



(21)申請案號：108115469

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 05 月 03 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/506 (2006.01)**A61K31/496 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)**C07K16/28 (2006.01)**A61P35/02 (2006.01)*

(30)優先權：2018/05/04 美國

62/667,249

2018/05/31 美國

62/678,934

2018/09/25 美國

62/736,047

(71)申請人：美商普托拉製藥有限公司(美國) PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：柯菲 葛雷高瑞 COFFEY, GREGORY (US)；畢瑞爾 馬修 BIRRELL, MATTHEW (US)；康利 帕梅拉 B CONLEY, PAMELA B. (US)；克努特 約翰 T CURNUTTE, JOHN T. (US)；潘迪 安傑禮 PANDEY, ANJALI (US)；安提爾 安德魯 STEELE, ANDREW (GB)；米卻森 葛林 MICHELSON, GLENN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：12 共 102 頁

(54)名稱

