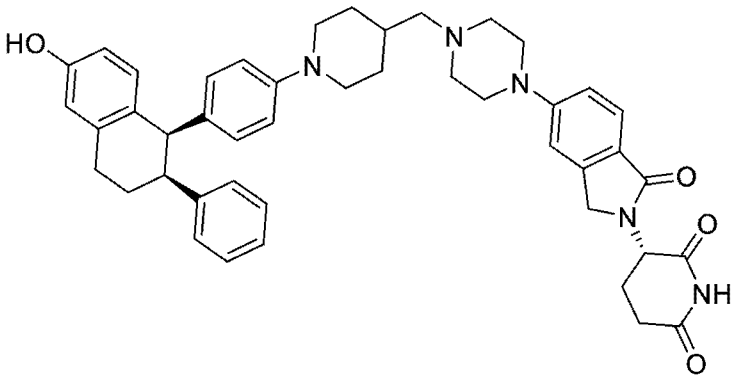
申請專利範圍項數：17 項　圖式數：5　共 98 頁

(54)名稱

雌激素受體降解劑之給藥方案

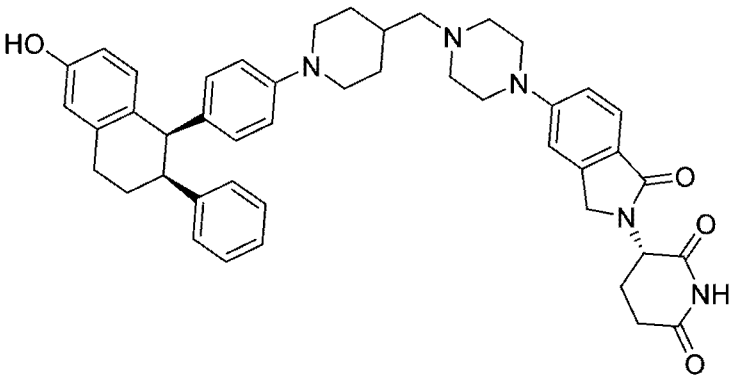
(57)摘要

本文揭示用於治療癌症之方法，該等方法包含向個體投與每日劑量之化合物 A



或其醫藥學上可接受之鹽與 CDK4/6 抑制劑之組合。

Disclosed herein are methods for treating cancer comprising administering to a subject a daily dose of Compound A

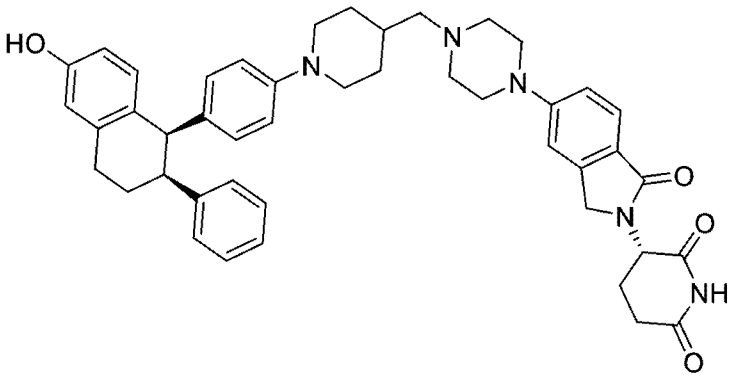


,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a CDK4/6 inhibitor.

特徵化學式：

化合物A



(化合物A)

I866427

公告本

【發明摘要】

【中文發明名稱】

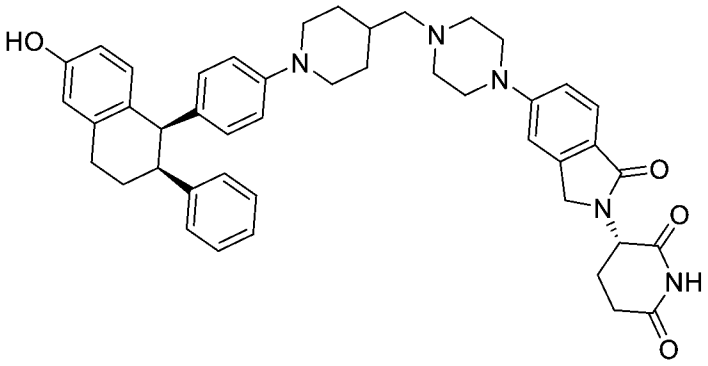
雌激素受體降解劑之給藥方案

【英文發明名稱】

DOSAGE REGIMENS OF ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS

【中文】

本文揭示用於治療癌症之方法，該等方法包含向個體

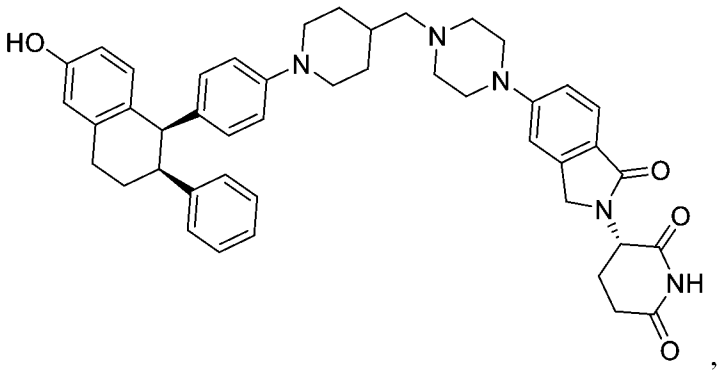


投與每日劑量之化合物A

或其醫藥學上可接受之鹽與CDK4/6抑制劑之組合。

【英文】

Disclosed herein are methods for treating cancer comprising administering to a subject a daily



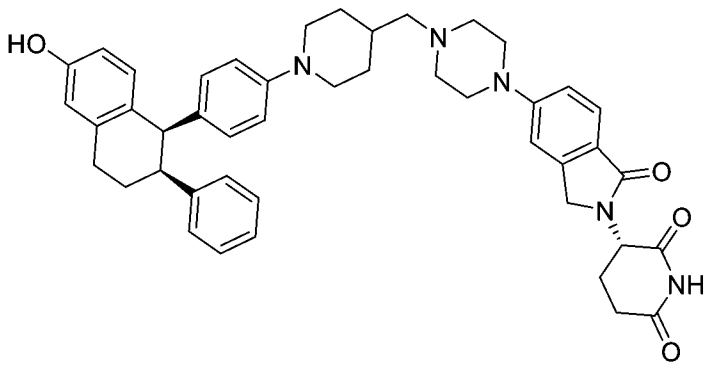
dose of Compound A ,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a CDK4/6 inhibitor.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】化合物A



(化合物A)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

雌激素受體降解劑之給藥方案

【英文發明名稱】

DOSAGE REGIMENS OF ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS

【技術領域】

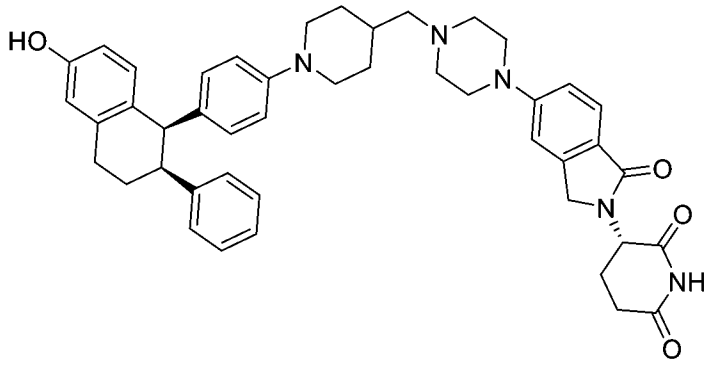
【0001】本發明係關於雌激素受體降解劑之給藥方案。

【先前技術】

【0002】某些雙官能化合物靶向經由泛素-蛋白酶體系統降解之特定細胞蛋白。此類靶向雌激素受體(ER)以進行泛素化及後續降解之蛋白水解靶向嵌合化合物(亦即，「PROTAC®蛋白質降解劑」)之實例揭示於國際公開案第WO 2018/102725號中，該公開案以全文引用之方式併入本文中。此類雙官能分子展現一系列符合ER降解之藥理學活性，包括但不限於治療或改善疾病病況，諸如癌症(例如乳癌、子宮癌、卵巢癌、前列腺癌、子宮內膜癌)或子宮內膜異位症。

【0003】特別值得關注之雙官能分子係維德吉斯特(vepdegestrant)(亦即，(*S*)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*S*)-6-羥基-2-苯基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啡-1-

基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮或(3*S*)-3-[1,3-二氫-1-側氧基-5-[4-[[1-[4-[(1*R*,2*S*)-1,2,3,4-四氫-6-羥基-2-苯基-1-萘基苯基]-4-哌啶基]甲基]-1-哌啡基]-2*H*-異吲哚-2-基]-2,6-哌啶二酮(在本文中稱為「化合物A」或「Cpd A」))，其具有分子式$C_{45}H_{49}N_5O_4$及以下結構：



。

【0004】化合物A正在被開發作為靶向雌激素受體(ER)以潛在治療乳癌之PROTAC®蛋白質降解劑，且經顯示，其為經由泛素-蛋白酶體路徑進行目標蛋白質泛素化及降解之有用調節劑。

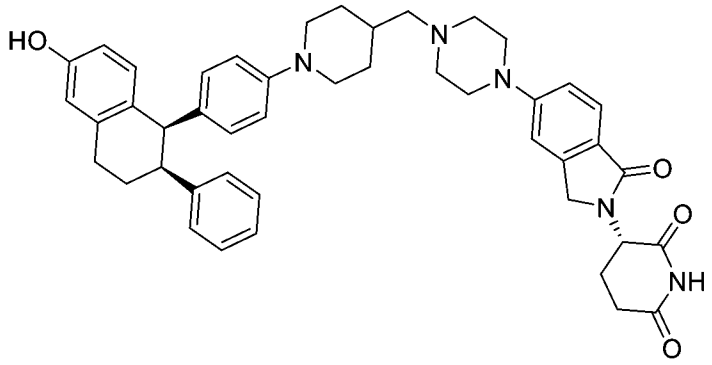
【0005】需要化合物A作為用於治療癌症(例如乳癌)之口服療法的適當給藥方案，以改善其益處，包括安全性及功效，以及對患者之便利性，同時使患者之不良事件及風險減到最小。

【發明內容】

【0006】本揭示案部分提供以組合療法向個體投與化合物A或其醫藥學上可接受之鹽用於治療癌症的給藥方案。提供本發明內容以按簡化形式引入一系列概念，該等概念在下文的實施方式中將進一步描述。本發明內容既不

打算標識所主張之主題的關鍵特徵或基本特徵，亦不打算獨立使用以在確定所主張之主題的範圍時作為輔助。

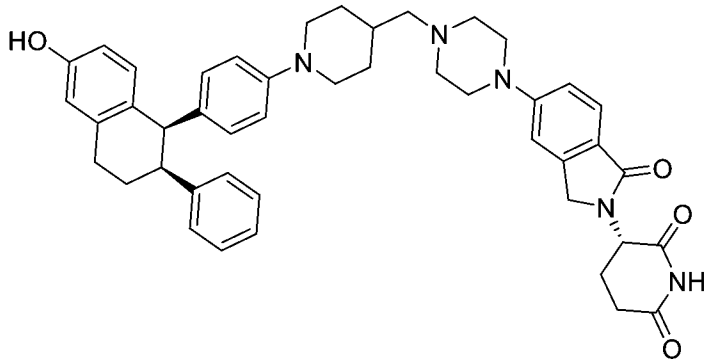
【0007】本文提供用於治療癌症之方法，其包含向個體投與每日劑量的具有以下結構之化合物A：



，

或其醫藥學上可接受之鹽與CDK4/6抑制劑之組合，其中化合物A之每日劑量係約100 mg或200 mg。

【0008】本文提供用於治療癌症之方法，其包含向個體投與每日劑量的具有以下結構之化合物A：



，

與CDK4/6抑制劑之組合。

【0009】在實施例中，化合物A之每日劑量係約200 mg。在實施例中，化合物A之每日劑量係約100 mg。

【0010】在實施例中，CDK4/6抑制劑係達匹西利(dalpiciclib)、曲拉西利(trilaciclib)、來羅西利(lerociclib)、

AT7519M、迪納西利(dinaciclib)、瑞波西利(ribociclib)、阿貝西利(abemaciclib)或帕柏西利(palbociclib)，或其醫藥學上可接受之鹽。在實施例中，CDK4/6抑制劑係阿貝西利、瑞波西利或帕柏西利，或其醫藥學上可接受之鹽。在實施例中，CDK4/6抑制劑係阿貝西利或其醫藥學上可接受之鹽。在實施例中，CDK4/6抑制劑係瑞波西利或其醫藥學上可接受之鹽。在實施例中，CDK4/6抑制劑係帕柏西利或其醫藥學上可接受之鹽。

【0011】在實施例中，化合物A或其醫藥學上可接受之鹽可在28天週期中與CDK4/6抑制劑組合每日投與。在實施例中，化合物A可在28天週期中與CDK4/6抑制劑組合每日投與。在某些實施例中，CDK4/6抑制劑係帕柏西利或其醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，帕柏西利可在各28天週期中一日一次以每日125 mg經口投與21天，隨後停止治療7天。

【0012】在實施例中，該每日劑量之化合物A係每日一次(QD)投與。

【0013】在實施例中，該每日劑量之化合物A係經口投與個體。

【0014】在實施例中，該個體處於進食狀態。

【0015】在實施例中，該癌症係乳癌、肺癌、結腸癌、腦癌、頭頸癌、前列腺癌、胃癌、胰臟癌、卵巢癌、黑色素瘤、內分泌癌、子宮癌、睪丸癌或膀胱癌。

【0016】在實施例中，該癌症係乳癌、肺癌、前列腺

癌、胰臟癌或卵巢癌。

【0017】在實施例中，該癌症係乳癌、肺癌或前列腺癌。

【0018】在實施例中，該癌症係乳癌。舉例而言，該乳癌可為轉移性或局部晚期的。在實施例中，該乳癌可為雌激素受體陽性(ER+)乳癌(*例如*人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-))。

【0019】在實施例中，該個體係人類。

【0020】應理解，前述大體描述及以下詳細描述皆僅為例示性及說明性的且不限制所主張之本發明。

【圖式簡單說明】

【0021】

[**圖1A-1H**]係顯示MCF7及T47D活細胞成像增殖分析之定量的圖。圖1A及1C顯示藉由以各別近似GI_{50}濃度給予單獨或與阿貝西利(40 nM)組合的化合物A(10 nM)或氟維司群(fulvestrant)(1 nM)的MCF7及T47D細胞之活細胞成像所測定的在120小時內之相對細胞生長動力學。各圖代表三個獨立實驗。圖1E及1G顯示藉由以各別近似GI_{50}濃度給予化合物A(10 nM)及/或瑞波西利(40 nM)的MCF7及T47D細胞之活細胞成像所測定的在120小時內之相對細胞生長動力學。各圖代表三個獨立實驗，但圖1A及1C中之T47D氟維司群臂除外，其為2個獨立實驗之結果)。圖1B、1D、1F及1H顯示在120小時之治療時相較於媒劑對照的相對

MCF7及T47D細胞生長差異。各圖顯示三個獨立實驗之平均值，圖1B及1D中之T47D氟維司群臂除外，其為2個獨立實驗之結果)。誤差條=平均值之標準誤差(SEM)。*p<0.025，**p≤0.008，***p≤0.0006，****p<0.0001，ns=不顯著(單因素變異數分析測試)。

[**圖2A-2L**]係顯示在8×8分塊矩陣中在第-5天給予化合物A與阿貝西利或瑞波西利之組合的MCF7細胞之存活率及協同作用分析的圖。**圖2A**、**2B**、**2G**及**2H**分別顯示化合物A、阿貝西利、化合物A及瑞波西利之單藥劑曲線。**圖2C**顯示在添加阿貝西利情況下化合物A之劑量-反應改變。**圖2I**顯示在添加瑞波西利之情況下化合物A之劑量-反應改變。藥物協同作用係使用Combenefit軟體評價。顯示布里斯(BLISS)(**2D**及**2J**)、洛伊(Loewe)(**2E**和**2K**)及最高單藥劑(**2F**和**2L**)模型輸出(代表三個獨立實驗)。

[**圖3A及3B**]係顯示使用MCF7原位異種移植模型進行的化合物A與CDK4/6抑制劑阿貝西利(**圖3A**)及瑞波西利(**圖3B**)之組合之活體內功效研究的圖。報導平均腫瘤體積± SEM。單日給藥假期係以小黑色箭頭指示。

[**圖4A**]係顯示利用化合物A與CDK4/6抑制劑阿貝西利之組合的MCF7原位異種移植功效之體重(±SEM)的圖。化合物係以單藥劑或組合形式給予，10隻小鼠/臂。

[**圖4B**]係顯示利用化合物A與CDK4/6抑制劑瑞波西利之組合的MCF7原位異種移植功效之體重(±SEM)的圖。化合物係以單藥劑或組合形式給予，10隻小鼠/臂。

[**圖 5**]係顯示由作為單藥劑或與CDK4/6抑制劑帕柏西利(「Palbo」；60 mg/kg，PO；QDx28)組合的化合物A(30 mg/kg，*口服*[經口給予；PO]；每日一次[QD]×28)或氟維司群(200 mg/kg，皮下；每週二次，持續2週，隨後每週一次，持續2週)引起之腫瘤生長抑制的圖。向非肥胖背景小鼠中之雌性嚴重合併性免疫缺失小鼠(NOD/scid)植入MCF7細胞並在腫瘤達到200 mm^3後，起始化合物投與。每週兩次評價腫瘤體積，持續28天。在研究結束時，單藥劑化合物A及氟維司群分別使腫瘤生長抑制105%及46%。當與帕柏西利組合時，利用化合物A或氟維司群之生長抑制分別為131%及108%。資料呈現為平均值±平均值之標準誤差(SEM)。

【實施方式】

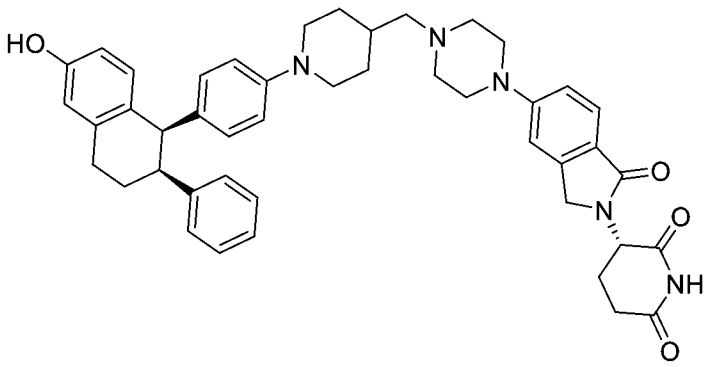
相關申請案之交叉引用

【0022】本申請案主張2022年8月31日申請之美國申請案第63/402,651號、2023年2月7日申請之美國申請案第63/443,892號、2023年3月24日申請之美國申請案第63/454,485號、2023年3月24日申請之美國申請案第63/454,422號及2023年6月15日申請之美國申請案第63/508,503號的優先權及權益，各案之全部以引用的方式併入本文中。

【0023】參照以下對本發明實施例及其中所包括之實例的詳細描述可更容易地理解本發明。亦應理解，本文所

使用之術語僅出於描述特定實施例之目的且並不意欲為限制性的。

【0024】維德吉斯特(亦即，(*S*)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*S*)-6-羥基-2-苯基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啡-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮或(3*S*)-3-[1,3-二氫-1-側氧基-5-[4-[[1-[4-[(1*R*,2*S*)-1,2,3,4-四氫-6-羥基-2-苯基-1-萘基苯基]-4-哌啶基]甲基]-1-哌啡基]-2*H*-異吲哚-2-基]-2,6-哌啶二酮(在本文中又稱為「化合物A」))：



正在被開發作為靶向雌激素受體(ER)以潛在治療乳癌之PROTAC®蛋白質降解劑，且經顯示，其為經由泛素-蛋白酶體路徑進行目標蛋白質泛素化及降解之有用調節劑。

【0025】化合物A及其醫藥學上可接受之鹽揭示於國際公開案第WO 2018/102725號及美國專利第10,647,698號、第10,899,742號及第11,104,666號；國際公開案第WO 2021/041348號；美國系列案第17/472,847號；美國系列案第17/548,842號；及美國系列案第17/873,748號。前述參考文獻各自之內容以全文引用的方式併入本文中。

【0026】週期蛋白依賴性激酶(Cyclin-dependent

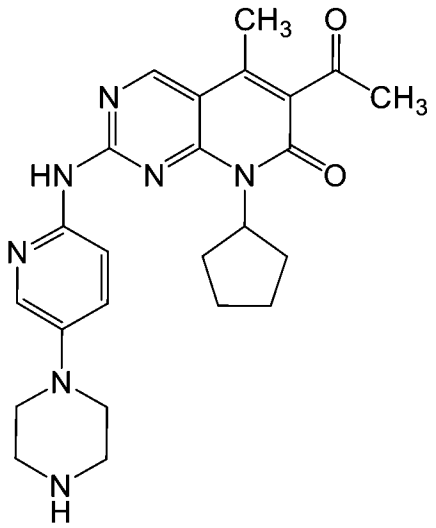
kinase，CDK)及相關絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶係重要的細胞酶，在調節真核細胞分裂及增殖中發揮必不可少的功能。CDK催化單元由稱為週期蛋白之調節次單元活化。已鑑別出至少十六種哺乳動物週期蛋白(Johnson DG, Walker CL. Cyclins and Cell Cycle Checkpoints. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1999) 39:295-312)。週期蛋白B/CDK1、週期蛋白A/CDK2、週期蛋白E/CDK2、週期蛋白D/CDK4、週期蛋白D/CDK6及可能的其他異相物(heterodyne)係細胞週期進程之重要調節因子。週期蛋白/CDK異相物之額外功能包括轉錄調節、DNA修復、分化及細胞凋亡(Morgan DO. Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* (1997) 13:261-291)。

【0027】已證實，CDK抑制劑可用於治療癌症。經顯示，週期蛋白依賴性激酶之活性增加或時間上異常之活化引起人類腫瘤之發展，且人類腫瘤發展通常與CDK蛋白質本身或其調節因子之改變相關(Cordon-Cardo C. Mutations of cell cycle regulators: biological and clinical implications for human neoplasia. *Am. J. Pathol.* (1995) 147:545-560；Karp JE, Broder S. Molecular foundations of cancer: new targets for intervention. *Nat. Med.* (1995) 1:309-320；Hall M, Peters G. Genetic alterations of cyclins, cyclin-dependent kinases, and Cdk inhibitors in human cancer. *Adv. Cancer Res.* (1996) 68:67-108)。

【0028】CDK4及CDK6係細胞週期進程在G1-S檢查點之重要調節因子，受D型週期蛋白及INK4內源性CDK抑制劑，諸如$p16^{INK4a}$(CDKN2A)控制。據報導，週期蛋白D-CDK4/6-INK4-視網膜母細胞瘤(Rb)路徑失調與內分泌療法抗性之發展相關。

【0029】正在進行有關CDK4/6抑制劑帕柏西利、瑞波西利及阿貝西利作為單藥劑或與其他治療劑組合用於乳癌及其他癌症的臨床試驗。使用CDK4/6抑制劑與內分泌療法之組合已在激素受體(HR)陽性、人類表皮生長因子2(HER2)陰性晚期或轉移性乳癌之治療中展示顯著功效，且CDK4/6抑制劑，包括帕柏西利、瑞波西利及阿貝西利，已被批准與內分泌療法組合用於第一線或第二線環境。帕柏西利、瑞波西利及阿貝西利已被批准在第一線環境中與諸如來曲唑(letrozole)之類芳香酶抑制劑組合且在第二線或後續線療法中與氟維司群組合治療某些患者的激素受體(HR)陽性、人類表皮生長因子受體2(HER2)陰性晚期或轉移性乳癌。(O'Leary等人, Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nature Reviews* (2016) 13:417-30)。

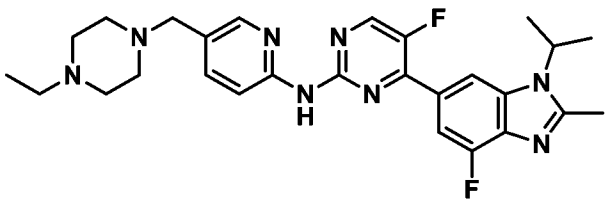
【0030】帕柏西利或6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌啉-1-基-吡啶-2-基胺基)-8*H*-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮(又稱為「PD-0332991」)係具有以下結構的強效選擇性CDK4及CDK6抑制劑：



。

【0031】帕柏西利描述於*WHO Drug Information*, 第27卷, 第2號, 第172頁(2013)中。帕柏西利及其醫藥學上可接受之鹽揭示於國際公開案第WO 2003/062236號及美國專利第6,936,612號、第7,456,168號及第RE47,739號；國際公開案第WO 2005/005426號以及美國專利第7,345,171號及第7,863,278號；國際公開案第WO 2008/032157號及美國專利第7,781,583號；以及國際公開案第WO 2014/128588號中。前述參考文獻各自之內容以全文引用的方式併入本文中。

【0032】阿貝西利，即N-(5-((4-乙基哌啉-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-胺(例如以品牌名稱Verzenio®(及其他名稱)銷售)係具有以下結構的選擇性CDK4及CDK6抑制劑：

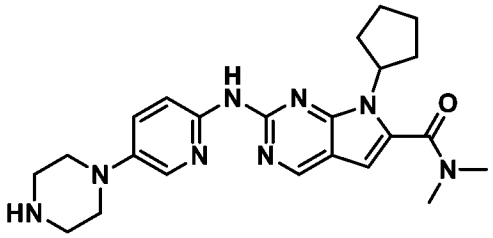


。

【0033】阿貝西利及其醫藥學上可接受之鹽揭示於國

際公開案第WO2010/075074號及美國專利第7,855,211號中。前述參考文獻各自之內容以全文引用的方式併入本文中。

【0034】瑞波西利，即7-環戊基-*N*,*N*-二甲基-2-[(5-哌啡-1-基吡啶-2-基)胺基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺(例如以品牌名稱Kisqali®及Kryxana®銷售)係具有以下結構的週期蛋白D1/CDK4及CDK6抑制劑：



。

【0035】瑞波西利及其醫藥學上可接受之鹽揭示於國際公開案第WO2007140222號、第WO2010/020675號、第WO2012/064805號及第WO2016/166703號，以及美國專利第8,324,225號、第8,415,355號、第8,685,980號、第8,962,630號、第9,193,732號、第9,416,136號、第9,868,739號及第10,799,506中。前述參考文獻各自之內容以全文引用的方式併入本文中。

【0036】儘管CDK4/6抑制劑在ER陽性轉移性乳癌中顯示出顯著臨床功效，但與其他激酶相同，其作用可能隨時間因原發性或獲得性抗性之發展而受到限制。經證實，選擇性CDK4/6抑制劑帕柏西利在臨床上對乳癌有效(DeMichele A, Clark AS, Tan KS等人, CDK4/6 inhibitor palbociclib (PD-0332991) in Rb+advanced breast cancer:

phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. Clin Cancer Res 2015; 21(5):995-1001；Finn RS, Martin M, Rugo HS等人, Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. New Engl J Med 2016; 375(20):1925-36；Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I等人, Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17(4):425-39)，然而，在初始臨床益處之後，可能出現針對帕柏西利之獲得性抗性(Knudsen Erik S., Witkiewicz Agnieszka K., The Strange Case of CDK4/6 Inhibitors: Mechanisms, Resistance, and Combination Strategies. Trends Cancer (2017) 3(1):39-55)。

定義

【0037】除非本文另外定義，否則結合本發明使用之科學與技術術語應具有一般熟習此項技術者通常所理解之含義。

【0038】本文所描述之發明適當地可在無本文未具體揭示之任何要素的情況下實踐。

【0039】除非另外指明，否則如本文所使用，單數形式「一個(種)(a)」、「個(種)(an)」及「該(等)」包括複數

個(種)指示物。舉例而言，「一個」取代基包括一或多個取代基。

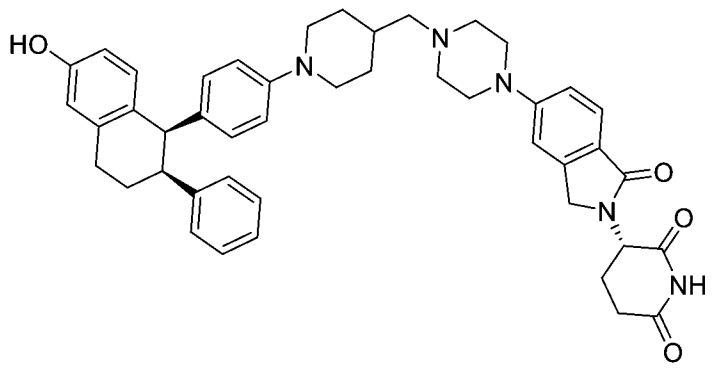
【0040】如本文所使用，術語「約」當用於修飾數值定義之參數(*例如*化合物A之劑量)時，意謂該參數可變化低於或高於所述該參數之數值的多達10%。舉例而言，約5 mg劑量意謂5 mg ± 10%，亦即，其可在4.5 mg與5.5 mg間變化。

【0041】如本文所使用，術語，包括但不限於「藥劑」、「組成物」、「化合物」、「藥物」及「治療劑」可互換使用，意思指本揭示案之方法及用途中包括的化合物。

【0042】如本文所使用，術語「個體」、「參與者」及「患者」可互換使用，意思指任何動物，包括哺乳動物。根據本揭示案之哺乳動物包括犬類動物、貓類動物、牛類動物、山羊類動物、馬類動物、綿羊類動物、豬類動物、嚙齒動物、兔類動物、靈長類動物、人類及類似動物，且涵蓋未出生之哺乳動物。在實施例中，人類為適合個體。人類個體可為任何性別且處於任何發育階段。

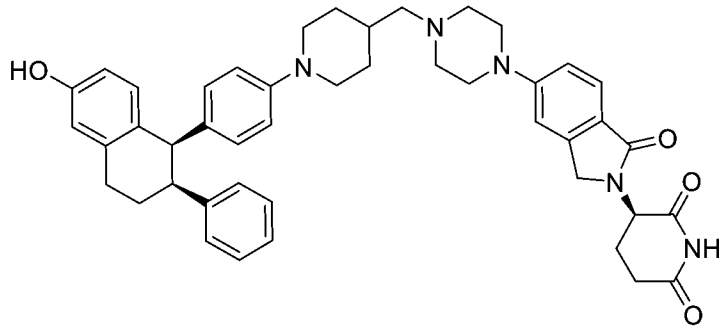
【0043】維德吉斯特(亦即，(*S*)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*S*)-6-羥基-2-苯基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啡-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮或(3*S*)-3-[1,3-二氫-1-側氧基-5-[4-[[1-[4-[(1*R*,2*S*)-1,2,3,4-四氫-6-羥基-2-苯基-1-萘基苯基]-4-哌啶基]甲基]-1-哌啡基]-2*H*-異吲哚-2-基]-2,6-哌啶二酮(在本文中又稱為

「化合物A」)係具有以下結構之化合物：



。

【0044】化合物A係生物藥劑學分類系統(Biopharmaceutics Classification System)第IV類化合物(低溶解性/低滲透性)。化合物A可與其差向異構物化合物B相互轉化：



。

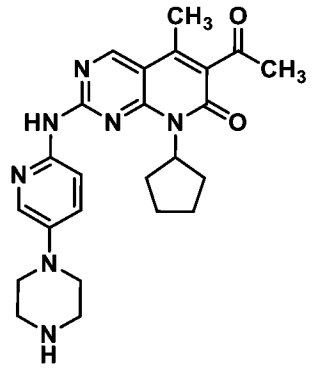
【0045】不希望受理論束縛，臨床前資料指示，相較於化合物A，化合物B之暴露量受到限制(<26%)。有證據表明，化合物B並不降解ER；然而，相較於化合物A，化合物B對ER依賴性轉錄顯示出類似拮抗作用。

【0046】週期蛋白依賴性激酶(CDK)及相關絲胺酸/蘇胺酸激酶係重要的細胞酶，在調節細胞分裂及增殖中發揮必不可少的功能。CDK抑制劑包括靶向廣譜CDK之泛CDK抑制劑或靶向一或多種特定CDK之選擇性CDK抑制劑。

【0047】CDK4/6抑制劑之實例包括但不限於阿貝西利、瑞波西利及帕柏西利。CDK4/6抑制劑之額外實例包

括來羅西利(又稱為G1T38)及曲拉西利(又稱為GTI128)。

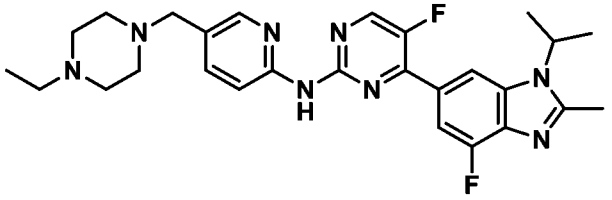
【0048】在實施例中，本發明之CDK4/6抑制劑包括帕柏西利。除非本文中另外指示，否則帕柏西利(在本文中又稱為「palbo」或「Palbo」)係指6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌咿-1-基-吡啶-2-基胺基)-8*H*-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮：



，

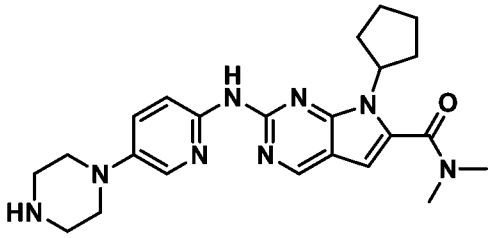
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0049】或者，在實施例中，CDK4/6抑制劑係阿貝西利或瑞波西利。除非另外指示，否則阿貝西利係指N-(5-((4-乙基哌咿-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-胺：



，

且瑞波西利係指7-環戊基-*N*,*N*-二甲基-2-[(5-哌咿-1-基吡啶-2-基)胺基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺：



。

【0050】其他實施例係關於本文所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。本文所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽包括其酸加成鹽及鹼加成鹽。

【0051】其他實施例亦關於本文所描述之化合物的醫藥學上可接受之酸加成鹽。適合的酸加成鹽係由形成無毒鹽之酸形成。適合酸加成鹽(亦即，含有藥理學上可接受之陰離子的鹽)之非限制性實例包括但不限於乙酸鹽、酸式檸檬酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺基磺酸鹽(cyclamate)、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽(hibenzate)、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘二甲酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦麩胺酸鹽、葡糖二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、丹寧酸鹽(tannate)、酒石酸鹽、對甲苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽及羥萘甲酸鹽(xinofoate)。

【0052】額外實施例係關於本文所描述之化合物的鹼加成鹽。適合鹼加成鹽係由形成無毒鹽之鹼形成。適合鹼鹽之非限制性實例包括鋁、精胺酸、苯乍生(benzathine)、鈣、膽鹼、二乙胺、二乙醇胺、甘胺酸、離胺酸、鎂、葡甲胺、乙醇胺、鉀、鈉、緩血酸胺及鋅鹽。

【0053】本質上呈鹼性的本文所描述之化合物可與各種無機酸及有機酸形成多種鹽。可用於製備本文所描述之此類鹼性化合物的醫藥學上可接受之酸加成鹽的酸係形成無毒酸加成鹽之酸，該等無毒酸加成鹽為例如含有藥理學上可接受之陰離子的鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽[亦即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽)]鹽。除以上所提及之酸之外，包括鹼性部分(諸如胺基)的本文所描述之化合物亦可與各種胺基酸形成醫藥學上可接受之鹽。

【0054】可作為試劑用於製備本文所描述之化合物的本質上呈酸性之化合物的醫藥學上可接受之鹼鹽的化學鹼係與該等化合物形成無毒鹼鹽的化學鹼。此類無毒鹼鹽包

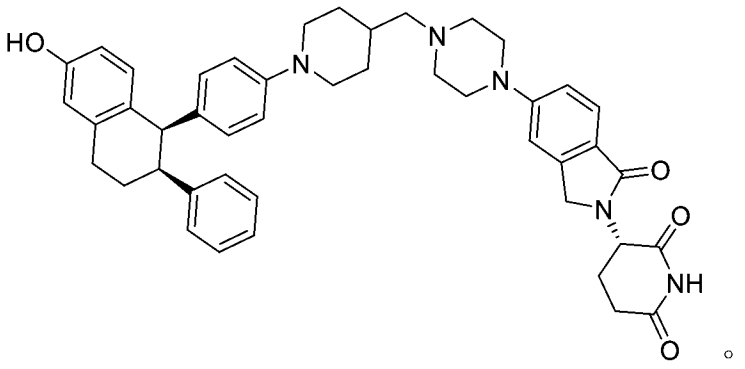
括但不限於衍生自此類藥理學上可接受之陽離子，諸如鹼金屬陽離子(例如鉀及鈉)及鹼土金屬陽離子(*例如*鈣及鎂)的鹼鹽、銨或水溶性胺加成鹽，諸如N-甲基葡糖胺-(葡甲胺)，及低碳烷醇銨，以及醫藥學上可接受之有機胺的其他鹼鹽。

【0055】亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

【0056】關於適合鹽之綜述，參見Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)。用於製備本文所描述之化合物之醫藥學上可接受之鹽的方法係熟習此項技術者已知的。

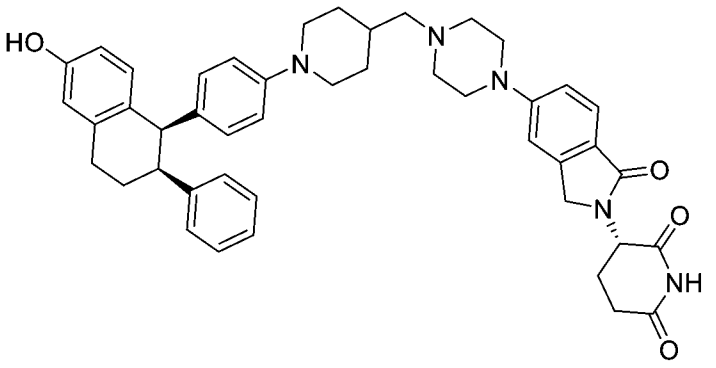
給藥方案

【0057】本文提供用於治療癌症之方法，其包含向個體投與每日劑量的具有以下結構之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽與CDK4/6抑制劑的組合：



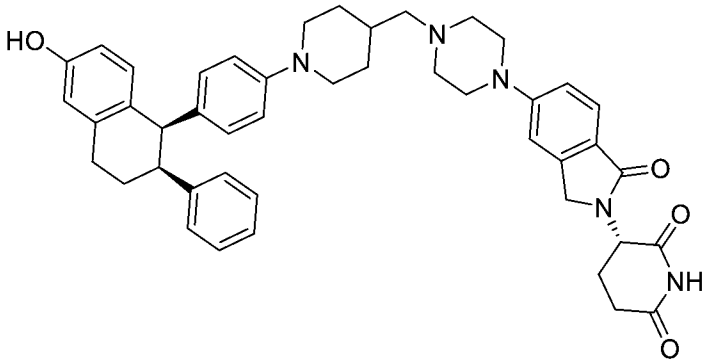
。

【0058】本文亦提供用於治療癌症之方法，其包含向個體投與每日劑量的具有以下結構之化合物A與CDK4/6抑



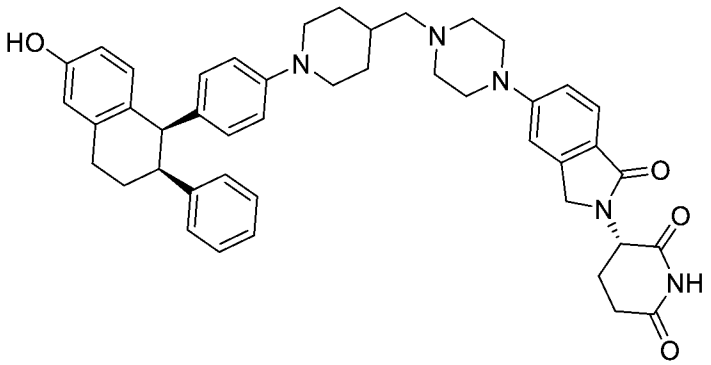
制劑的組合：。

【0059】在實施例中，該每日劑量的具有以下結構之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽係每日一次(QD)投與：



。

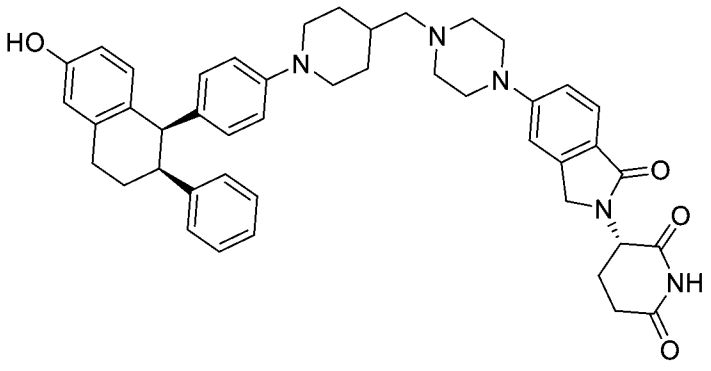
【0060】在實施例中，該每日劑量的具有以下結構之化合物A：



，或其醫藥學上可接受之鹽係經口投與個體。

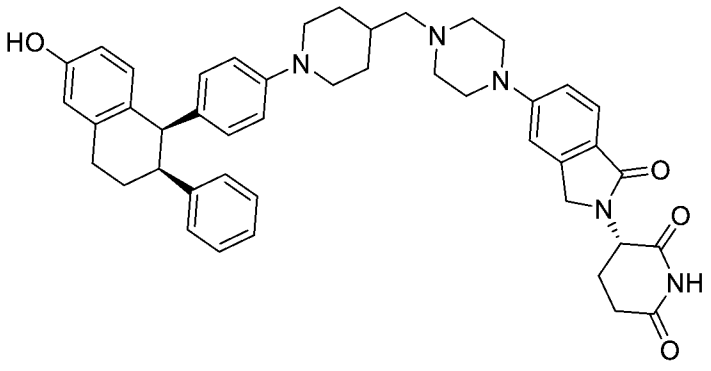
【0061】在實施例中，該個體處於進食狀態。

【0062】在實施例中，化合物A：



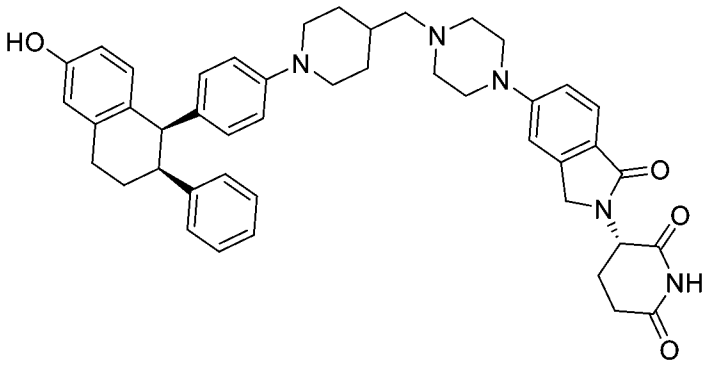
，或其醫藥學上可接受之鹽的每日劑量係約200 mg，或等效量的其醫藥學上可接受之鹽。

【0063】在實施例中，化合物A：



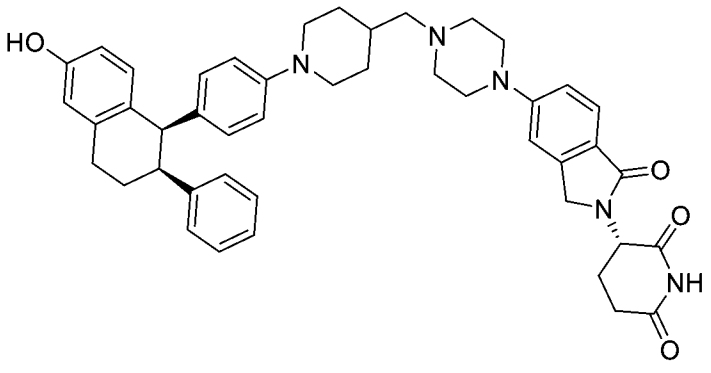
或其醫藥學上可接受之鹽的每日劑量係200 mg，或等效量的其醫藥學上可接受之鹽。

【0064】在實施例中，化合物A：



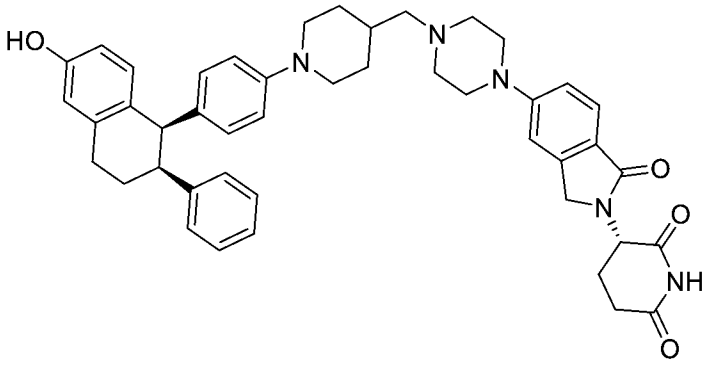
的每日劑量係約200 mg。

【0065】在實施例中，化合物A：



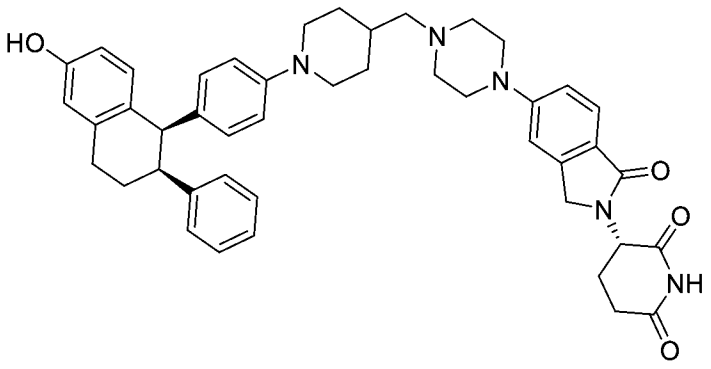
的每日劑量係200 mg。

【0066】在實施例中，化合物A：



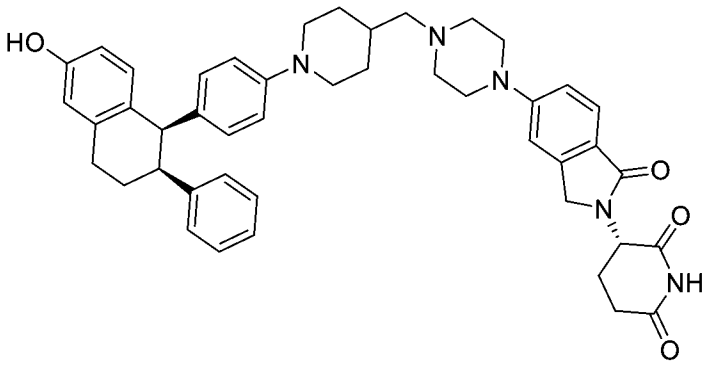
，或其醫藥學上可接受之鹽的每日劑量係約100 mg，或等效量的其醫藥學上可接受之鹽。

【0067】在實施例中，化合物A：



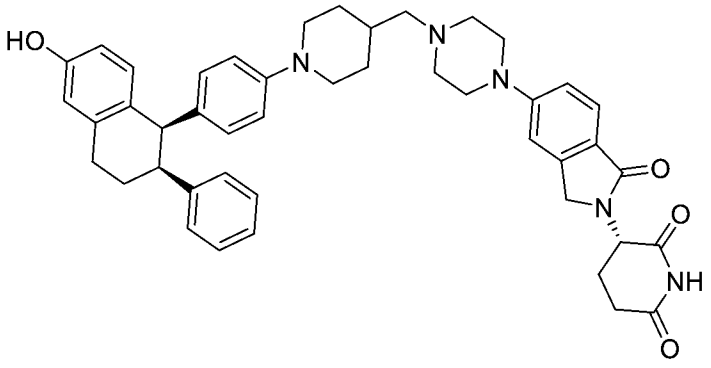
，或其醫藥學上可接受之鹽的每日劑量係100 mg，或等效量的其醫藥學上可接受之鹽。

【0068】在實施例中，化合物A：



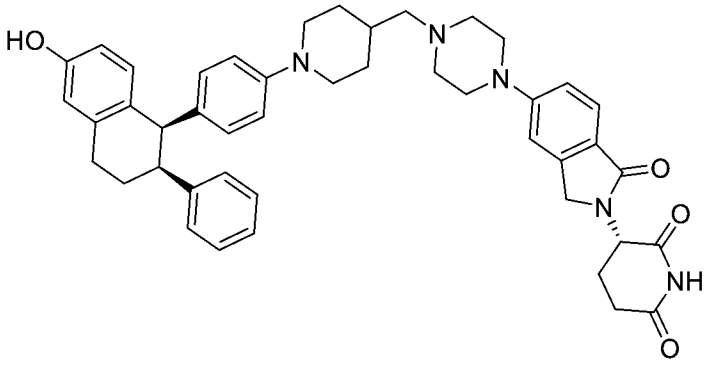
的每日劑量係約100 mg。

【0069】在實施例中，化合物A：



的每日劑量係100 mg。

【0070】在實施例中，化合物A：



係以游離鹼形式投與。

【0071】在實施例中，CDK4/6抑制劑係達匹西利、曲拉西利、來羅西利、AT7519M、迪納西利、瑞波西利、阿貝西利或帕柏西利，或其醫藥學上可接受之鹽。在實施

例中，CDK4/6抑制劑係達匹西利、曲拉西利、來羅西利、AT7519M、迪納西利、瑞波西利、阿貝西利或帕柏西利。

【0072】在實施例中，其中CDK4/6抑制劑係阿貝西利、瑞波西利或帕柏西利，或其醫藥學上可接受之鹽。在實施例中，其中CDK4/6抑制劑係阿貝西利、瑞波西利或帕柏西利。

【0073】在實施例中，CDK4/6抑制劑係阿貝西利或其醫藥學上可接受之鹽。在實施例中，CDK4/6抑制劑係阿貝西利。

【0074】在實施例中，CDK4/6抑制劑係瑞波西利或其醫藥學上可接受之鹽。在實施例中，CDK4/6抑制劑係瑞波西利。

【0075】在實施例中，CDK4/6抑制劑係帕柏西利或其醫藥學上可接受之鹽。在實施例中，CDK4/6抑制劑係帕柏西利。

【0076】在實施例中，化合物A在28天週期中係每日投與。在某些實施例中，帕柏西利或其醫藥學上可接受之鹽在各28天週期中係一日一次以每日125 mg經口投與21天，隨後停止治療7天。

【0077】在實施例中，癌症係乳癌、肺癌、結腸癌、腦癌、頭頸癌、前列腺癌、胃癌、胰臟癌、卵巢癌、黑色素瘤、內分泌癌、子宮癌、睪丸癌或膀胱癌。

【0078】在實施例中，癌症係乳癌、肺癌、前列腺

癌、胰臟癌或卵巢癌。

【0079】在實施例中，癌症係乳癌、肺癌或前列腺癌。

【0080】在實施例中，癌症係乳癌。

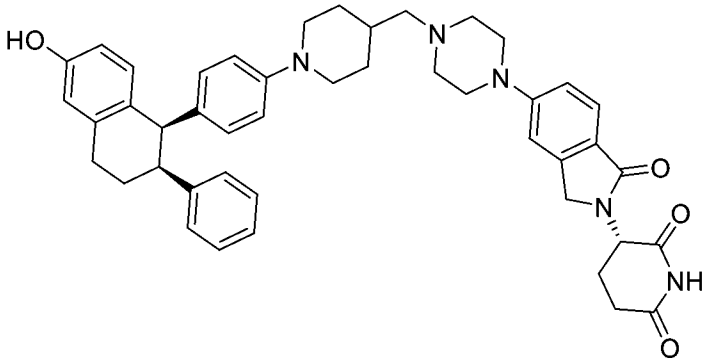
【0081】在實施例中，乳癌係轉移性或局部晚期的。

【0082】在實施例中，乳癌係雌激素受體陽性(ER+)乳癌。

【0083】在實施例中，雌激素受體陽性(ER+)乳癌係人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)乳癌。

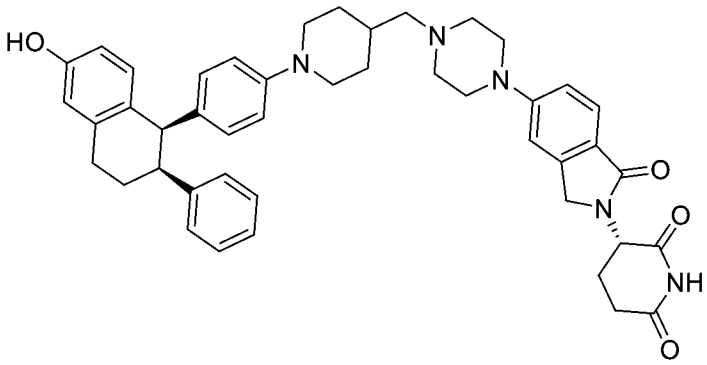
【0084】在實施例中，該個體係人類。

【0085】本文亦揭示化合物A：



或其醫藥學上可接受之鹽，其係根據前述實施例中之任一者使用。

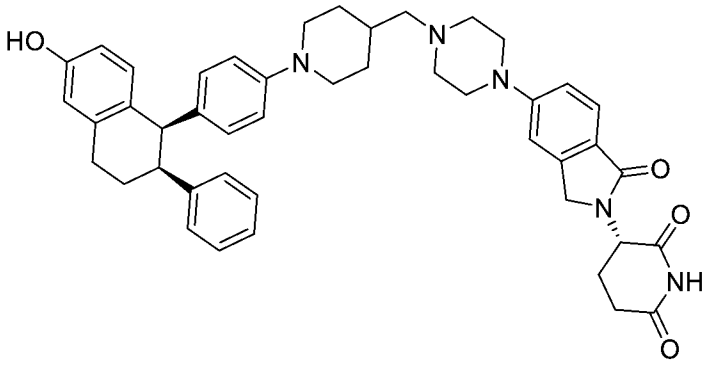
【0086】本文亦揭示化合物A：



或其醫藥學上可接受

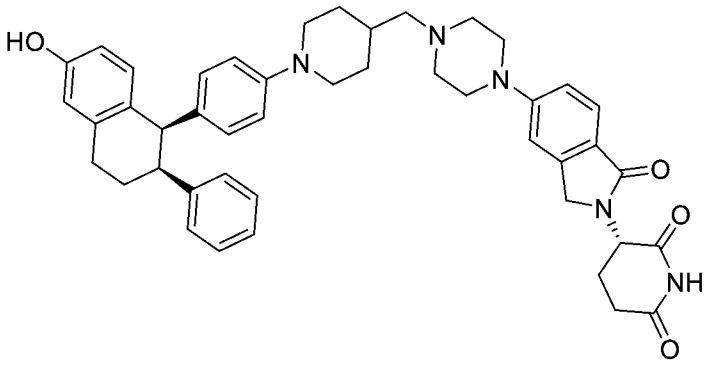
之鹽，其係根據前述實施例中之任一者使用。

【0087】本文亦揭示化合物A：



或其醫藥學上可接受之鹽在製造根據前述實施例中之任一者之藥劑中的用途。

【0088】本文亦揭示化合物A：



或其醫藥學上可接受之鹽在製造根據前述實施例中之任一者之藥劑中的用途。

【0089】本文所描述之實施例中之各者均可與本文所描述之任何其他實施例組合，該任何其他實施例與其所組合之實施例一致。

投與及給藥

【0090】如本文所使用，「治療(treat)」及「治療(treating)」癌症或癌症相關疾病意謂向患有癌症或經診斷患有癌症之個體、參與者或患者投與根據本揭示案之組合

療法，以達成至少一種積極的治療效果，諸如癌細胞數目減少；腫瘤大小減小；浸潤至周圍器官中之癌細胞的比率減小或者腫瘤轉移或腫瘤生長速率下降；逆轉、緩解此類術語適用之病症或病況或者此類病症或病況之一或多種症狀；抑制該病症或病況或者此類病症或病況之一或多種症狀之進展；或預防該病症或病況或者此類病症或病況之一或多種症狀。除非另外指示，否則如本文所使用，術語「治療」及「療法」係指治療動作，「治療」在上文剛剛定義。出於本揭示案之目的，有益或所需臨床結果包括但不限於以下中之一或多者：減少贅生性或癌細胞之增殖(破壞贅生性或癌細胞)；抑制轉移或贅生性細胞；縮小或減小腫瘤大小；緩解癌症；減輕由癌症引起之症狀；提高罹患癌症者之生活品質；減少治療癌症所需之其他藥物的劑量；延遲癌症進展；治癒癌症；克服癌症之一或多種耐藥性機制；及/或延長癌症患者之存活期。對癌症之積極治療作用可以多種方式量測(參見例如W. A. Weber, J. Nucl. Med. (2009) 50:1S-10S)。

【0091】如用於描述本文中之個體的「進食條件」或「進食狀態」意謂在感興趣時間點，諸如投與化合物A之時間之前不到4小時，個體已進食。在實施例中，處於進食狀態之個體在投與化合物A之前4、3、2、1或0.5小時中之任一者內已進食。

【0092】供使用及用於治療個體之「量」係指與一或多種其他藥劑組合以單次或多次劑量提供任何持續時間

(短暫、中等或長期)之可偵測反應、任何可量測或可偵測程度或持續任何持續時間(例如持續數小時、數天、數月、數年，緩解或治癒)的個體之所需結果或者客觀或主觀益處的量。此類量典型地有效在可量測之程度上改善疾病、或疾病之一種、多種或所有不良作用/症狀、後果或併發症，但認為降低或抑制疾病之進展或惡化、或者提供疾病之穩定性(亦即，不惡化)狀態亦為令人滿意的結果。術語「治療有效量」亦意謂在向個體投與後有效產生所需治療作用，例如阻止癌變腫瘤生長或使癌變腫瘤縮小的一種藥劑與一或多種其他藥劑之組合的量。關於癌症治療，治療有效量係指具有如下作用之該量：(1)減小腫瘤大小；(2)抑制(亦即，在一定程度上減慢，較佳地停止)腫瘤轉移出現；(3)在一定程度上抑制(亦即，在一定程度上減慢，較佳地停止)腫瘤生長或腫瘤侵襲；及/或(4)在一定程度上緩解(或較佳地，消除)一或多種與癌症相關之徵象或症狀。劑量及投與方案之治療或藥理學有效性亦可以誘導、增強、維持或延長患有此等特定腫瘤之患者之疾病控制及/或總存活期的能力為特徵，該能力可以疾病進展前時間之延長量測。

【0093】如本文所使用，術語「改善」係指特定疾病特有之症狀或臨床徵象的範圍、嚴重程度、頻率及/或可能性的任何減小。「症狀」係指疾病或個體之狀況的任何主觀跡象。

【0094】本發明之實施例提供劑量(dose)、劑量

(dosage)及給藥方案，其包含向個體投與一量或有效量之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽。該量或該治療有效量可為約200 mg之每日劑量。在另一個實施例中，每日劑量係200 mg。

【0095】在實施例中，該每日劑量之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽係每日一次(QD)投與。

【0096】本文所揭示之化合物可經口投與。經口投與可涉及吞咽，以使得化合物進入胃腸道，或者可採用經頰或舌下投與，藉此使化合物自口直接進入血流中。

【0097】在實施例中，每日劑量之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽係經口投與。

【0098】化合物A或其醫藥學上可接受之鹽可以醫藥組成物形式存在，該醫藥組成物包括醫藥學上可接受之賦形劑。「醫藥學上可接受之賦形劑」係指可包括在本文所描述之組成物中，在生理上適於醫藥用途且不會對個體引起顯著不良作用及治療作用的組分。術語「賦形劑」在本文中用於描述除本發明化合物之外的任何成分。賦形劑之選擇將在很大程度上取決於諸如投藥模式、賦形劑對溶解度及穩定性之影響以及劑型之性質之類因素。

【0099】本發明之方法、用途或組合之化合物可在投與之前調配。調配物較佳將適合於特定投與模式。此等化合物可用此項技術中已知的醫藥學上可接受之賦形劑調配且以此項技術中已知之多種劑型投與。適於經口投與的單位劑型或醫藥組成物包括但不限於錠劑；膠囊，諸如明膠

膠囊；丸劑；散劑；顆粒劑；水性及非水性口服溶液及懸浮液，其被包裝於適合於再分成個別劑量的容器中。

【0100】在實施例中，帕柏西利或其醫藥學上可接受之鹽係以每日一次約125 mg、每日一次約100 mg、每日一次約75 mg、每日約50 mg或每日約25 mg之每日劑量投與。在實施例中，帕柏西利或其醫藥學上可接受之鹽係一日一次以約125 mg之每日劑量投與。舉例而言，帕柏西利或其醫藥學上可接受之鹽係以每日一次約100 mg、每日一次約75 mg或每日一次約50 mg之劑量投與。在一個實施例中，帕柏西利或其醫藥學上可接受之鹽係每日一次以約100 mg之劑量投與。在實施例中，帕柏西利或其醫藥學上可接受之鹽係每日一次以約75 mg之劑量投與。在實施例中，帕柏西利或其醫藥學上可接受之鹽係每日一次以約50 mg之劑量投與。本文所提供之劑量係指游離鹼形式之帕柏西利的劑量，或以所投與之帕柏西利鹽形式之游離鹼當量計算。舉例而言，帕柏西利之劑量或量，諸如100 mg、75 mg或50 mg係指游離鹼當量。

【0101】在實施例中，阿貝西利或其醫藥學上可接受之鹽係以約400 mg(例如每日兩次約200 mg)、約300 mg(例如每日兩次約150 mg)、約200 mg(例如每日兩次約100 mg)或約100 mg(例如每日兩次約50 mg)之每日劑量投與。在實施例中，阿貝西利或其醫藥學上可接受之鹽係以約300 mg(例如每日兩次約150 mg)、約200 mg(例如每日兩次約100 mg)或約100 mg(例如每日兩次約50 mg)之每日劑量投

與。在實施例中，阿貝西利或其醫藥學上可接受之鹽係以300 mg(例如每日兩次約150 mg)之每日劑量投與。在一個實施例中，阿貝西利或其醫藥學上可接受之鹽係以約200 mg(例如每日兩次約100 mg)之劑量投與。在實施例中，阿貝西利或其醫藥學上可接受之鹽係以每日兩次約50 mg，即約100 mg(例如每日兩次約50 mg)之劑量投與。本文所提供之劑量係指游離鹼形式之阿貝西利的劑量，或以所投與之阿貝西利鹽形式之游離鹼當量計算。舉例而言，阿貝西利之劑量或量，諸如200 mg、150 mg、100 mg或50 mg係指游離鹼當量。

【0102】在實施例中，瑞波西利或其醫藥學上可接受之鹽係以每日一次約600 mg、每日一次約400 mg、每日一次約200 mg或每日一次約50 mg之每日劑量投與。在實施例中，瑞波西利或其醫藥學上可接受之鹽係以每日一次約600 mg之每日劑量投與。在一個實施例中，瑞波西利或其醫藥學上可接受之鹽係每日一次以約400 mg之劑量投與。在實施例中，瑞波西利或其醫藥學上可接受之鹽係每日一次以約200 mg之劑量投與。本文所提供之劑量係指游離鹼形式之瑞波西利的劑量，或以所投與之瑞波西利鹽形式之游離鹼當量計算。舉例而言，瑞波西利之劑量或量，諸如600 mg、400 mg、200 mg係指游離鹼當量。

【0103】投與或給藥方案之重複可視需要進行以獲得癌細胞之期望減少或減弱。如本文所使用，「連續給藥時程」係無劑量中斷，例如無停止治療日的投藥或給藥方

案。治療週期之間無劑量中斷的28天治療週期之重複係連續給藥時程之實例。在實施例中，本發明組合中之化合物可在連續給藥時程中投與。在實施例中，本文所揭示之組合中之化合物可在連續給藥時程中同時投與。

【0104】在實施例中，化合物A係每日一次投與以構成28天的完整週期。在根據本揭示案之方法及用途治療期間，持續進行重複28天治療週期。

【0105】關於帕柏西利或其醫藥學上可接受之鹽的包括標準給藥時程之標準推薦給藥方案係在連續21天內每日一次投與，隨後停止治療7天，以構成28天之完整週期。在用本發明之組合治療期間繼續重複28天的週期。

【0106】關於帕柏西利或其醫藥學上可接受之鹽之標準臨床給藥方案係在連續21天內以每日一次125 mg投與，隨後停止治療7天，以構成28天之完整週期。在用本發明之組合治療期間繼續重複28天的週期。

【0107】關於瑞波西利或其醫藥學上可接受之鹽之標準臨床給藥方案在連續21天內以每日一次600 mg投與，隨後停止治療7天，以構成28天之完整週期。在用本發明之組合治療期間繼續重複28天的週期。

【0108】本發明亦關於套組，其包含本發明之組合之治療劑及有關投與該等治療劑之書面說明書。在實施例中，書面說明書詳述且限定治療劑之投與模式，例如以同時或依序投與本揭示案之治療劑。在實施例中，書面說明書詳述且限定治療劑之投與模式，例如藉由在28天的治療

週期期間指定投與各治療劑之天數。

治療方法

【0109】在實施例中，本文提供用於治療個體之癌症的方法，其包含向該個體投與有效量的如本文所描述之化合物A與某一量之CDK4/6抑制劑的組合。

【0110】除非另外指示，否則如本文所使用，術語「組合」係指使用化合物A及一或多種治療劑，其中化合物A及該一或多種治療劑係根據相同或不同投與途徑及根據相同或不同給藥時程，間歇地、同時或依序投與。

【0111】如本文所使用，關於癌症的術語「局部晚期」可或可不以治癒意圖進行治療。舉例而言，局部晚期乳癌(LABC)係由美國國家綜合癌症網路(U.S.National Comprehensive Cancer Network)定義為具有以下特徵的一小組乳癌：最晚期腫瘤且無遠端轉移，其中腫瘤係超過5 cm大小，伴有局部淋巴結腫大；直接延伸至胸壁或皮膚或兩者的任何大小之腫瘤(包括潰瘍或衛星結節)，不管是否有局部淋巴結腫大；局部淋巴結腫大之存在(臨床上固定或纏結的腋窩淋巴結，或者鎖骨下、鎖骨上或乳房內淋巴結腫大中之任一者)，不管腫瘤分期如何。(Garg等人, Curr Oncol. 2015年10月; 22(5): e409-e410; National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Fort Washington, PA: NCCN; 2015. Ver. 2.2015。)

【0112】如本文所使用，關於癌症的術語「轉移性」無法以治癒意圖進行治療。舉例而言，轉移性乳癌係指擴散越過乳房及鄰近淋巴結到達身體其他部分，*例如*骨、肝、肺、腦的乳癌。(www.cancer.org/cancer/breast-cancer。)

【0113】熟習此項技術者將能夠識別並診斷患者或個體之局部晚期癌症及轉移性癌症。

【0114】為方便起見，本文中可以使用某些熟知縮寫，包括：去勢抵抗性前列腺癌(CRPC)、雌激素受體陽性(ER+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)、激素受體(HR)、人類表皮生長因子受體2陽性(HER2+)、非小細胞肺癌(NSCLC)及孕酮受體(PR)。

【0115】在實施例中，癌症係選自肺癌、間皮瘤、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭或頸部之癌症、皮膚或眼內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌、肝癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、血液系統惡性疾病、慢性或急性白血病、淋巴球性淋巴瘤、膀胱癌、腎臟或輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、脊軸腫瘤、神經膠母細胞瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤，頭頸癌及前述癌症中之兩者或多於兩者的組合。

【0116】本文亦揭示治療個體之癌症的方法。在實施

例中，該等方法包含治療個體之癌症，其包含向該個體投與有效治療該癌症之量的本文所描述之化合物。

【0117】在實施例中，該癌症係乳癌、肺癌、結腸癌、腦癌、頭頸癌、前列腺癌、胃癌、胰臟癌、卵巢癌、黑色素瘤、內分泌癌、子宮癌、睪丸癌或膀胱癌。

【0118】在實施例中，該癌症係乳癌、肺癌、前列腺癌、胰臟癌或卵巢癌。

【0119】在實施例中，該癌症係乳癌、肺癌或前列腺癌。

【0120】在實施例中，該癌症係乳癌。

【0121】在實施例中，該乳癌係轉移性乳癌。

【0122】在實施例中，該乳癌係局部晚期乳癌。

【0123】在實施例中，該乳癌係HR+乳癌。

【0124】在實施例中，該HR+乳癌係PR+及/或ER+乳癌。

【0125】在實施例中，該乳癌係PR+乳癌。

【0126】在實施例中，該乳癌係ER+乳癌。

【0127】在實施例中，該乳癌係ER+HER2-乳癌。

【0128】在實施例中，該乳癌係ER+HER2+乳癌。

【0129】在實施例中，該乳癌係局部晚期或轉移性ER+乳癌。

【0130】在實施例中，該乳癌係局部晚期或轉移性ER+HER2-乳癌。

【0131】在實施例中，該乳癌係局部晚期或轉移性

ER+HER2+乳癌。

【0132】在實施例中，該乳癌係轉移性ER+HER2-乳癌。

【0133】在實施例中，該乳癌係轉移性ER+HER2-乳癌，其亦為局部晚期的。

【0134】在實施例中，肺癌係非小細胞肺癌。

【0135】在實施例中，肺癌係局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。

【0136】在實施例中，前列腺癌係CRPC。

【0137】在實施例中，前列腺癌係局部晚期或轉移性CRPC。

【0138】本文亦揭示治療個體之實體腫瘤的方法。在實施例中，本文揭示治療個體之實體腫瘤的方法，其包含向該個體投與有效治療該實體腫瘤之量的本文所描述之化合物。

【0139】在實施例中，該實體腫瘤係乳癌、肺癌、結腸癌、腦癌、頭頸癌、前列腺癌、胃癌、胰臟癌、卵巢癌、黑色素瘤、內分泌癌、子宮癌、睪丸癌或膀胱癌。

【0140】在實施例中，該實體腫瘤係乳癌、肺癌、前列腺癌、胰臟癌或卵巢癌。

【0141】在實施例中，該實體腫瘤係乳癌、肺癌或前列腺癌。

【0142】在實施例中，該實體腫瘤係乳癌。舉例而言，在某些實施例中，該乳癌係HR+乳癌。在其他實施例

中，該HR+乳癌係PR+及/或ER+乳癌ER+乳癌。

【0143】在實施例中，該實體腫瘤係乳癌。舉例而言，在某些實施例中，該乳癌係ER+HER2-乳癌。

【0144】在實施例中，該實體腫瘤係乳癌。舉例而言，在某些實施例中，該乳癌係ER+HER2+乳癌。

【0145】在實施例中，該實體腫瘤係乳癌。舉例而言，在某些實施例中，該乳癌係局部晚期或轉移性ER+HER2-乳癌。

【0146】在實施例中，該實體腫瘤係乳癌。舉例而言，在某些實施例中，該乳癌係局部晚期或轉移性ER+HER2+乳癌。

【0147】在實施例中，該實體腫瘤係肺癌。舉例而言，在某些實施例中，該肺癌係非小細胞肺癌。

【0148】在實施例中，該實體腫瘤係肺癌。舉例而言，在某些實施例中，該肺癌係局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。

【0149】在實施例中，該實體腫瘤係前列腺癌。舉例而言，在某些實施例中，該前列腺癌係CRPC。

【0150】在實施例中，該實體腫瘤係前列腺癌。舉例而言，在某些實施例中，該前列腺癌係局部晚期或轉移性去勢抵抗性前列腺癌。

【0151】本文亦揭示治療個體之血液腫瘤的方法。在實施例中，該方法包含治療個體之血液腫瘤，其包含向該個體投與有效治療血液腫瘤之量的本文所描述之化合物。

【0152】在實施例中，血液腫瘤係白血病、淋巴瘤或多發性骨髓瘤。

【0153】在實施例中，血液腫瘤係白血病或淋巴瘤。

【0154】本文亦揭示治療患有局部晚期或轉移性ER+HER2-乳癌、CRPC或NSCLC之個體之癌症的方法，該個體之疾病在標準療法後進展或不耐受標準療法。

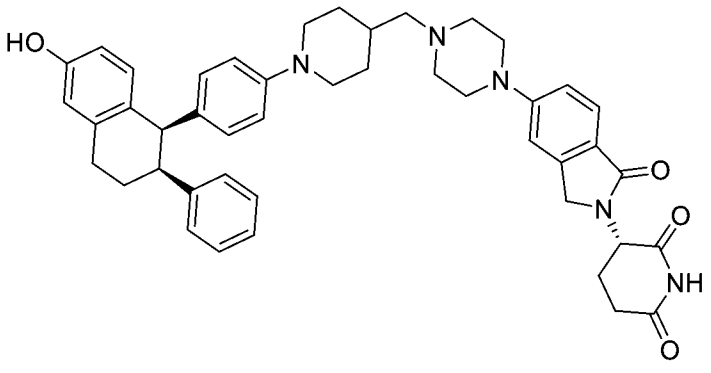
【0155】本文亦揭示治療患有局部晚期或轉移性ER+HER2-乳癌、CRPC或NSCLC之個體之癌症的方法，該個體之疾病在標準療法後進展或不耐受標準療法。

【0156】本文亦揭示治療患有局部晚期或轉移性2L+ER+HER2乳癌之個體之癌症的方法，該個體曾在局部晚期/轉移性環境中接受先前激素/內分泌療法及化學療法。在實施例中，該方法包含向個體投與化合物A與CDK4/6抑制劑之組合。

【0157】本文亦揭示治療患有局部晚期或轉移性2L+ER+HER2乳癌之個體之癌症的方法，該個體曾接受用CDK4/6抑制劑進行之先前治療。在實施例中，該方法包含向個體投與化合物A與CDK4/6抑制劑之組合。

【0158】本文亦揭示治療組合，其包含：

(i)化合物A：



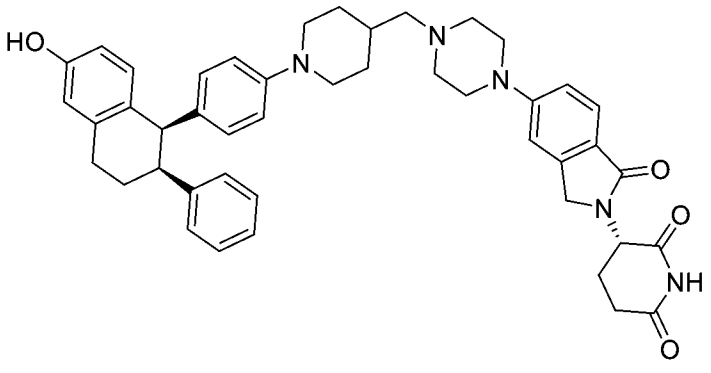
(化合物A)，或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) CDK4/6抑制劑；

該等治療組合係同時、獨立或依序用於治療癌症之方法中；其中該方法包含投與每日劑量之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽。

【0159】本文亦揭示治療組合，其包含：

(i)化合物A：

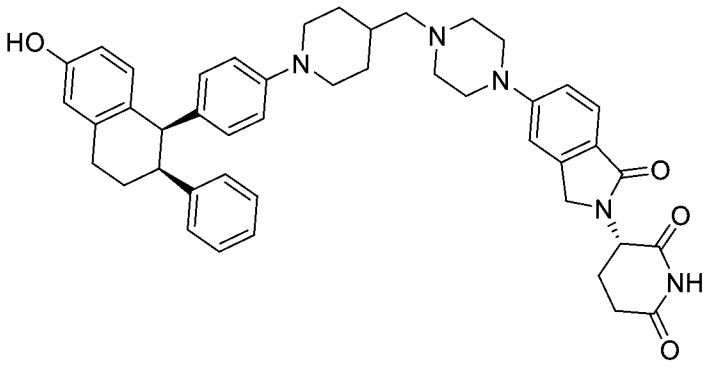


(化合物A)；及

(ii) CDK4/6抑制劑；

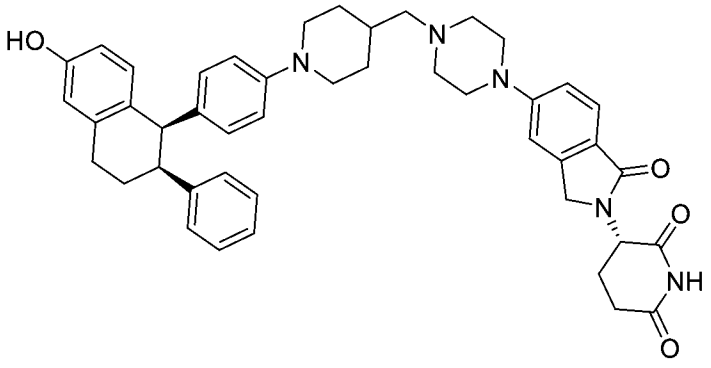
該等治療組合係同時、獨立或依序用於治療癌症之方法中；其中該方法包含投與每日劑量之化合物A。

【0160】本文亦揭示化合物A：



(化合物A)，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療癌症之方法中，其中該方法包含投與化合物A或其醫藥學上可接受之鹽，且其中該方法進一步包含投與CDK4/6抑制劑。

【0161】本文亦揭示化合物A：



(化合物A)，其係用於治療癌症之方法中，其中該方法包含投與化合物A，且其中該方法進一步包含投與CDK4/6抑制劑。

【0162】本文亦揭示一種用於治療癌症之方法中的CDK4/6抑制劑，其中該方法進一步包含投與化合物A或其醫藥學上可接受之鹽。

【0163】本文亦揭示一種用於治療癌症之方法中的CDK4/6抑制劑，其中該方法進一步包含投與化合物A。

【0164】在實施例中，該方法包含投與約200 mg每日劑量之化合物A或等量的其醫藥學上可接受之鹽。在實施例中，該方法包含投與約200 mg每日劑量之化合物A。在

實施例中，該方法包含投與約100 mg每日劑量之化合物A。

實例

【0165】為了能更好地理解本發明，闡述以下實例。此等實例僅用於說明之目的且不應解釋為以任何方式限制本發明之範圍。

【0166】本文所使用之縮寫包括：

- AUC_{0-8}=自零至8小時的血漿濃度-時間曲線下面積；
- AUC_{0-12}=自0至12小時的血漿濃度-時間曲線下面積；
- AUC_{τ}=在給藥間隔內血漿濃度-時間曲線下面積，其中τ=對於每日一次給藥為24小時且對於每日兩次給藥為12小時；
- BID=每日兩次；
- BMI=身體質量指數；
- CI=置信區間；
- CR=完全反應
- CBR=臨床效益率；
- C_{max}=最大血漿濃度；
- DDI=藥物-藥物相互作用；
- ER=雌激素受體；
- GCV=幾何變異係數；

- HER2=人類表皮生長因子受體2；
- FIH=首次用於人體；
- IR=立即釋放；
- mBC=轉移性乳癌；
- MTD=最大耐受劑量；
- ORR=總反應率；
- PPI=質子泵抑制劑；
- PR=部分反應
- rBA=相對生體可用率；
- RP2D=推薦的第2期劑量；
- QD=每日一次；
- SA=單藥劑；
- SD=穩定疾病；及
- TRAE=治療相關不良事件。

化合物A臨床試驗(「FIH研究」及「臨床藥理學研究」)

首次用於人體(「FIH」)研究

【0167】正在進行中的第1/2期、開放標記的劑量遞增及隊列擴展研究中研究化合物A以評價化合物A與帕柏西利(IBRANCE®)之組合在患有雌激素受體陽性/人類表皮生長因子受體2陰性(ER+/HER2-)局部晚期或轉移性乳癌之患者中的安全性、耐受性、藥物動力學及抗腫瘤活性，該等患者曾在局部晚期/轉移性環境中接受先前激素療法及化學療法。FIH研究之概述提供於下**表1**中。

【0168】FIH研究將在患有局部晚期或mBC之患者中評估化合物A與帕柏西利之組合的安全性及耐受性且測定其MTD及/或RP2D。研究亦將評估與帕柏西利組合的RP2D之化合物A的臨床活性。另外的評價將包括單劑量及多劑量藥物動力學及生物化學活性。

【0169】研究設計：FIH研究之C部分係評價化合物A與帕柏西利之組合的第1b期。

投與方法

【0170】在28天週期內，以表1中所示之劑量經口投與化合物A與帕柏西利的組合(C部分)。化合物A係以10 mg、50 mg及100 mg強度之立即釋放錠劑供應。製錠賦形劑係通常用於口服調配物中之惰性藥典組分，包括單水合乳糖及硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0171】根據產品標籤且遵照當地處方資訊，在各28天週期中，一日一次以每日125 mg經口投與帕柏西利21天，隨後停止治療7天。

【0172】截至資料截止日2022年6月6日，有176患者已在FIH研究中進行治療(C部分，n=27)且已觀察到初步臨床活性之證據。

表1. C部分FIH研究之概述

研究標題	研究設計	研究群體	評價之化合物A治療組
在患有雌激素受體陽性/人類表皮生長因子受體2陰性(ER+/HER2-)局部晚期或轉移性乳癌之患者中進行的用於評價單獨及與帕柏西利(IBRANCE®)組合的化合物A之安全性、耐受性及藥物動力學的第1/2期、開放標記的劑量遞增及隊列擴展臨床試驗，該等患者曾在局部晚期/轉移性環境中接受先前激素療法及化學療法	FIH、開放標記、連續組、劑量遞增3+3及隊列擴展由以下組成：C部分—第1b期化合物A+帕柏西利之組合	患有標準治癒性療法不再有效或不存在的經組織學或細胞學確認之ER+/HER2-轉移性、復發性或局部晚期不可切除性乳癌之患者 年齡：≥18歲	C部分—第1b期與帕柏西利之組合： ● 180 mg[a]、200 mg、400 mg或500 mg QD化合物A+帕柏西利：以125 mg QD經口投與21天，隨後為7天的停止治療期

a 最初登記於此隊列中之患者接受180 mg QD，但基於100 mg錠劑之可獲得性，該劑量經捨入至200 mg QD。

臨床藥理學研究

【0173】正在進行中的第1期臨床藥理學研究中研究化合物A以評價在健康絕經後女性志願者(「參與者」)中食物或PPI(埃索美拉唑(esomeprazole))對化合物A之單劑量PK及安全性的影響。臨床藥理學研究之概述提供於下**表2**中。

【0174】研究設計：臨床藥理學研究由3個獨立隊列組成：1)用於確定食物影響的開放標記、隨機分組、2個階段的交叉進食/禁食隊列；2)用於評價與埃索美拉唑之相互作用的開放標記、2個階段、固定序列之PPI隊列；及3)用於評價2種錠劑調配物的開放標記、隨機分組、2個階

段的交叉rBA隊列。

【0175】截至資料截止日2022年6月16日，有47名參與者已經在3個臨床藥理學研究隊列中進行治療。(進食/禁食隊列中14名參與者，PPI隊列中17名參與者及rBA隊列中16名參與者)。各參與者接受2劑200 mg化合物A，2個階段各1劑，且化合物A治療藉由至少14天之清除期分隔開。

【0176】200 mg劑量之化合物A在參與者中係良好耐受的，且未報告第2級或更高等級之TRAE。

表2. 臨床藥理學研究之概述

研究標題	研究設計	研究群體	評價之化合物A治療組
在健康絕經後女性志願者中進行的用於評價食物或質子泵抑制劑(埃索美拉唑)針對化合物A之單劑量藥物動力學及安全性的影響及評價不同錠劑調配物之相對生體可用率的第1期、多部分、開放標記研究	具有3個獨立部分之開放標記研究： 禁食/進食： 2個階段、交叉進食/禁食隊列，用於確定食物影響 PPI： 2個階段、固定序列PPI隊列，用於評價與埃索美拉唑之相互作用 rBA： 隨機分組、2個階段、交叉rBA隊列，用於評價2種錠劑調配物	BMI為18.5至35.0 kg/m^{2}且體重為50至120 kg(包括端點)之健康絕經後女性。 年齡：18至70歲	各劑量隊列在10小時隔夜禁食後接受200 mg化合物A。 進食/禁食隊列：在第1天及第15天給予化合物A： ● 禁食階段：給藥後繼續禁食至少4小時 ● 進食階段：在開始進食高脂肪餐食之後30分鐘投與化合物A，接著在化合物A投與之後禁食至少4小時 PPI隊列： ● 單劑量階段：第1天及第19天，在進食狀態下[c]投與化合物A ● 連續給藥階段：自第15天至第19天起的5天內，在進食之前至少1小時，服用埃索美拉唑延遲釋放膠囊(40 mg QD)。第19天，在服用埃索美拉唑之後至少90分鐘，在進食狀態下投與化合物A[d] rBA隊列： 第1天及第15天，在進食狀態下[c]以20%(參照)或42%(測試)載藥量投與200 mg化合物A

c 在開始進食中等脂肪餐食之後30分鐘投與研究藥物，接著在化合物A投與之後禁食至少4小時。

實例1：在乳癌患者中進行之藥物動力學(PK)(FIH研究)

【0177】自FIH研究C部分(化合物A與帕柏西利一起投與)得到的初步PK資料係由範圍自180 mg至500 mg QD之劑量水平獲得。初步結果指示，在第1週期第1天及第15天

投與至多500 mg QD的化合物A、化合物B、及化合物A+化合物B之總和，C_{max}及AUC_{τ}存在劑量依賴性增加。藉由將C部分在第1週期第15天中獲得的帕柏西利及化合物A之血漿PK暴露參數(C_{max}及AUC_{τ})與在先前完成的將帕柏西利或化合物A作為單藥劑投與之研究中所觀察到的相關PK資料相比較，評價化合物A與帕柏西利之間的臨床DDI潛力。由C部分得到的PK資料表明，帕柏西利對化合物A暴露沒有影響，此係由接受化合物A及帕柏西利之患者體內化合物A之C_{max}及AUC_{τ}與接受化合物A單藥療法之患者的該等參數類似證實。另一方面，在第1週期第15天給予125 mg QD帕柏西利與500 mg QD化合物A之組合之後帕柏西利之初步C_{max}及AUC_{τ}分別為約18%至25%及34%，高於在研究PALOMA-1及PALOMA-2中投與125 mg QD帕柏西利時所觀察到的該等值 (Pfizer. IBRANCE® (palbociclib). Product Monograph Including Patient Medication Information. Kirkland, Quebec: Pfizer Canada ULC；修訂：2021年7月15日。可見於：www.pfizer.ca/sites/default/files/202107/Ibrance_PM_EN_243405_15-Jul-2021.pdf；Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER等人, Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. Anticancer Drugs. 2018年3月;29(3):271280)。對帕柏西利與化合物A之間之DDI潛力的進一步評價正在進行中。

實例2：在健康志願者中進行的藥物動力學(PK)(臨床藥理學研究)

【0178】在臨床藥理學研究中，計算全部3個隊列在給予單劑200 mg化合物A之後的初步PK參數。各隊列之中值T_{max}在6.0小時至8.0小時範圍內。在給予單劑200 mg之後的幾何平均$T_{1/2}$在進食條件下為約40小時。

【0179】統計分析顯示，相較於空腹條件，食物攝入使化合物A之C_{max}及AUC_{inf}分別明顯增加3至2倍。因此，應指示患者將化合物A與食物一起服用。當與PPI或不與PPI一起投與時，化合物A之AUC值類似，但PPI使化合物A之中值C_{max}降低約18%，此不被視為有臨床意義的。由此表明，當與中等脂肪餐食一起投與時，PPI對化合物A之暴露不存在影響。

實例3：對健康志願者之安全性(臨床藥理學研究)

【0180】不良事件(AE)係根據24.1版監管活動醫學詞典(medical dictionary for regulatory activities，MedDRA)，針對系統器官種類及首選術語進行編碼。不良事件之嚴重程度係根據5.0版國家癌症研究所不良事件常見術語標準(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events，NCI CTCAE)進行分級。

【0181】治療中出現之不良事件(TEAE)係在第一次給予化合物A之後及最後一次給予化合物A之30天內發生的AE，不管研究藥物歸因或等級如何。

【0182】治療相關不良事件(TRAE)係由研究者評估為與化合物A「可能相關」、「很可能相關」或「相關」之AE。

治療中出現之不良事件(TEAE)

【0183】不管研究藥物歸因及等級如何，在正在進行的臨床藥理學研究(所有隊列)中，47名用200 mg化合物A治療之參與者中有15名中觀察到TEAE。

【0184】禁食/進食隊列(n=14)：在≥10%之參與者中觀察到的最常見TEAE(無論是否歸因於研究藥物)為韌帶扭傷(2名參與者，14.3%)。所有其他TEAE皆在<10%之參與者中報告。

【0185】禁食/進食隊列中報告TEAE之所有參與者均經歷第1級(21.4%)或第2級(14.3%)TEAE。無參與者報告第3級或更高等級之TEAE。

【0186】在禁食和進食條件下，用化合物A治療之參與者間報告的TEAE並無臨床顯著差異。

【0187】PPI隊列(n=17)：在≥10%之參與者中觀察到的最常見TEAE(無論是否歸因於研究藥物)為頭痛(5名參與者，29.4%)及COVID-19(2名參與者，11.8%)。

【0188】PPI隊列中報告TEAE之所有參與者均經歷第1級(47.1%)或第2級(5.9%)TEAE。無參與者報告第3級或更高等級之TEAE。

【0189】在用化合物A及PPI治療之參與者及用化合物

A且不用PPI治療之參與者中報告之TEAE並無臨床顯著差異。

【0190】rBA隊列(n=16)：僅1名參與者(6.3%)報告TEAE(暈眩，第1級)。

在以20%載藥量治療之參與者及以42%載藥量治療之參與者中報告之TEAE並無臨床顯著差異。

治療相關不良事件(TRAE)

【0191】總計47名參與者中共有3名發生至少1例被認為可能與化合物A相關的TEAE(無論嚴重程度等級如何)。

【0192】禁食/進食隊列(n=14)：1名參與者(7.1%)報告TRAE頻尿症。

【0193】PPI隊列(n=17)：2名參與者(11.8%)報告至少1例TRAE。所報告之TRAE包括噁心、頭痛及搔癢(各1名參與者[5.9%])。

【0194】rBA隊列(n=16)：沒有參與者報告TRAE。

嚴重不良事件(SAE)、嚴重藥物不良反應(SAR)及死亡

【0195】在臨床藥理學研究(所有隊列)中未報告SAE、SAR或死亡。

導致研究中止的治療中出現之不良事件(TEAE)

【0196】一名健康參與者報告導致臨床藥理學研究中止之TEAE。此參與者係在PPI隊列中，以200 mg化合物A

治療且未用PPI治療，且由於COVID而無法第二次給予化合物A及給予PPI。

實例4：在乳癌患者中之安全性及功效(FIH研究)

I. 在乳癌患者中之安全性(FIH研究)

【0197】臨床研究資料庫中之TEAE及TRAE係使用22.0版MedDRA，針對系統器官分類及首選術語編碼，且集中式安全性資料庫中之SAE係使用25.0版MedDRA編碼。不良事件之嚴重程度係根據5.0版NCI CTCAE分級。

【0198】TEAE係在第一次給予化合物A之後及在最後一次給予化合物A之30天內發生的AE，不管研究藥物歸因或等級如何。

【0199】TRAE係由研究者評估為與化合物A「可能相關」、「很可能相關」或「相關」之AE。

【0200】FIH研究之初步安全性資料呈現於下。C部分繼續登記。

不良事件彙總

【0201】基於2022年6月6日資料截止日，不管研究藥物歸因及等級如何，在正在進行之FIH研究(所有部分)中，在總共176名用化合物A治療之患者中的157名中觀察到TEAE。

化合物A組合療法—C部分

【0202】評價由用化合物A與帕柏西利之組合治療之患者得到的初步安全性資料顯示出與用單獨化合物A及帕柏西利治療後觀察到的TEAE一致之TEAE(Pfizer. IBRANCE® (palbociclib). US FDA Package Insert. Capsules, for oral use: Full Prescribing Information. New York, NY: Pfizer Laboratories；修訂：04/2019。可見於：www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207103s008lbl.pdf)。

【0203】基於2022年6月6日資料截止日，27名患者中共有24名(88.9%)在C部分中報告至少1例TEAE。

【0204】在≥20%之患者中觀察到的最常見TEAE(不管是否歸因於研究藥物)包括嗜中性白血球計數減少(51.9%)、疲勞(44.4%)、嗜中性白血球減少(37.0%)、血小板計數減少(33.3%)、貧血(29.6%)、噁心(25.9%)、咳嗽(22.2%)、腹瀉(22.2%)及白血球減少(22.2%)。

化合物A組合療法—C部分—化合物A+帕柏西利之組合：

【0205】基於2022年6月6日資料截止日，27名患者中有5名報告總計7例SAE。C部分中所報告之所有SAE均被研究者評估為與化合物A無關。一例第3級菌血症SAE被研究者評估為可能與帕柏西利治療有關。

II. 在乳癌患者中之功效(FIH研究)

【0206】對於C部分，繼續進行功效資料收集。

結論

【0207】不希望受理論所束縛，基於前述實例，對於與CDK4/6抑制劑組合投與之化合物A，200 mg每日劑量可為有益的。

實例5：TACTIVE-U：關於在ER+晚期或轉移性乳癌中作為蛋白水解靶向嵌合體(PROTAC)雌激素受體(ER)降解劑之化合物A與其他抗癌治療之組合的第1b/2期綜合性研究

【0208】符合子研究A及B之條件的患者係≥18歲年齡，患有不適合手術切除的經組織學或細胞學確認之ER+/HER2-晚期或轉移性乳癌且具有≥1個可量測之病變，且曾接受≤2線針對晚期或轉移性疾病之先前療法，包括1線任何基於CDK4/6抑制劑之方案。在子研究A中，患者將接受按劑量遞增/遞減方法每日一次(QD)經口投與之化合物A及每日兩次(BID)連續經口投與之阿貝西利。在子研究B中，患者將接受按劑量遞增/遞減方法QD經口投與之化合物A及QD經口投與之瑞波西利；化合物A將連續地給予，而瑞波西利將給予21天，隨後停止治療7天。對於兩項子研究，第1b期部分之主要終點係劑量限制性毒性，用於測定化合物A與阿貝西利或瑞波西利之組合的推薦第2期劑量。第1b期之次要終點為無進展存活期(PFS)、抗腫瘤活性(總反應率[ORR]、臨床效益率[CBR]及反應持續時間[DOR])、安全性(不良事件及實驗室異常之類型、頻率及

嚴重程度)及研究藥物之血漿濃度；子研究B中將測定化合物A+/-瑞波西利之AUC_{τ}及C_{max}。第2期進一步評價該等組合之抗腫瘤活性；主要終點係ORR且次要終點包括總存活期、PFS、抗腫瘤活性(CBR及DOR)、安全性、研究藥物之血漿濃度及循環腫瘤DNA之變化。

【0209】截至2023年6月6日資料截止日，有4名患者在子研究A中接受200 mg QD化合物A及150 mg BID阿貝西利且2名患者在子研究B中接受100 mg QD化合物A及600 mg QD瑞波西利。

實例6：化合物A與CDK4/6抑制劑之組合在ER+乳癌模型中之功效增強

方法

活細胞成像增殖分析

【0210】將MCF7或T47D細胞接種於6孔盤中且用指定濃度之化合物處理。接著，將該盤置放於Incucyte® S3活細胞分析系統中並每4小時採集圖像，持續總計5天。使用Incucyte®軟體v2020C分析資料，由此以匯合度值定量細胞表面積覆蓋率。相對於在120小時觀察到的對照之匯合度值計算在所有生長條件下所有時間點之相對生長(**圖1A及1C**)。使用GraphPad Prism(GraphPad Software)進行繪圖及統計分析。

【0211】在以作為單藥劑或與阿貝西利之組合的接近其各別GI_{50}之濃度的化合物A或氟維司群治療5天的MCF7

及T47D細胞中，相對於對照細胞，化合物A、阿貝西利及組合引起的MCF7細胞生長之平均減少分別為41%、49%及65%(圖1A-1B)。對於氟維司群及氟維司群+阿貝西利，MCF7細胞生長之平均減少分別為48%及68%。化合物A、阿貝西利及組合引起的T47D細胞生長之平均減少分別為42%、32%及63%，且氟維司群及氟維司群+阿貝西利引起之該平均減少分別為16%及50%(圖1C-1D)。用單藥劑或組合的化合物A及瑞波西利治療產生類似結果。在以接近各別GI_{50}之濃度治療5天之後，相對於對照細胞，化合物A、瑞波西利及其組合引起的MCF7細胞生長之平均減少分別為41%、44%及63%(圖1E-1F)；化合物A、瑞波西利及其組合引起的T47D細胞生長之平均變化分別為41%、32%及61%(圖1G-1H)。當與單獨任一單藥劑相比較時，化合物A與阿貝西利或瑞波西利之組合展示對MCF7及T47D細胞之生長的明顯較強抑制作用。在與阿貝西利或瑞波西利組合時，此等結果與利用氟維司群觀察到的結果類似。

【0212】當在此模型中與單藥劑化合物A活性(105% TGI)相比較時(**圖5**)，化合物A與帕柏西利之組合引起腫瘤消退(131% TGI)。相比之下，皮下給予的單藥劑氟維司群僅引起適中的TGI(46% TGI)，而氟維司群與帕柏西利之組合引起提高的腫瘤生長抑制作用(108% TGI)，但未達到用化合物A及帕柏西利所達到的水平。在他莫昔芬(tamoxifen)抗性異種移植模型中觀察到類似結果，其中與單獨的任一單藥劑相比較，化合物A與帕柏西利之組合引

起較強的TGI。

【0213】亦在帶有MCF7腫瘤之小鼠中評價組合化合物A或氟維司群與阿貝西利之活體內作用。作為單藥劑，化合物A及阿貝西利治療分別引起88%及50% TGI，而其組合引起比單獨的任一單藥劑高的生長抑制作用(111% TGI)(**圖 3A**)。氟維司群在作為單藥劑時展示適中的TGI(42%)且在與阿貝西利組合時展示增強的TGI(77%)。然而，利用氟維司群與阿貝西利之組合所觀察到的TGI並未達到利用化合物A與阿貝西利之組合所觀察到的水平。

【0214】用作為單藥劑之化合物A及瑞波西利治療帶有MCF7腫瘤之小鼠分別引起87% TGI及58% TGI，而其組合引起比單獨的任一單藥劑高的TGI(124%)(**圖 3B**)。氟維司群作為單藥劑展示適中的TGI(31%)且與瑞波西利組合時展示增強的TGI(76%)，但並未達到利用化合物A與瑞波西利之組合所達到的水平，與利用氟維司群與阿貝西利之組合的觀察結果類似。

【0215】總之，此等結果展示，在BC腫瘤模型中，化合物A作為單藥劑時呈現抗腫瘤活性且與CDK4/6抑制劑阿貝西利及瑞波西利之組合呈現較高抗腫瘤活性，且展現比利用氟維司群與此等CDK4/6抑制劑中之任一者的組合所觀察到之抗腫瘤作用高的抗腫瘤作用。

劑量-反應矩陣分析

【0216】將細胞以於每孔200μl培養基中2×10^3個細胞

接種於96孔盤中並在37℃培育隔夜。化合物A及阿貝西利濃度曲線係以100 nM開始的在100 nM至0.046 nM範圍內之8點濃度曲線(**圖2A**、**2C**及**B**)。瑞波西利濃度曲線係以3000 nM開始的在3000 nM至1.37 nM範圍內之8點濃度曲線(**圖2B**)。第5天，使用Cell-Titer Glo量測細胞存活率並用Combenefit軟體分析CTG資料(Veroli GYD, Fornari C, Wang D, Mollard S, Bramhall JL, Richards FM等人, Combenefit: an interactive platform for the analysis and visualization of drug combinations. Bioinformatics. 2016;32:2866-8)。阿貝西利或瑞波西利與化合物A之組合展示相較於單藥劑治療增強的細胞生長抑制作用，且在布里斯、洛伊及HSA模型中引起協同效應，但用於T47D細胞之布里斯模型除外。

MCF7異種移植模型

【0217】簡言之，將MCF7細胞原位植入NOD/SCID雌性小鼠之乳房脂肪墊中。在植入MCF7細胞之前2-3天，植入0.72 mg的90天定時釋放17β-雌二醇藥丸(Innovative Research of America)。對於組合臂，先投與化合物A，隨後在1小時後投與組合搭配物。化合物A治療之小鼠及/或組合搭配物治療之小鼠係每日一次經口給藥。氟維司群治療之小鼠係每週兩次皮下給藥，持續2週，隨後每週一次給藥，持續2週。

【0218】更特定言之，使用MCF7原位異種移植模型，在活體內跟蹤化合物A與阿貝西利及瑞波西利之間的

協同效應。對八至十週齡之雌性NOD/SCID小鼠以手術方式皮下植入0.36 mg的90天定時釋放17β-雌二醇藥丸。一至二天後，將5×10^6個/200 μL MCF7細胞注射至各小鼠的一個乳房脂肪墊中。細胞係製備成在50/50無酚紅RPMI-1640培養基/Corning Matrigel膜基質混合物中之25×10^6個細胞/毫升。在腫瘤達到平均200 mm^3後，起始給藥。在給予口服組合情況下，先給予化合物A(30 mg/kg)且在30-60分鐘後，給予阿貝西利(30 mg/kg)及瑞波西利(75 mg/kg)。亦評價作為單藥劑之氟維司群(200 mg/kg，皮下；每週兩次，持續2週，隨後每週一次，持續2週)以及其與阿貝西利及瑞波西利之組合。將指定藥物以單藥劑形式或組合形式給予10隻小鼠/臂。每日一次給予5 ml/kg體積的化合物A以及阿貝西利及瑞波西利，持續28天(qdx28)。用於化合物A之媒劑係2% Tween 80/PEG400。用於阿貝西利之媒劑係於20 mM HCl pH2中之1%羥甲基纖維素(HEC)。用於瑞波西利之媒劑係0.5%甲基纖維素。用於氟維司群之媒劑係10% w/v乙醇、10% w/v苯甲醇、15% w/v苯甲酸苯甲酯，用蓖麻油構成100% w/v。若任何體重減輕接近10%(瑞波西利研究之第11天、第12天、第19天及第20天)，則對所有臂實施單日給藥假期)。在單日給藥假期時，體重得以良好維持(**圖4A**及**4B**)。在功效研究中，每週兩次量測腫瘤體積，並使用(寬度$^2\times$長度)/2計算，其中所有量測值均以毫米(mm)為單位且腫瘤體積以mm^3為單位。每週兩次記錄體重。在研究終止時，在最後一次給藥後18小時對小鼠實施安樂死，

並將收集之組織在乾冰上急速冷凍。腫瘤生長抑制率(TGI)計算如下，其中腫瘤體積以mm^3為單位：

$$TGI\ (\%) = [\ 1- \frac{(第X天腫瘤體積，化合物)-(第0天腫瘤體積，化合物)}{(第X天腫瘤體積，媒劑)-(第0天腫瘤體積，媒劑)}\ ] \times 100$$

【0219】在阿貝西利研究結束時，單藥劑化合物A及阿貝西利使腫瘤生長分別抑制88%及50%。化合物A與阿貝西利之組合引起的生長抑制率為111%。氟維司群作為單藥劑時使腫瘤生長抑制42%且在與阿貝西利組合時使腫瘤生長抑制77%。

【0220】在瑞波西利研究結束時，單藥劑化合物A及瑞波西利分別使腫瘤生長抑制87%及58%。化合物A與瑞波西利之組合引起的生長抑制率為124%。氟維司群作為單藥劑時使腫瘤生長抑制31%且在與瑞波西利組合時使腫瘤生長抑制76%。

【0221】資料呈現為平均值±平均值之標準誤差。

結論

【0222】活體外研究披露化合物A與CDK4/6抑制劑阿貝西利及瑞波西利之間之協同相互作用的證據。**圖1**及**2**顯示化合物A與CDK4/6抑制劑(*亦即*，阿貝西利及瑞波西利)之組合展示增強之功效及活體外協同作用證據。

【0223】相較於單獨的單藥劑，化合物A與CDK4/6抑制劑阿貝西利及瑞波西利之組合在MCF7異種移植物中引起增強的腫瘤消退。

【0224】化合物A與阿貝西利或瑞波西利組合時展示大於利用氟維司群與此等藥劑之組合所觀察到的抗腫瘤活性。

【0225】總之，此等資料突出顯示化合物A作為臨床相關靶向劑之組合搭配物治療早期及晚期ER+疾病的潛在效用。

實例6：在中國於患有ER+/HER2-晚期乳癌之個人中進行的學習化合物1之研究

簡要概述

【0226】本臨床試驗之目的係學習化合物1用於潛在治療晚期雌激素受體陽性及人類表皮生長因子受體2陰性乳癌之藥物動力學、安全性及耐受性。

【0227】本研究尋求以下參與者：—患有ER+/HER2-晚期乳癌

—接受至少1線內分泌療法，且接受或不接受CDK4/6抑制劑

—在晚期環境中接受至多2種先前化學療法方案。

【0228】本研究中的所有參與者將接受化合物A。

【0229】化合物A將在家一日一次經口給予。

【0230】將檢查接受研究藥品之個人的經歷。此將幫助確定研究藥品是否為安全且有效的。

【0231】參與者將參與本研究，直至其癌症不再起反應。在此時間期間，其將約每4週在研究診所就診。

【0232】所有參與者將在研究診所停留10天9夜。

研究類型：介入性

*研究分期：*第1期

*研究臂：*一個研究臂

*設盲：*不設盲

*登記人數：*9名

介入

臂標題	類型	描述
羅素他汀(Rosuvastatin)，利用/不利用化合物A	實驗性	

干預名稱	類型	相關臂	描述	其他名稱
化合物A	藥物	化合物A	對於研究ARV-471-mBC-101中定義之單藥療法，化合物A將每日一次以RP3D與食物(例如約400至600熱量之輕食，包括脂肪碳水化合物及蛋白質之混合物)一起經口投與，在28天週期內連續給藥。	

結果量測

結果量測	時間範圍	描述
單劑量Cmax(最大血漿濃度)	給藥後0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96小時，直至第71天	最大血漿濃度
單劑量AUCτ	給藥後0、1、2、3、4、6、8、12小時，直至第71天	自時間零至給藥間隔時間τ(tau)之濃度-時間曲線下面積，其中τ=24小時(QD給藥)
多劑量Cmax	給藥後0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96小時	觀察到的最大血漿濃度(Cmax)
多劑量AUCτ	給藥後0、1、2、3、4、6、8、12小時	自時間0至給藥間隔結束之濃度曲線下面積(AUCτ)，其中給藥間隔為12小時。

次要結果量測

結果量測	時間範圍	描述
客觀反應率—具有客觀反應之參與者的百分比	基線直至24週	具有基於根據實體腫瘤反應評價標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，RECIST)進行的確認之完全反應(CR)或確認之部分反應(PR)評估之客觀反應的參與者之百分比。確認之反應係基於重複成像研究在初次記錄反應後保持至少4週之反應。 根據RECIST v1.1：CR定義為除結節性疾病之外的所有目標病變及非目標疾病之完全消失。所有目標及非目標結節必須減小至正常(短軸<10 mm)。無新病變。PR定義為具有根據實體腫瘤反應評價標準(RECIST)，基於完全反應(CR)或部分反應(PR)之評估的客觀反應之參與者的百分比相較於基線有>=30%降低。
具有臨床益處之參與者的百分比	基線直至24週	根據RECIST確認在研究的至少24週內有完全反應(CR)、部分反應(PR)或穩定疾病(SD)之參與者的百分比。 根據RECIST v1.1：CR定義為除結節性疾病之外的所有目標病變及非目標疾病之完全消失。所有目標及非目標結節必須減小至正常(短軸<10 mm)。無新病變。PR定義為所有目標病變之直徑總和相較於基線有>=30%減小。短軸係在目標結節之總和中使用，而最長直徑係在所有其他目標病變之總和中使用。非目標疾病無明顯進展。無新病變。SD定義為不符合CR、PR、疾病進展(PD)。
客觀反應持續時間(DOR)	自首次記錄反應 (CR 或 PR)之日期至首次記錄進展或死亡	DOR：自首次記錄反應(CR或PR)之日期至首次記錄由潛在癌症引起之進展或死亡的時間。RECIST V1.1，a)CR：所有病變消失；任何病理性淋巴結(TL)或非病理性淋巴結(非TL)的短軸必須減小至<10 mm；對於非TL，腫瘤標誌物水平恢復正常；b)PR：參照基線直徑總和，所有TL之直徑(dia)總和有>=30%減小；c) PD：所有量測之目標病變的直徑總和有>=20%增加，以在基線時或基線之後記錄的所有目標病變之最小直徑總和為參照，總和亦須有>=5 mm之絕對增加。現有非目標病變之明顯進展。出現至少1個新病變。若具有CR或PR之參與者沒有由潛在癌症引起之PD或死亡，則在最後一次適當腫瘤評估日對參與者進行審查。

結果量測	時間範圍	描述
血液生物標誌物之存在(比率)或不存在	基線直至治療結束	鑑別完全反應及進展(若發生)之生物標誌物(ESR1突變)
具有值得注意之心電圖(ECG)值的參與者之數目	自基線直至最後一次給予研究藥物之後28天	關於值得注意之ECG值的標準如下：新(新出現的基線後值)QT間期(以毫秒[msec]為單位)超過(>)450、480、500，相對於基線增加>30， 相對於基線增加>60；經弗雷德里希氏公式(Fredericia formula)校正的以msec為單位之新(新出現的基線後值)QT間期(QTcF)＞450、480、500，相對於基線增加>30，相對於基線增加>60；經巴澤特氏公式(Bazett's formula)校正的以msec為單位之新(新出現之基線後值)QT間期(QTcB)＞450、480、500，相對於基線增加>30，相對於基線增加>60；以bpm為單位的新(新出現之基線後值)心率<60且>100。
具有實驗室異常的參與者之數目	基線(第1天)直至最後一次給予研究藥物之後28天	紅血球蛋白(HGB)、血容比、紅血球(ery.)、HDL膽固醇(chl.)<0.8*正常值下限(LLN)；網織紅細胞(ret.)、ret./ery.(%)<0.5*LLN，>1.5*正常值上限(ULN)；紅血球平均細胞(EMC)體積、EMC HGB、EMC HGB
生命徵象相對於基線有臨床顯著變化的參與者之數目	基線直至最後一次給予研究藥物之後28天	生命徵象(溫度、呼吸速率、脈衝、收縮壓及舒張壓)係在參與者平靜地端坐至少5分鐘之後，以處於端坐位置之參與者獲得。生命徵象之臨床意義由研究者酌情確定。
具有依據類型、頻率、嚴重程度(根據5.0版NCI CTCAE分級)、時序、嚴重性及與研究治療之關係分類之不良事件的參與者之數目	基線直至最後一次給予研究藥物之後28天	具有治療中出現之不良事件(TEAE)之參與者的計數，TEAE定義為在第一次給藥之後新發生或惡化。與[研究藥物]之相關性係由研究者評估。多次出現在一類別內之AE的參與者在該類別內計數一次。不良事件(AE)係接受研究藥物之參與者之任何不良醫療事件，而不考慮因果關係之可能性。按照第4版CTCAE，第1級=輕度AE；第2級=中度AE；第3級=重度AE；第4級=危及生命或致殘的AE；第5級=與AE相關之死亡。

結果量測	時間範圍	描述
單劑量T_{max}	給藥後0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96小時	Cmax出現之時間
單劑量AUC_{last}	直至最後一個可定量濃度	自時間零至最後一個可定量濃度(Clast)之時間的濃度-時間曲線下面積
單劑量MRC_{max}	直至第71天	化合物2與化合物1的Cmax比率
單劑量AUCinf	0(給藥前)、給藥後0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48及72小時	自時間零外推至無限時間的濃度-時間曲線下面積
單劑量CL/F	第X週	藥物之清除率係對藥物藉由正常生物過程代謝或消除之速率的量度。經口給藥後獲得之清除率(表觀口服清除率)受所吸收之劑量的分數影響。清除率係由群體藥物動力學(PK)模型化來估算。藥物清除率係對原料藥自血液移除之速率的定量量度。
單劑量Vz/F	0(給藥前)、給藥後1、2、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72、96及144小時	表觀分佈體積
單劑量t½	給藥後0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96小時	終末半衰期

結果量測	時間範圍	描述
多劑量Tmax	給藥後0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96小時	達到最大觀察血漿濃度之時間
多劑量Tmax	給藥後0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96小時	Cmax出現之時間
多劑量MRCmax	直至第71天	化合物2與化合物1的Cmax比率
Rac	直至第71天	基於AUC(觀察值)之累積比率
t½eff	直至第71天	基於累積比率之有效半衰期(t½eff)
多劑量CL/F	直至第71天	藥物之清除率係對藥物藉由正常生物過程代謝或消除之速率的量度。經口給藥後獲得之清除率(表觀口服清除率)受所吸收之劑量的分數影響。清除率係由群體藥物動力學(PK)模型化來估算。藥物清除率係對原料藥自血液移除之速率的定量量度。
多劑量t½	給藥後0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96小時	終末半衰期

資格

年齡	全部
年齡限制	最小 年齡：18歲 最大 年齡：N/A
接受健康志願者	否
資格標準	納入標準：—乳癌之組織學或細胞學診斷及ER+/HER2-局部晚期或轉移性疾病之證據，不適合於具有治癒意圖之手術切除或輻射療法。—接受至少1線內分泌療法之SOC且接受或不接受CDK4/6抑制劑用於局部晚期或轉移性疾病。—用於晚期或轉移性疾病環境之至多2種先前化學療法方案係允許的。 排除標準：—已知的活動性不受控制或有症狀的CNS轉移、癌性腦膜炎或藉由臨床症狀所指示之軟腦膜疾病、腦水腫及/或進行性生長。有CNS轉移或脊髓壓迫病史之參與者若在第一次給予研究藥物之前曾接受明確治療(例如放射療法、立體定位手術)且在停用酶誘導抗驚厥藥及類固醇後在臨床上穩定至少28天(包括具有殘留CNS症狀/缺陷之患者)，則符合資格。—在過去6個月中發生以下中之任一者：心肌梗塞、嚴重/不穩定性心絞痛、冠狀動脈/外周動脈血管搭橋手術(peripheral artery bypass graft)、有症狀的充血性心臟衰竭(紐約心臟協會第III類或第IV類)、腦血管意外、短暫性腦缺血發作、或有症狀的肺栓塞或血栓栓塞疾病之其他有臨床意義的發作、先天性長QT症候群、多形性心室心動過速、嚴重傳導系統異常(例如定義為右束支及左前或左後半阻滯的雙分支阻滯，第3度AV阻滯)、有臨床意義之心律不整、左前半阻滯(雙分支阻滯)、NCI CTCAE ≥2級的持續性心臟節律不整、任何等級之心房顫動。

實例6：治療中出現之AE(TEAE)

【0233】截至2023年6月6日，總計46名接受化合物A與125 mg帕柏西利之組合的參與者(100%)報告至少1例TEAE。

【0234】對於所有化合物A劑量與125 mg帕柏西利之組合，在≥20%患者中觀察到的最常見TEAE按頻率遞減次

序列於下：嗜中性白血球減少、疲勞、血小板計數減少、貧血、便秘、噁心、白血球計數減少、腹瀉及心電圖QT延長(表4)。分別在23名(50%)及19名(41.3%)參與者中出現第3級及第4級TEAE。嗜中性白血球減少係最常見的第3級或第4級TEAE且分別出現在47.8%(第3級)及41.3%(第4級)的參與者中。

表3. 根據首選術語及CTCAE最高第3級及以上—研究ARV-471-mbc-101(C部分)，TEAE≥5%

劑量組	AE首選術語 [n(%)]	任何等級	第3級	第4級	第5級
任何治療中出現之AE		**46 (100.0)**	**23 (50.0)**	**19 (41.3)**	**0**
化合物A所有劑量組+帕柏西利125 mg(TEAE)	嗜中性白血球減少	46 (100.0)	22 (47.8)	19 (41.3)	0
化合物A 200 mg+帕柏西利125 mg(TRAE)	嗜中性白血球減少	21 (100.0)	10 (47.6)	8 (38.1)	0

*嗜中性白血球減少係根據MedDRA首選術語嗜中性白血球減少及嗜中性白血球計數減少分類。
注意：治療中出現定義為AE係在第一次研究給藥之日時/之後及在最後一次研究給藥之30天內發生。
注意：對於各首選術語，患者僅計數一次。
注意：不良事件係使用22.0版MedDRA編碼。
來源：BDM TAE04C：根據首選術語及最高CTCAE等級(C部分)之TEAE—所有劑量組全治療分析集及BDM TAE04RELC2：根據首選術語及最高CTCAE等級(C部分)之化合物A或帕柏西利TRAE—200 mg全治療分析集
資料截止日：2023年6月6日

【0235】在用200 mg化合物A及125 mg帕柏西利治療之患者中，在≥20%之患者中觀察到的最常見TEAE包括嗜中性白血球減少(100.0%)、疲勞(66.7%)、血小板計數減少

(52.4%)、貧血(42.9%)、便秘(33.3%)、丙胺酸轉胺酶增加(23.8%)、天冬胺酸胺基轉移酶增加(23.8%)、背痛(23.8%)、暈眩(23.8%)及白血球計數減少(23.8%)。

【0236】200 mg化合物A及125 mg帕柏西利隊列中的所有患者均經歷嗜中性白血球減少，其中有8名參與者(38.1%)報告G4嗜中性白血球減少。用200 mg 化合物A與帕柏西利之組合治療的患者第一次發生任何等級之嗜中性白血球減少發作的中值時間為14.5天且與IBRANCE USPI一致。所有嗜中性白血球減少發作均為可逆、非累積性且醫學上可管理的，需要/不需要支持性護理及/或劑量減少。13名參與者(61.9%)報告帕柏西利劑量減少。

表4. 根據首選術語(C部分)—全治療分析集(ARV-471-mBC-101)，治療中出現之不良事件≥10%

AE首選術語[n(%)]	180 mg + Palbo (N=2)	200 mg + Palbo (N=21)	400 mg + Palbo (N=3)	500 mg + Palbo (N=20)	總計 (N=46)
任何治療中出現之不良事件	2 (100)	21 (100)	3 (100)	20 (100)	46 (100)
嗜中性白血球減少*	2 (100)	21 (100)	3 (100)	20 (100)	46 (100)
疲勞	2 (100)	14 (66.7)	1 (33.3)	12 (60.0)	29 (63.0)
血小板計數減少	0	11 (52.4)	2 (66.7)	10 (50.0)	23 (50.0)
貧血	0	9 (42.9)	2 (66.7)	8 (40.0)	19 (41.3)
便秘	0	7 (33.3)	0	6 (30.0)	13 (28.3)
噁心	1 (50.0)	4 (19.0)	1 (33.3)	7 (35.0)	13 (28.3)
白血球計數減少	0	5 (23.8)	2 (66.7)	6 (30.0)	13 (28.3)
腹瀉	1 (50.0)	4 (19.0)	1 (33.3)	4 (20.0)	10 (21.7)
心電圖QT延長	0	4 (19.0)	0	6 (30.0)	10 (21.7)
暈眩	0	5 (23.8)	2 (66.7)	2 (10.0)	9 (19.6)
熱潮紅	0	4 (19.0)	2 (66.7)	3 (15.0)	9 (19.6)
關節痛	0	4 (19.0)	0	4 (20.0)	8 (17.4)
天冬胺酸轉胺酶升高	0	5 (23.8)	0	3 (15.0)	8 (17.4)
咳嗽	1 (50.0)	2 (9.5)	0	5 (25.0)	8 (17.4)
呼吸困難	0	4 (19.0)	0	4 (20.0)	8 (17.4)
嘔吐	0	3 (14.3)	0	5 (25.0)	8 (17.4)
丙胺酸轉胺酶升高	0	5 (23.8)	0	2 (10.0)	7 (15.2)
背痛	0	5 (23.8)	0	2 (10.0)	7 (15.2)
禿髮	1 (50.0)	2 (9.5)	0	3 (15.0)	6 (13.0)
低鈉血症	0	3 (14.3)	0	3 (15.0)	6 (13.0)
發熱	1 (50.0)	3 (14.3)	0	2 (10.0)	6 (13.0)
冠狀病毒感染	2 (100)	1 (4.8)	0	2 (10.0)	5 (10.9)
食慾降低	0	1 (4.8)	1 (33.3)	3 (15.0)	5 (10.9)
頭痛	0	3 (14.3)	0	2 (10.0)	5 (10.9)
高血糖	0	0	1 (33.3)	4 (20.0)	5 (10.9)
失眠	0	0	1 (33.3)	4 (20.0)	5 (10.9)
口炎	1 (50.0)	4 (19.0)	0	0	5 (10.9)

*嗜中性白血球減少係根據MedDRA首選術語嗜中性白血球減少及嗜中性白血球計數減少分類。

注意：治療中出現定義為AE係在第一次研究給藥之日時/之後及在最後一次研究給藥之30天內發生。

注意：對於各首選術語，患者僅計數一次。

注意：不良事件係使用22.0版MedDRA編碼。

資料截止日：2023年6月6日

來源：BDM TAE02C3：根據首選術語(C部分)—全治療分析集，治療中出現之不良事件≥10%

【0237】全部46名參與者(100%)均經歷至少一例與化合物A或與帕柏西利相關之不良事件，其中嗜中性白血球減少、疲勞及血小板計數減少係最常報告之TRAE(表5)。

【0238】46名參與者中有三十九(39)名(84.8%)報告化合物A治療相關之TEAE(表6)。在≥10%之患者(所有劑量)中觀察到的最常見之化合物A治療相關TEAE包括疲勞(47.8%)、嗜中性白血球減少(28.3%)、便秘(21.7%)、心電圖QT延長(19.6%)、腹瀉(17.4%)、熱潮紅(15.2%)、關節痛(13%)、噁心(13%)、血小板計數減少(13%)、禿髮(10.9%)。嗜中性白血球減少係最常見的第3級或第4級TRAE且分別出現在47.6%(第3級)及38.1%(第4級)的參與者中。

【0239】在≥10%的用所有劑量化合物A及125 mg帕柏西利治療之患者中觀察到的最常見之帕柏西利治療相關TEAE包括所有患者的嗜中性白血球減少(100%)、疲勞(60.9%)、血小板計數減少(45.7%)、貧血(34.8%)及白血球計數減少(26.1%)、便秘(17.4%)、腹瀉(17.4%)及噁心(17.4%)。

【0240】46名參與者中共有5名(10.9%)報告死亡。其中，有3名(6.5%)被發現與所研究之疾病或其併發症相關，且其餘2名(4.3%)的死亡係報告為與「其他」相關。

【0241】四名患者(8.7%)經歷引起化合物A及帕柏西利兩者研究中止的TEAE：

- 一名被給予200 mg化合物A+125 mg帕柏西利QD之

患者經歷第1級體重減輕，被研究者認為與化合物A及帕柏西利二者相關。

● 一名被給予200 mg化合物A+125 mg帕柏西利QD之患者經歷第1級咳嗽，被認為與化合物A或帕柏西利不相關。患者退出研究且中止原因為個體退出。

● 一名被給予200 mg化合物A+125 mg帕柏西利QD之患者經歷第1級暈眩，被認為與化合物A或帕柏西利不相關。

● 一名被給予500 mg化合物A+125 mg帕柏西利QD之患者經歷第3級疲勞，被研究者認為與化合物A不相關且與帕柏西利相關。患者退出研究且中止原因為個體退出。

【0242】四名患者(8.7%)經歷TEAE，導致僅帕柏西利中止：

● 一名被給予200 mg化合物A+125 mg帕柏西利QD之患者經歷第4級嗜中性白血球計數減少，被研究者認為與化合物A及帕柏西利二者相關。

● 一名被給予200 mg化合物A+125 mg帕柏西利QD之患者經歷第3級腦血管意外，被認為與化合物A或帕柏西利不相關。

● 一名被給予500 mg化合物A+125 mg帕柏西利QD之患者經歷第4級嗜中性白血球計數減少，被研究者認為僅與帕柏西利相關。

● 一名被給予500 mg 化合物A+125 mg帕柏西利QD之患者經歷第3級嗜中性白血球計數減少，被研究者認為

僅與帕柏西利相關。

表5. 根據首選術語(C部分)—全治療分析集(ARV-471-mBC-101)，化合物A或帕柏西利治療相關不良事件≥10%

AE首選術語[n (%)]	180 mg + Palbo (N=2)	200 mg + Palbo (N=21)	400 mg + Palbo (N=3)	500 mg + Palbo (N=20)	總計 (N=46)
任何化合物A或帕柏西利治療相關不良事件	2 (100)	21 (100)	3 (100)	20 (100)	46 (100)
嗜中性白血球減少*	2 (100)	21 (100)	3 (100)	20 (100)	46 (100)
疲勞	2 (100)	13 (61.9)	1 (33.3)	12 (60.0)	28 (60.9)
血小板計數減少	0	11 (52.4)	2 (66.7)	10 (50.0)	23 (50.0)
貧血	0	7 (33.3)	2 (66.7)	7 (35.0)	16 (34.8)
白血球計數減少	0	5 (23.8)	2 (66.7)	5 (25.0)	12 (26.1)
便秘	0	5 (23.8)	0	6 (30.0)	11 (23.9)
心電圖QT延長	0	4 (19.0)	0	6 (30.0)	10 (21.7)
腹瀉	1 (50.0)	2 (9.5)	1 (33.3)	4 (20.0)	8 (17.4)
噁心	1 (50.0)	2 (9.5)	0	5 (25.0)	8 (17.4)
熱潮紅	0	2 (9.5)	2 (66.7)	3 (15.0)	7 (15.2)
禿髮	1 (50.0)	2 (9.5)	0	3 (15.0)	6 (13.0)
關節痛	0	3 (14.3)	0	3 (15.0)	6 (13.0)
食慾降低	0	1 (4.8)	1 (33.3)	3 (15.0)	5 (10.9)
嘔吐	0	3 (14.3)	0	2 (10.0)	5 (10.9)

注意：不良事件係使用22.0版MedDRA編碼。

資料截止日：2023年6月6日

來源：BDM TAE03C：根據首選術語(C部分)—全治療分析集，化合物A或帕柏西利治療相關不良事件≥10%

表6. 根據首選術語(C部分)—全治療分析集(ARV-471-mBC-101)，≥10%之患者的化合物A治療相關不良事件

AE首選術語[n (%)]	180 mg + Palbo (N=2)	200 mg + Palbo (N=21)	400 mg + Palbo (N=3)	500 mg + Palbo (N=20)	總計 (N=46)
任何化合物A治療相關不良事件	2 (100)	17 (81.0)	3 (100)	17 (85.0)	39 (84.8)
疲勞	2 (100)	10 (47.6)	1 (33.3)	9 (45.0)	22 (47.8)
嗜中性白血球減少*	2 (100)	4 (19.0)	1 (33.3)	6 (30.0)	13 (28.3)
便秘	0	5 (23.8)	0	5 (25.0)	10 (21.7)
心電圖QT延長	0	3 (14.3)	0	6 (30.0)	9 (19.6)
腹瀉	1 (50.0)	2 (9.5)	1 (33.3)	4 (20.0)	8 (17.4)
熱潮紅	0	2 (9.5)	2 (66.7)	3 (15.0)	7 (15.2)
關節痛	0	3 (14.3)	0	3 (15.0)	6 (13.0)
噁心	1 (50.0)	2 (9.5)	0	3 (15.0)	6 (13.0)
血小板計數減少	0	3 (14.3)	1 (33.3)	2 (10.0)	6 (13.0)
禿髮	1 (50.0)	1 (4.8)	0	3 (15.0)	5 (10.9)

注意：不良事件係使用22.0版MedDRA編碼。

資料截止日：2023年6月6日

來源：BDM TAE03C1：根據首選術語(C部分)-全治療分析集，化合物A治療相關不良事件≥10%

等效內容

【0243】熟習此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗即確定本文具體描述的具體實施例之許多等效物。此類等效物意欲涵蓋在以下申請專利範圍之範圍內。

【0244】已在本文中參照某些較佳實施例描述本揭示案之方法。然而，基於本文所闡述之揭示內容，相關特定變化對於熟習此項技術者將變得顯而易見，因此本揭示案不應視為限於此。

【0245】除非另外定義，否則本文中使用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習本發明所屬領域者通常所理解相同的含義。除非上下文另外清楚地指示，否則在說明書及申請專利範圍中，單數形式亦包括複數。

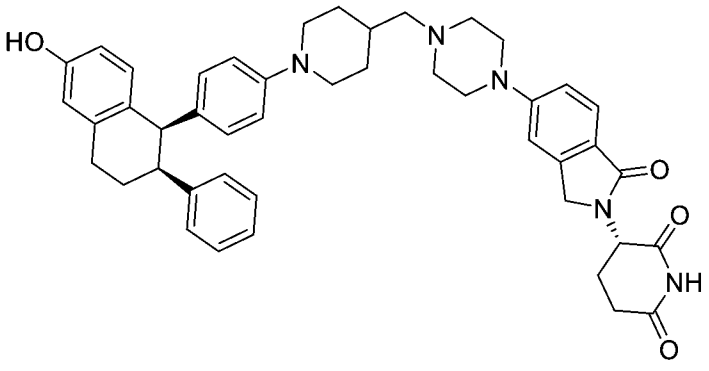
【0246】應理解，已簡化本揭示案之描述中之至少一些以便集中於與清晰理解本揭示案相關之要素，同時為清楚起見，排除一般熟習此項技術者應瞭解的其他要素亦可構成本揭示案之一部分。然而，由於此類要素為此項技術中熟知的，且由於其未必有助於更好地理解本發明，故本文不提供對此類要素之描述。

【0247】此外，就一種方法不依賴於本文所闡述之步驟之特定次序而言，申請專利範圍中所敍述之步驟之特定次序不應解釋為對該請求項之限制。

【0248】本文中引用的所有專利、專利申請案、參考文獻及出版物均以引用的方式完整且完全地併入，就如同以全文闡述一般。此類文獻不被視為本揭示案之先前技術。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種化合物A



(化合物A)

或其醫藥學上可接受之鹽於製備用於治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係以每日劑量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽與CDK4/6抑制劑之組合向個體投予，其中化合物A或其醫藥學上可接受之鹽之該每日劑量係約100 mg或約200 mg；以及其中該CDK4/6抑制劑係瑞波西利(ribociclib)或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項2】如請求項1之用途，其中化合物A或其醫藥上可接受之鹽以及該CDK4/6抑制劑係同時或依序投與。

【請求項3】如請求項1或2之用途，其中化合物A或其醫藥學上可接受之鹽之該每日劑量係約200 mg。

【請求項4】如請求項1或2之用途，其中化合物A或其醫藥學上可接受之鹽之該每日劑量係約100 mg。

【請求項5】如請求項1或2之用途，其中該每日劑量之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽係每日一次(QD)投與。

【請求項6】如請求項1或2之用途，其中該每日劑量之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽係經口投與該個體。

【請求項7】如請求項1或2之用途，其中該個體處於進食狀態。

【請求項8】如請求項1之用途，其中化合物A或其醫藥學上可接受之鹽在28天週期中係每日投與，且瑞波西利或其醫藥學上可接受之鹽在各28天週期內係每日一次以約600 mg之每日劑量經口投與21天，隨後停止治療7天。

【請求項9】如請求項1之用途，其中與瑞波西利或其醫藥學上可接受之鹽組合的化合物A或其醫藥學上可接受之鹽之該每日劑量係約100 mg，該瑞波西利或其醫藥學上可接受之鹽係以約600 mg之每日劑量投與。

【請求項10】如請求項1之用途，其中該癌症係乳癌、肺癌、結腸癌、腦癌、頭頸癌、前列腺癌、胃癌、胰臟癌、卵巢癌、黑色素瘤、內分泌癌、子宮癌、睪丸癌或膀胱癌。

【請求項11】如請求項10之用途，其中該癌症係乳癌、肺癌、前列腺癌、胰臟癌或卵巢癌。

【請求項12】如請求項11之用途，其中該癌症係乳癌、肺癌或前列腺癌。

【請求項13】如請求項12之用途，其中該癌症係乳癌。

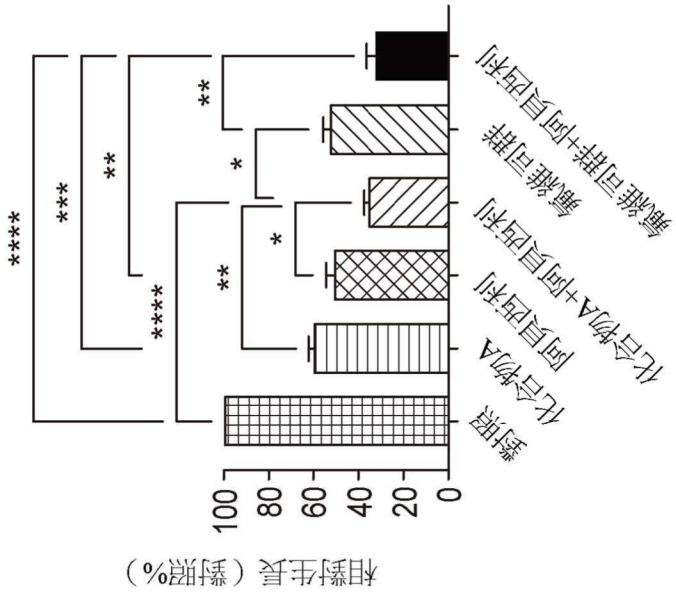
【請求項14】如請求項13之用途，其中該乳癌係轉移性或局部晚期的。

【請求項15】如請求項13或14之用途，其中該乳癌係雌激素受體陽性(ER+)乳癌。

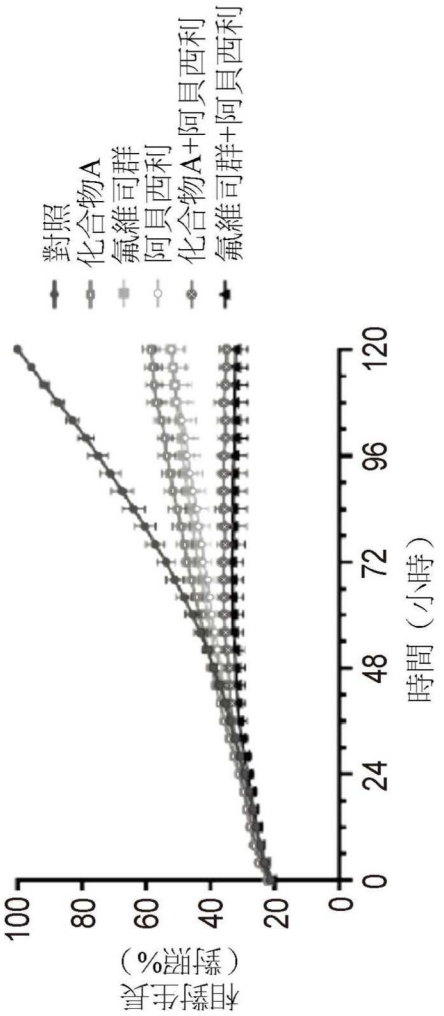
【請求項16】如請求項15之用途，其中該雌激素受體陽性(ER+)乳癌係人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)的。

【請求項17】如請求項1之用途，其中該個體係人類。

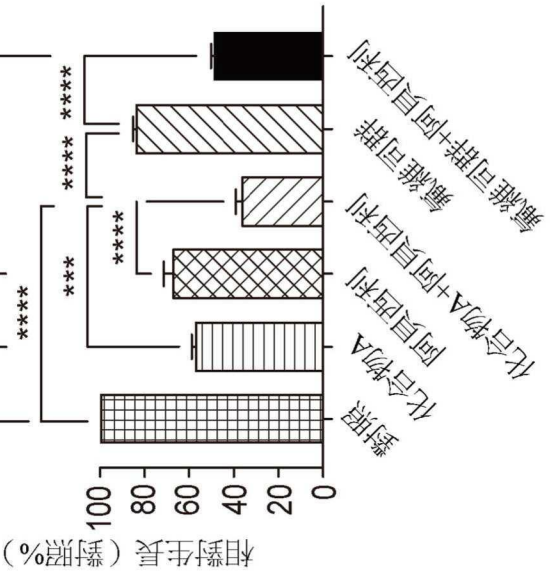
【發明圖式】


相對生長（對照%）
0
20
40
60
80
100
對照
化合物A
阿貝西利
化合物A+阿貝西利
氟維司群
氟維司群+阿貝西利
****
***
**
****
**
*
*
**

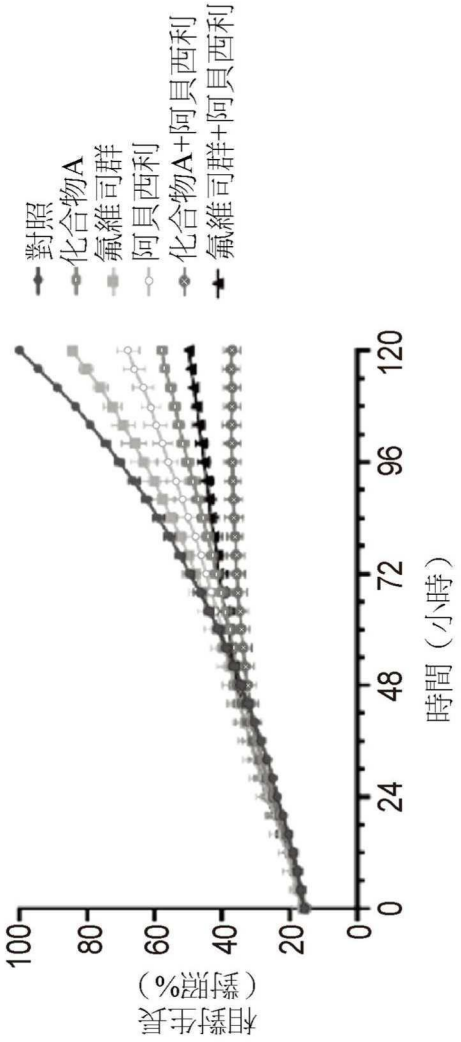
【圖 1B】


相對生長
（對照%）
0
20
40
60
80
100
0
24
48
72
96
120
時間（小時）
對照
化合物A
氟維司群
阿貝西利
化合物A+阿貝西利
氟維司群+阿貝西利

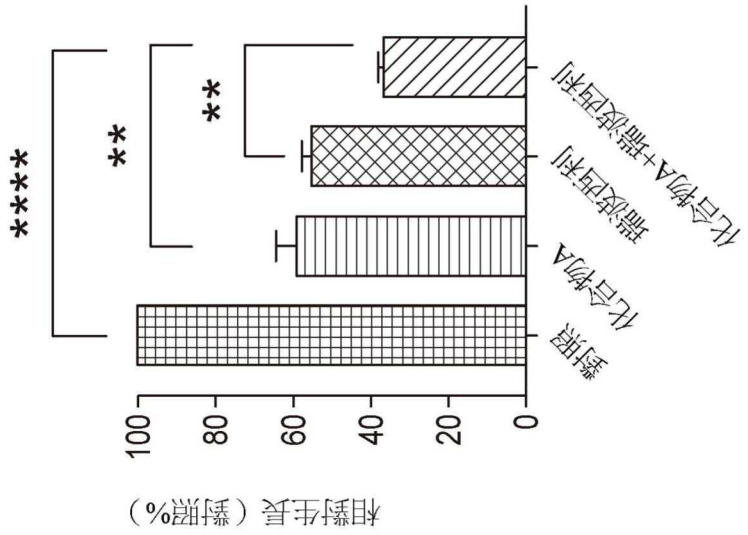
【圖 1A】


相對生長（對照%）
0
20
40
60
80
100
對照
化合物A
阿貝西利
化合物A+阿貝西利
氟維司群
氟維司群+阿貝西利
****
ns
**
****
***
****
****
****

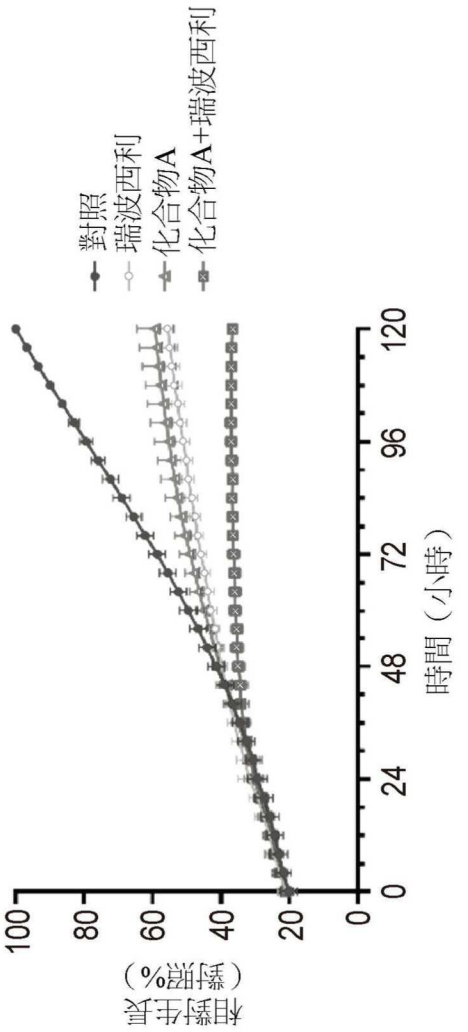
【圖 1D】


對照
化合物A
氟維司群
阿貝西利
化合物A+阿貝西利
氟維司群+阿貝西利
相對生長
（對照%）
0
20
40
60
80
100
0
24
48
72
96
120
時間（小時）

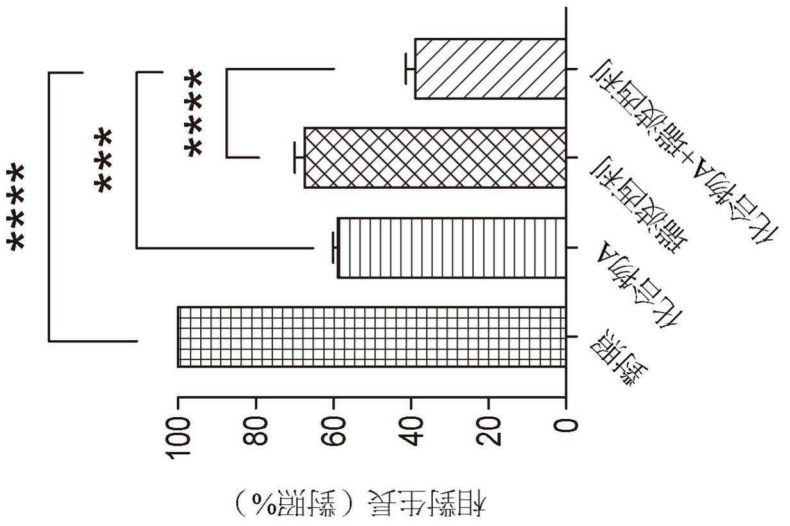
【圖 1C】


相對生長（對照%）
0
20
40
60
80
100
對照
化合物A
瑞波西利
化合物A+瑞波西利
**
**
****

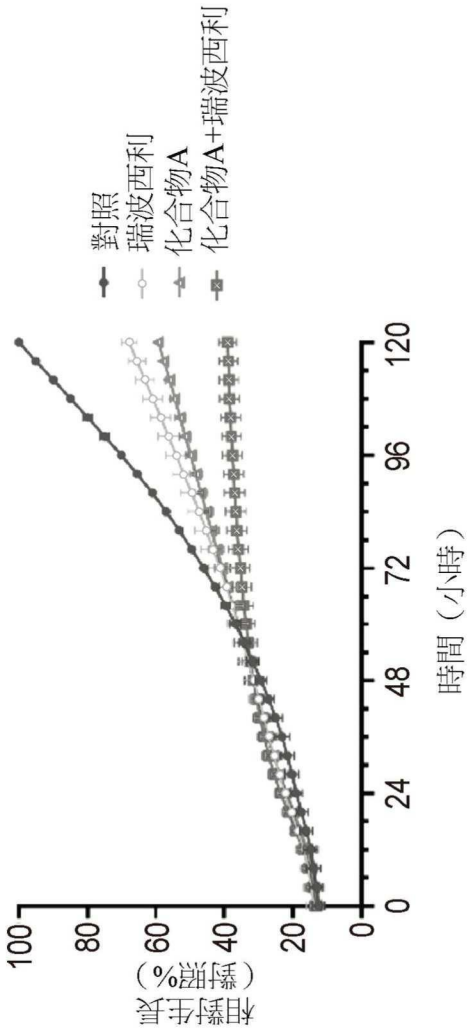
【圖 1F】


相對生長
（對照%）
0
20
40
60
80
100
0
24
48
72
96
120
時間（小時）
對照
瑞波西利
化合物A
化合物A+瑞波西利

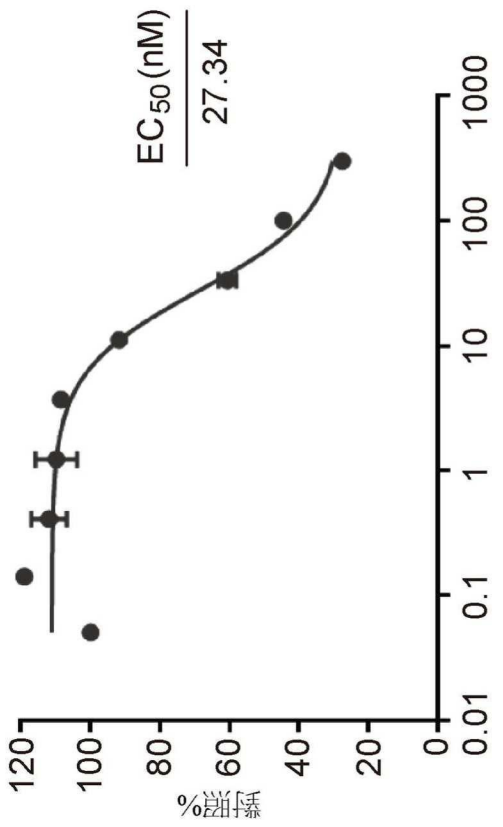
【圖 1E】


相對生長（對照%）
0
20
40
60
80
100
對照
化合物A
瑞波西利
化合物A+瑞波西利
****
***
****

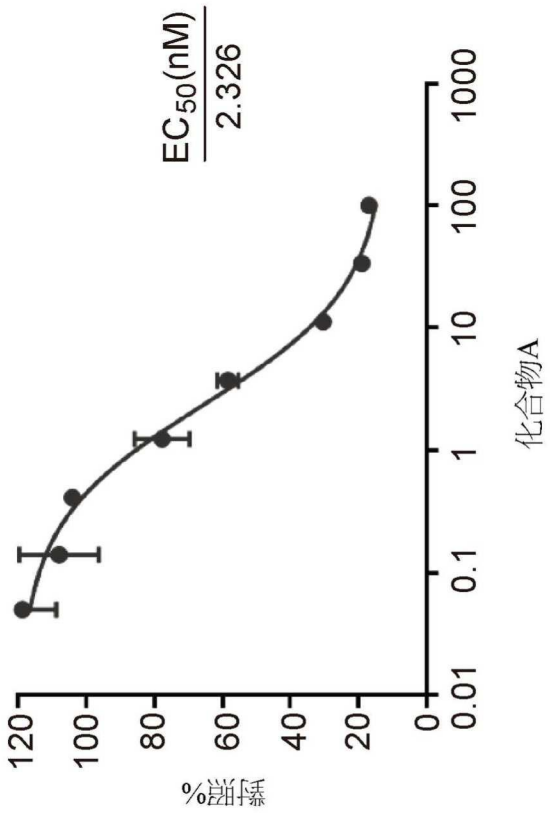
【圖 1H】


相對生長
（對照%）
0
20
40
60
80
100
0
24
48
72
96
120
時間（小時）
對照
瑞波西利
化合物A
化合物A+瑞波西利

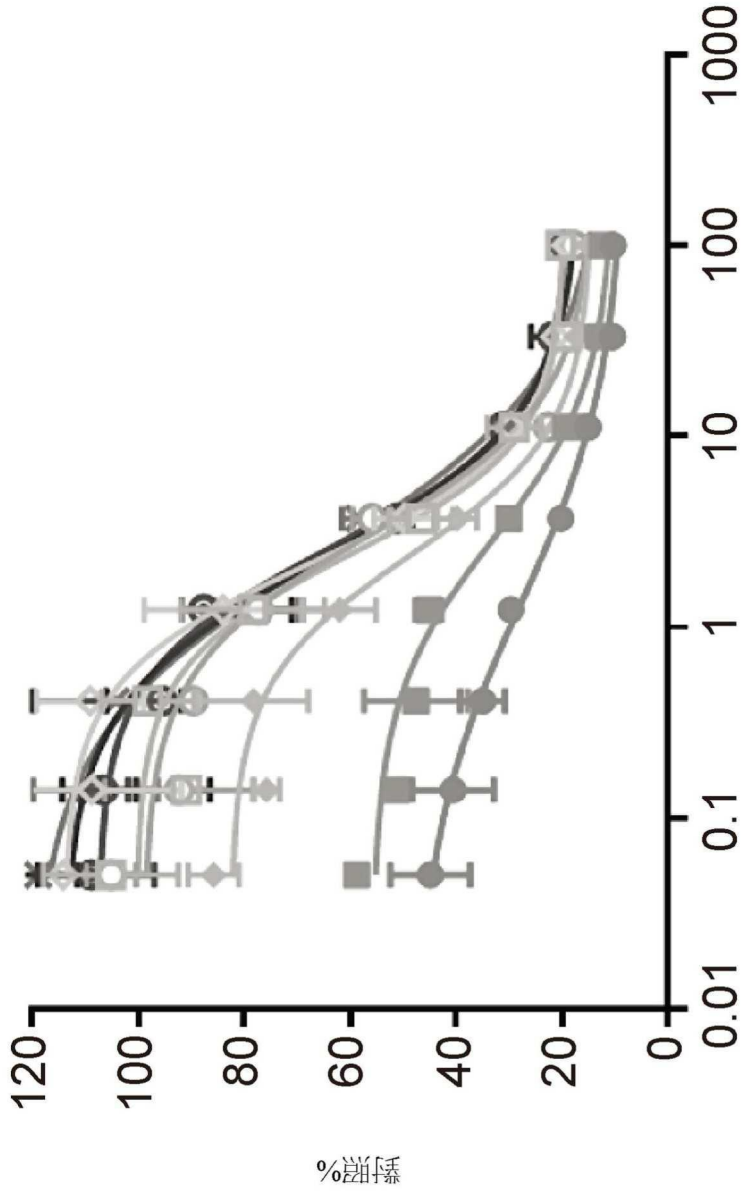
【圖 1G】


EC50(nM)
27.34
對照%
阿貝西利（nM）
0
20
40
60
80
100
120
0.01
0.1
1
10
100
1000

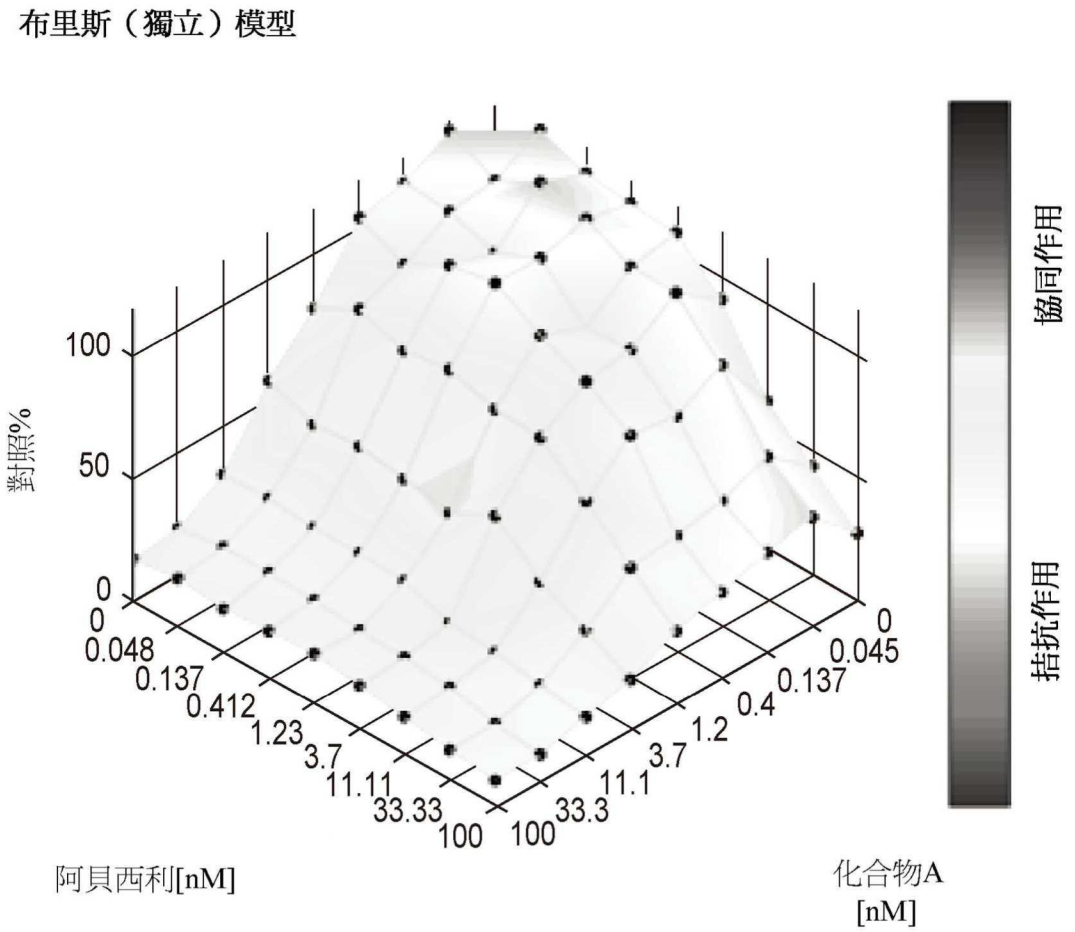
【圖 2B】


EC50(nM)
2.326
對照%
化合物A
0
20
40
60
80
100
120
0.01
0.1
1
10
100
1000

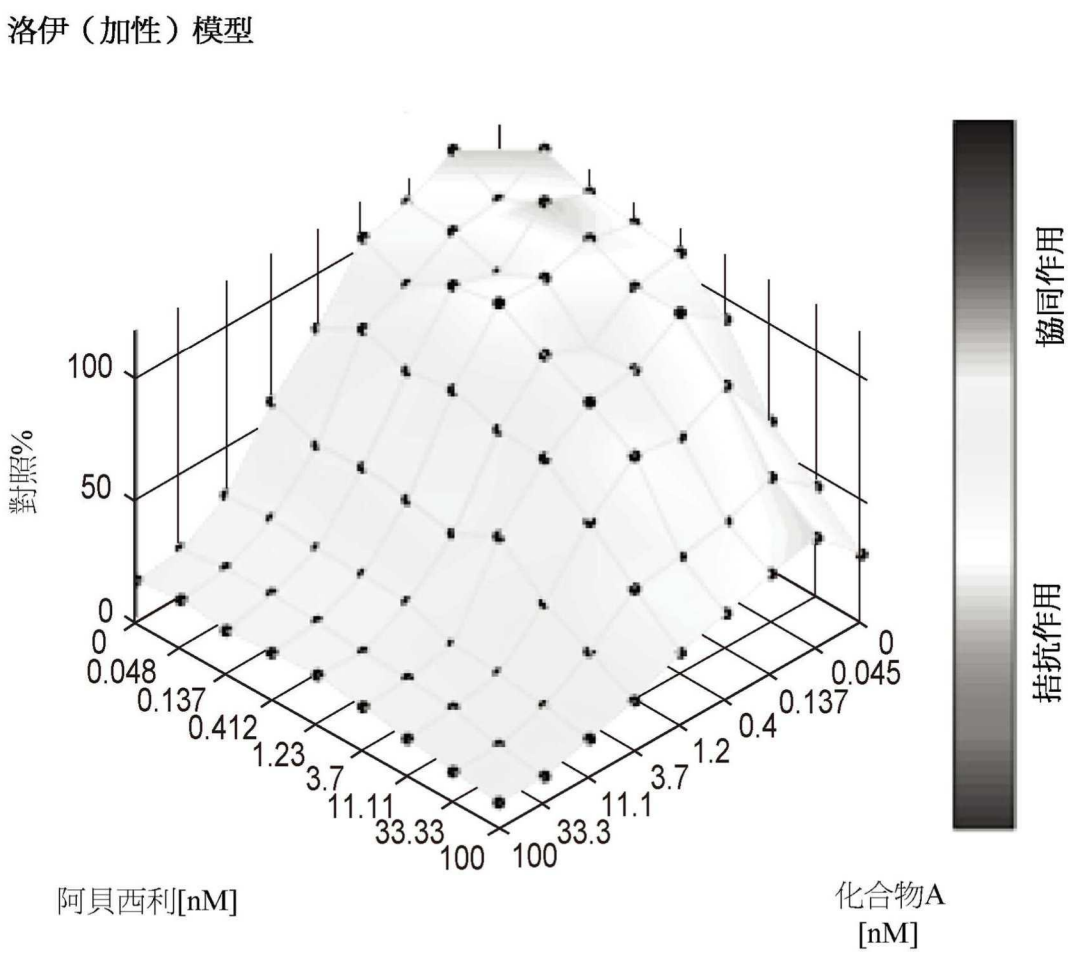
【圖 2A】



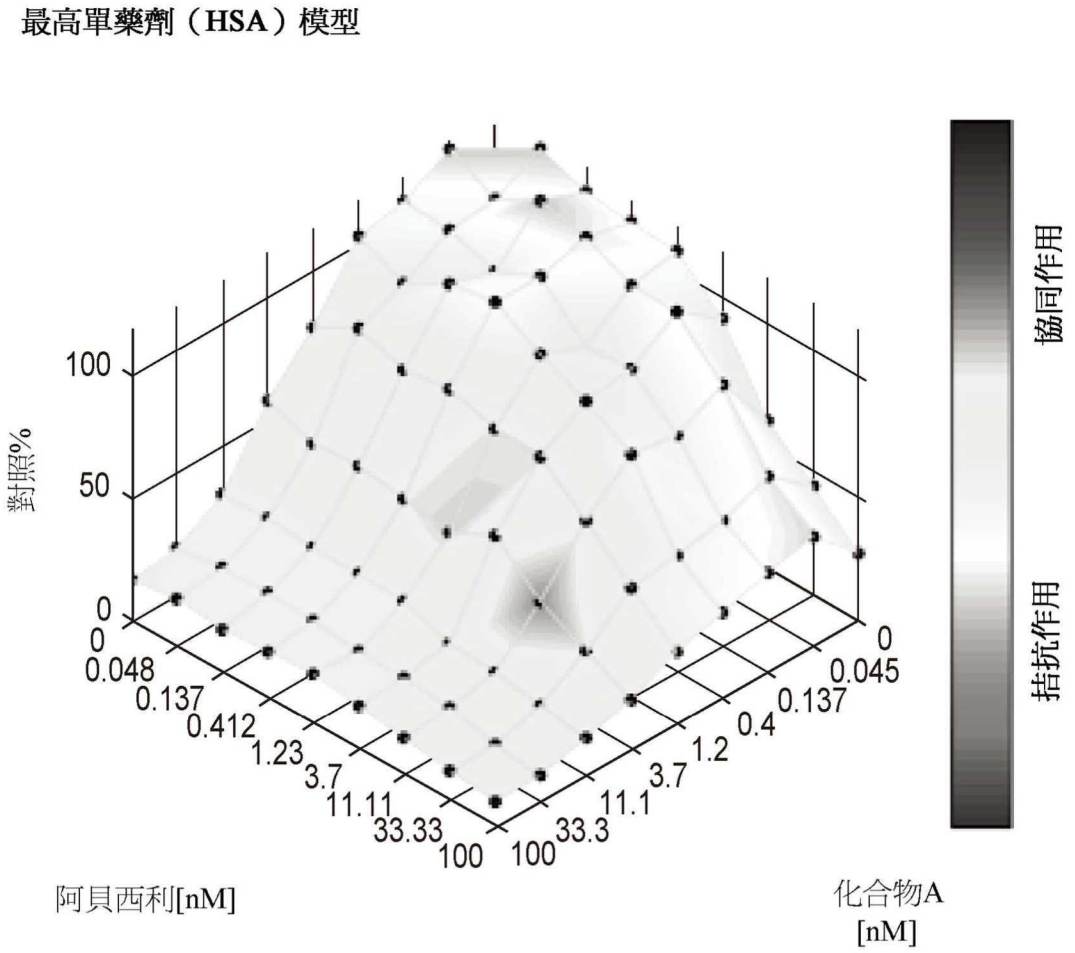
【圖 2C】


布里斯（獨立）模型
對照%
100
50
0
0
0.048
0.137
0.412
1.23
3.7
11.11
33.33
100
阿貝西利[nM]
0
0.045
0.137
0.4
1.2
3.7
11.1
33.3
100
化合物A
[nM]
協同作用
拮抗作用

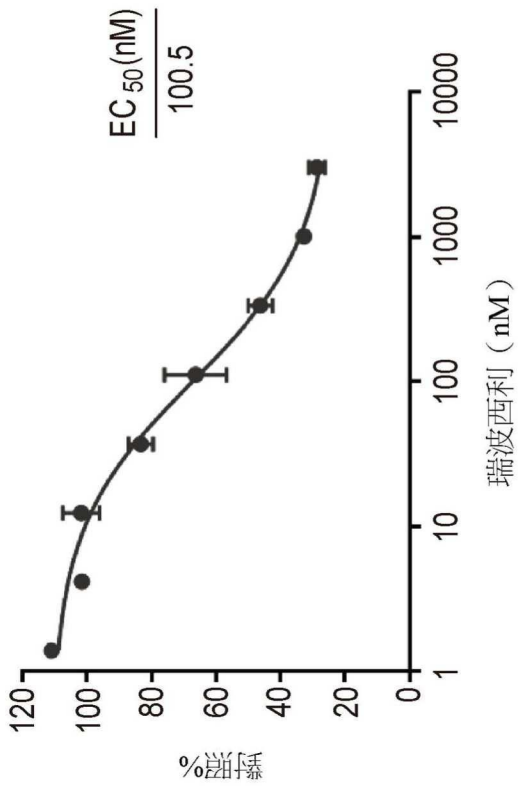
【圖 2D】


洛伊（加性）模型
對照%
100
50
0
0
0.048
0.137
0.412
1.23
3.7
11.11
33.33
100
阿貝西利[nM]
0
0.045
0.137
0.4
1.2
3.7
11.1
33.3
100
化合物A
[nM]
協同作用
拮抗作用

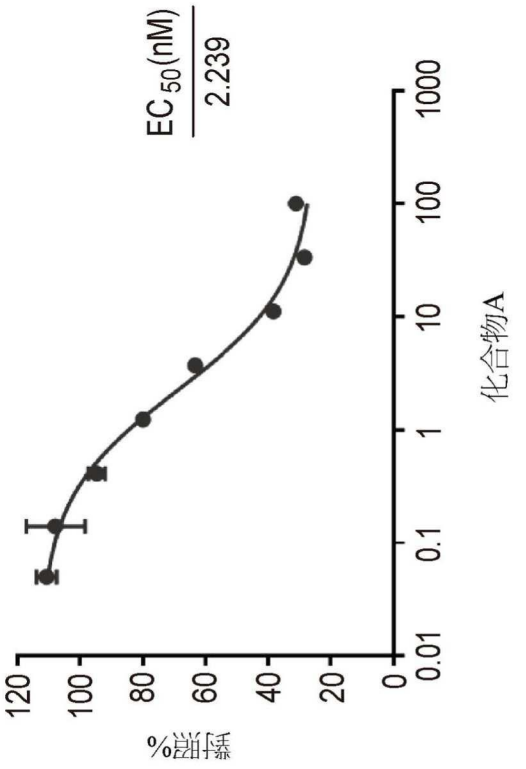
【圖 2E】


最高單藥劑（HSA）模型
對照%
100
50
0
0
0.048
0.137
0.412
1.23
3.7
11.11
33.33
100
阿貝西利[nM]
0
0.045
0.137
0.4
1.2
3.7
11.1
33.3
100
化合物A
[nM]
協同作用
拮抗作用

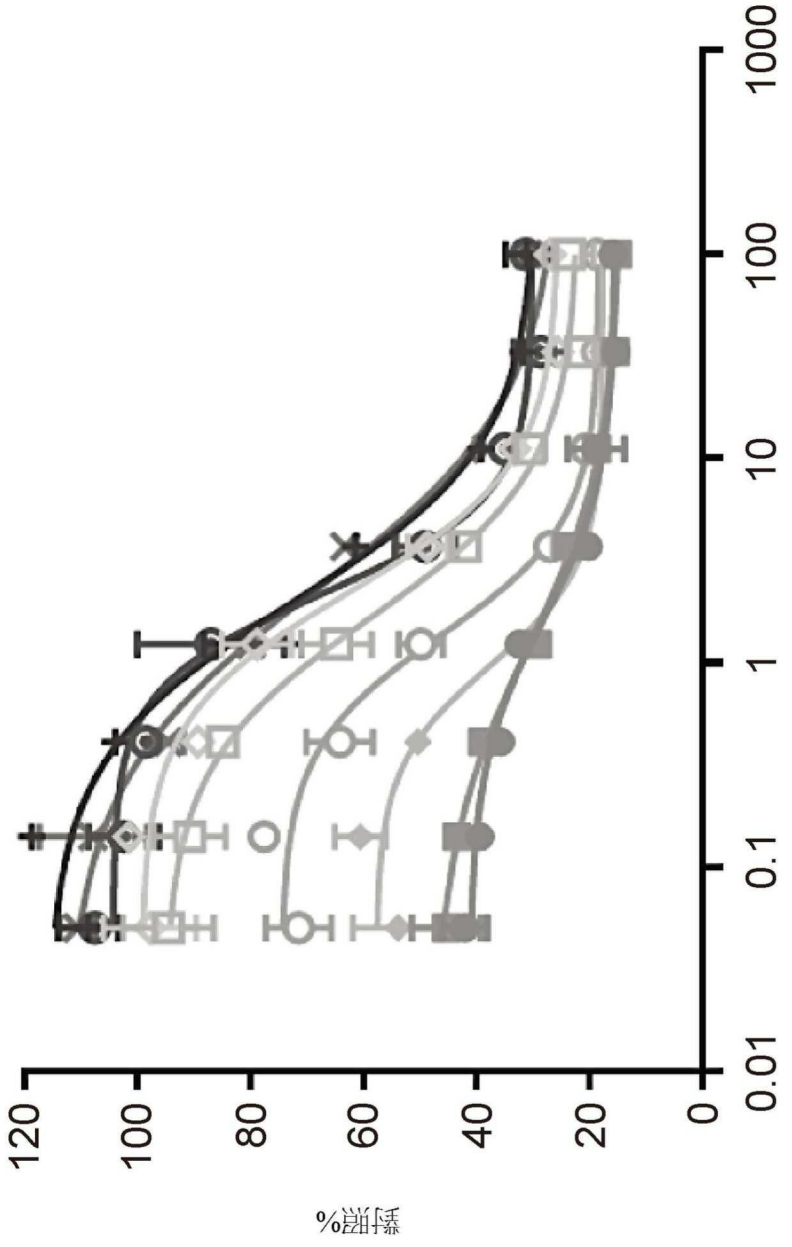
【圖 2F】



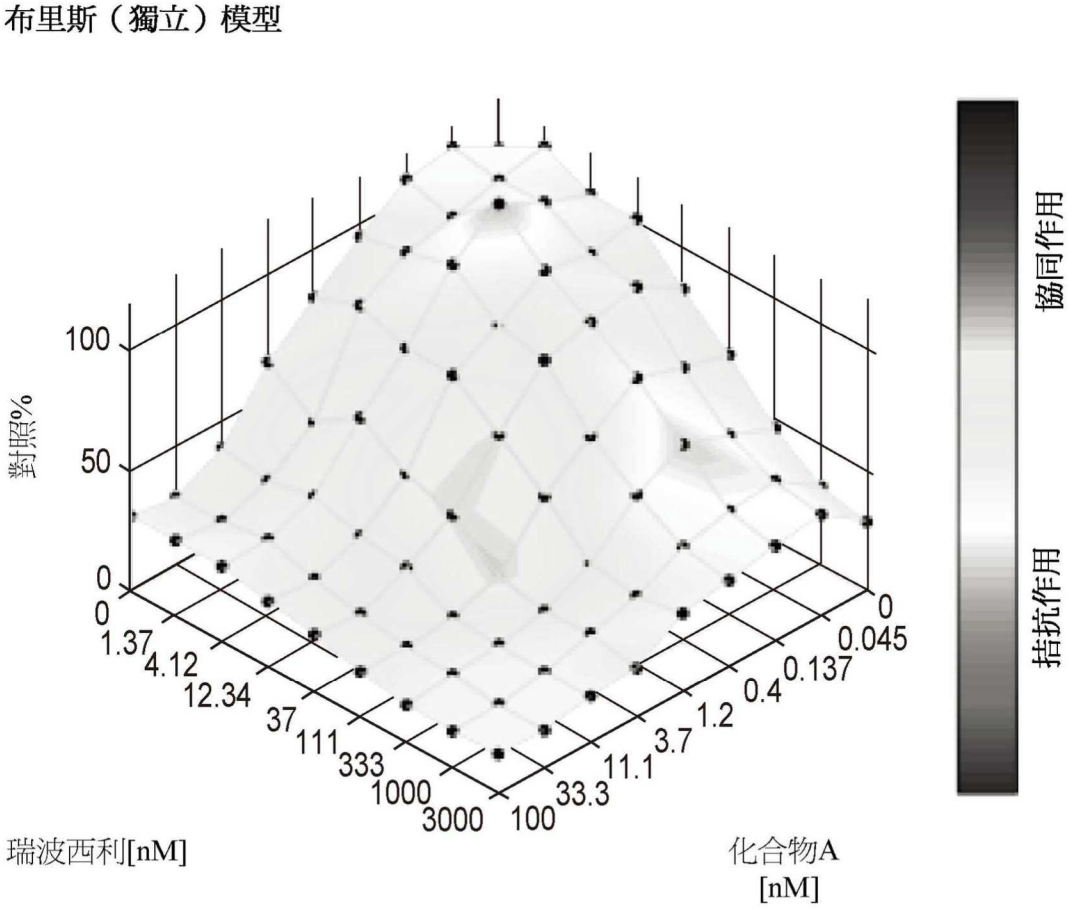
【圖 2H】



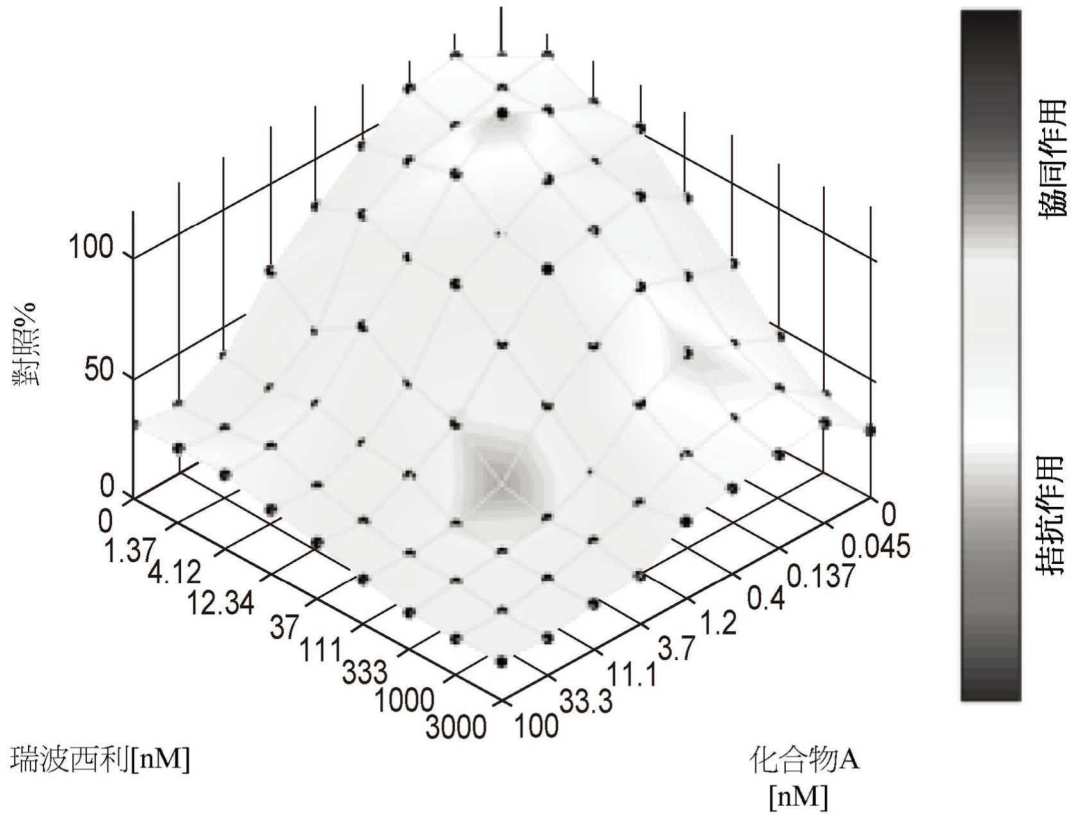
【圖 2G】



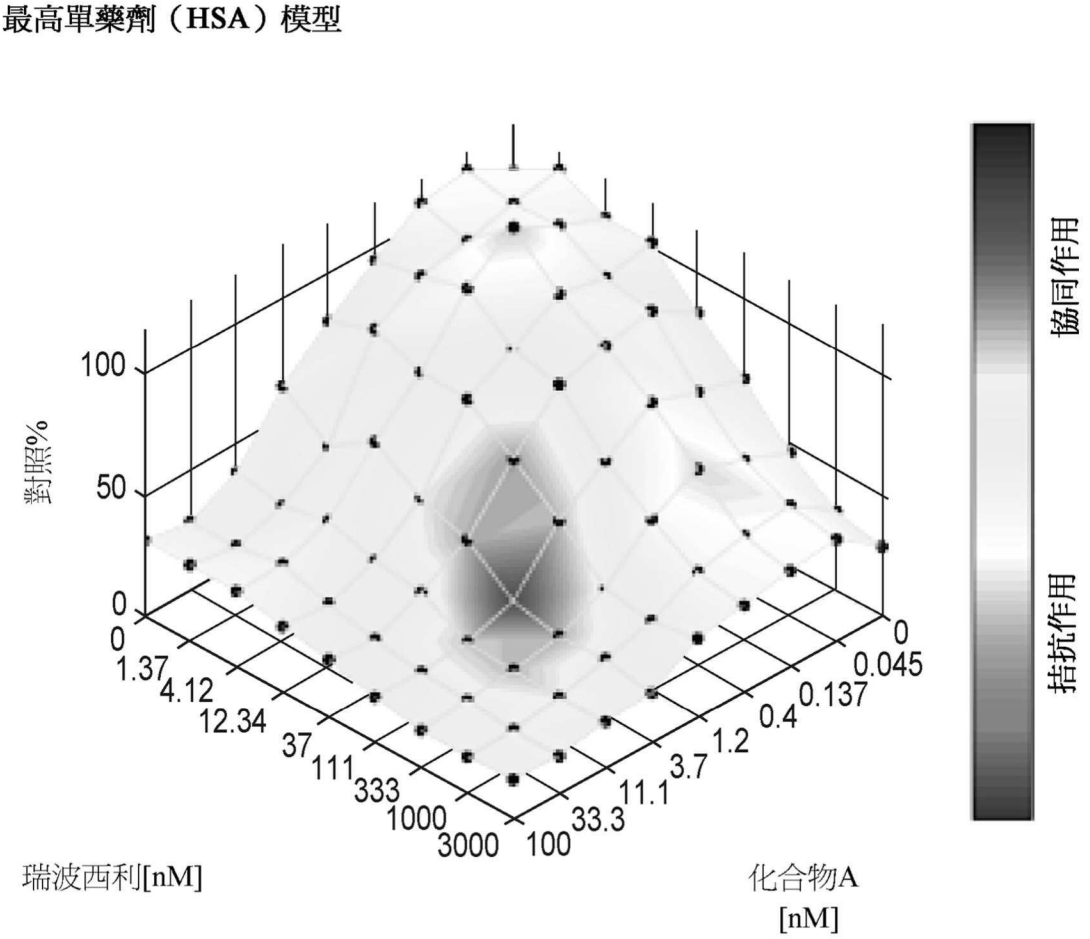
【圖 2I】


布里斯（獨立）模型
對照%
100
50
0
0
1.37
4.12
12.34
37
111
333
1000
3000
瑞波西利[nM]
100
33.3
11.1
3.7
1.2
0.4
0.137
0.045
0
化合物A
[nM]
協同作用
拮抗作用

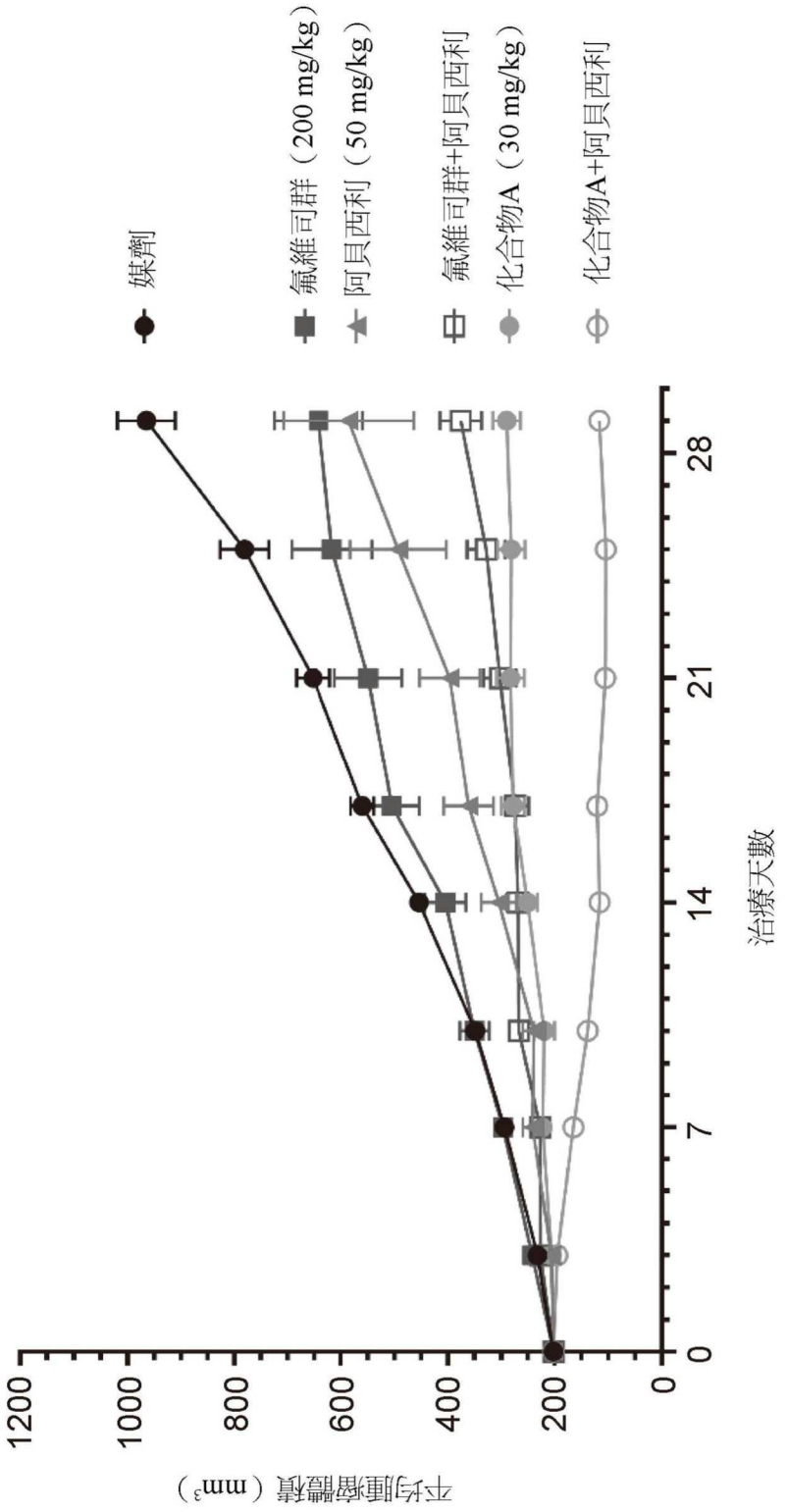
【圖 2J】


洛伊（加性）模型
對照%
100
50
0
0
1.37
4.12
12.34
37
111
333
1000
3000
瑞波西利[nM]
100
33.3
11.1
3.7
1.2
0.4
0.137
0.045
0
化合物A
[nM]
協同作用
拮抗作用

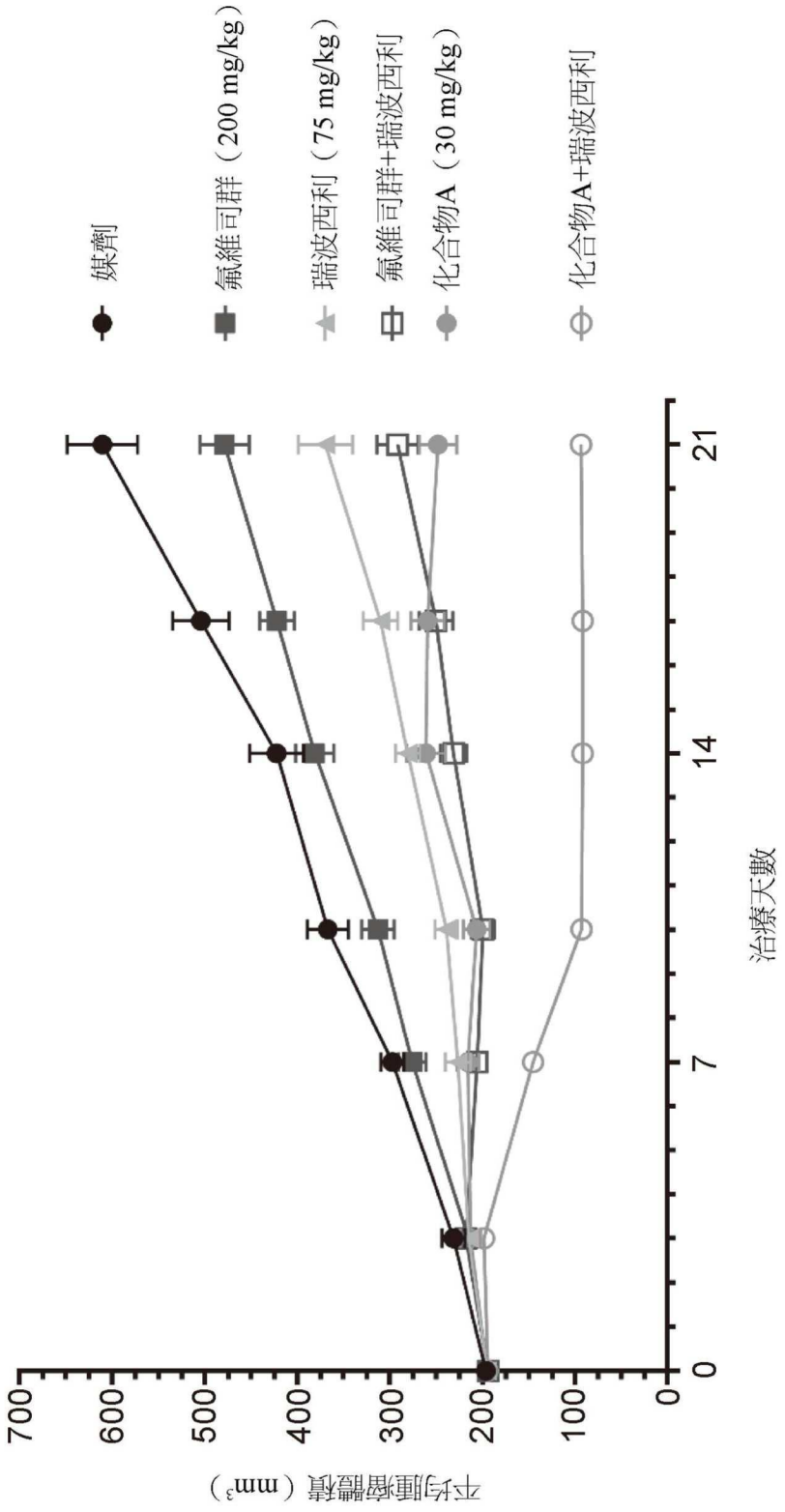
【圖 2K】


最高單藥劑（HSA）模型
對照%
100
50
0
0
1.37
4.12
12.34
37
111
333
1000
3000
瑞波西利[nM]
100
33.3
11.1
3.7
1.2
0.4
0.137
0.045
0
化合物A
[nM]
協同作用
拮抗作用

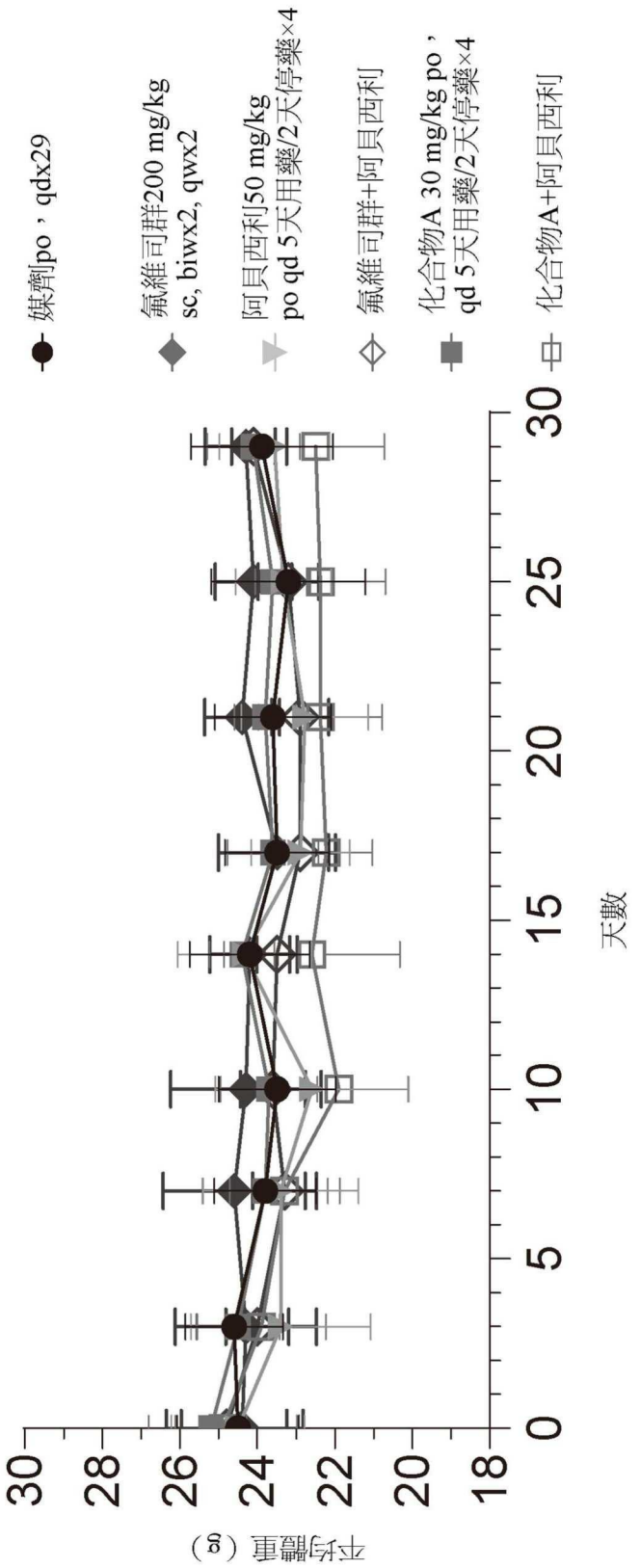
【圖 2L】


媒劑
氟維司群（200 mg/kg）
阿貝西利（50 mg/kg）
氟維司群+阿貝西利
化合物A（30 mg/kg）
化合物A+阿貝西利
平均腫瘤體積（mm³）
1200
1000
800
600
400
200
0
0
7
14
21
28
治療天數

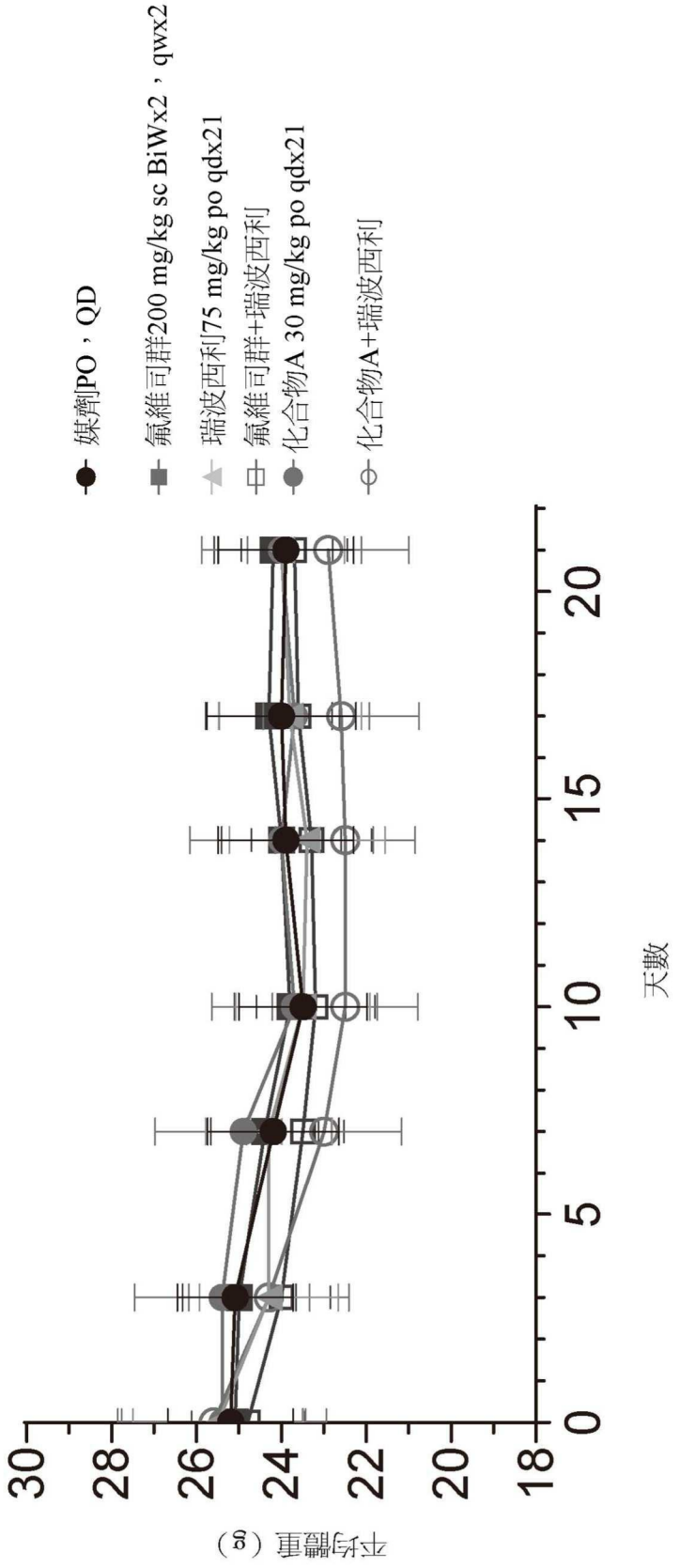
【圖 3A】


媒劑
氟維司群（200 mg/kg）
瑞波西利（75 mg/kg）
氟維司群+瑞波西利
化合物A（30 mg/kg）
化合物A+瑞波西利
平均腫瘤體積（mm³）
700
600
500
400
300
200
100
0
0
7
14
21
治療天數

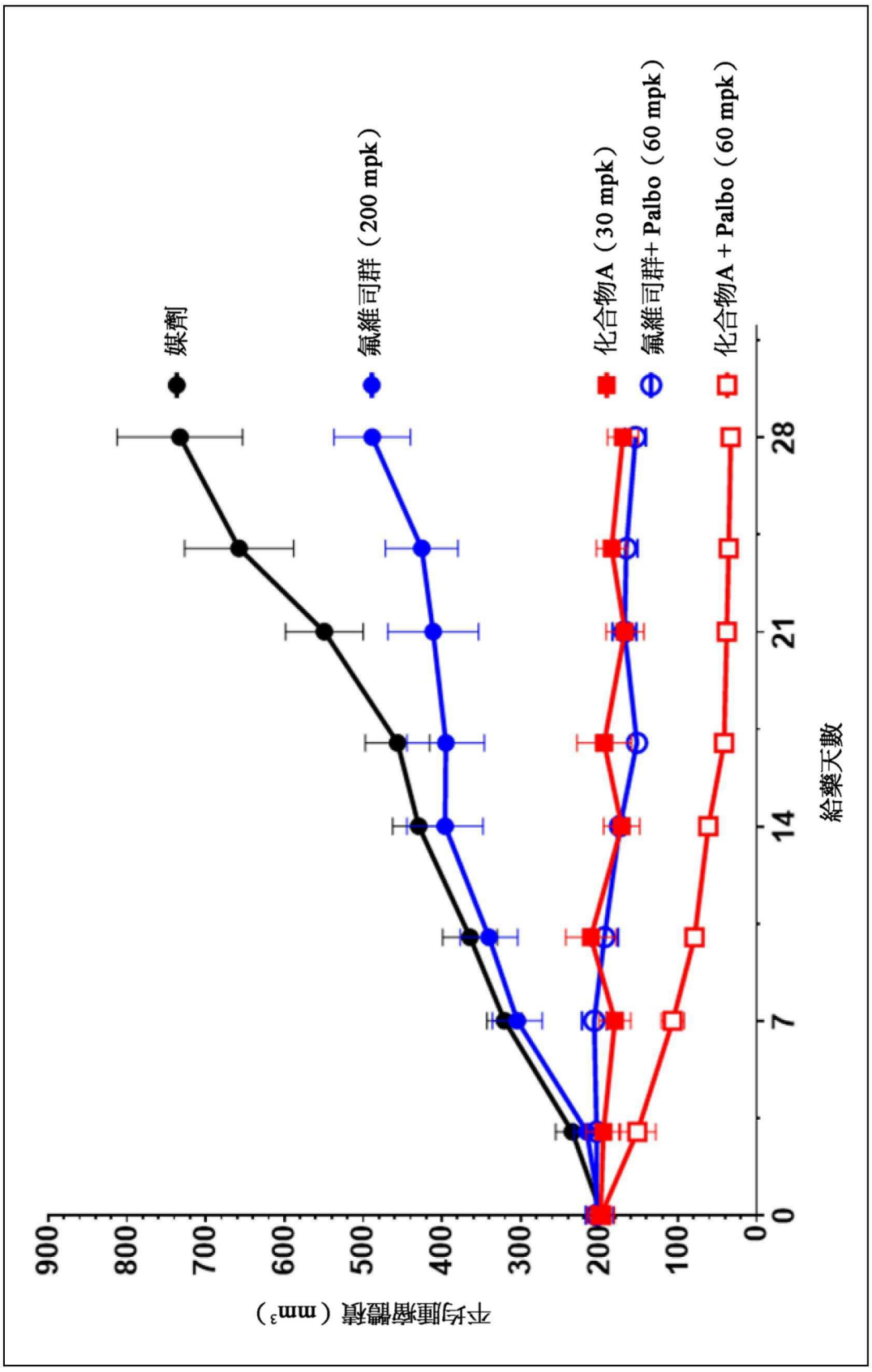
【圖 3B】


媒劑po，qdx29
氟維司群200 mg/kg
sc, biwx2, qwx2
阿貝西利50 mg/kg
po qd 5天用藥/2天停藥×4
氟維司群+阿貝西利
化合物A 30 mg/kg po，
qd 5天用藥/2天停藥×4
化合物A+阿貝西利
平均體重（g）
天數
30
28
26
24
22
20
18
0
5
10
15
20
25
30

【圖 4A】


媒劑PO，QD
氟維司群200 mg/kg sc BiWx2，qwx2
瑞波西利75 mg/kg po qdx21
氟維司群+瑞波西利
化合物A 30 mg/kg po qdx21
化合物A+瑞波西利
平均體重（g）
天數
30
28
26
24
22
20
18
0
5
10
15
20

【圖 4B】


媒劑
氟維司群（200 mpk）
化合物A（30 mpk）
氟維司群+ Palbo（60 mpk）
化合物A + Palbo（60 mpk）
平均腫瘤體積（mm³）
給藥天數
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
0
7
14
21
28

【圖 5】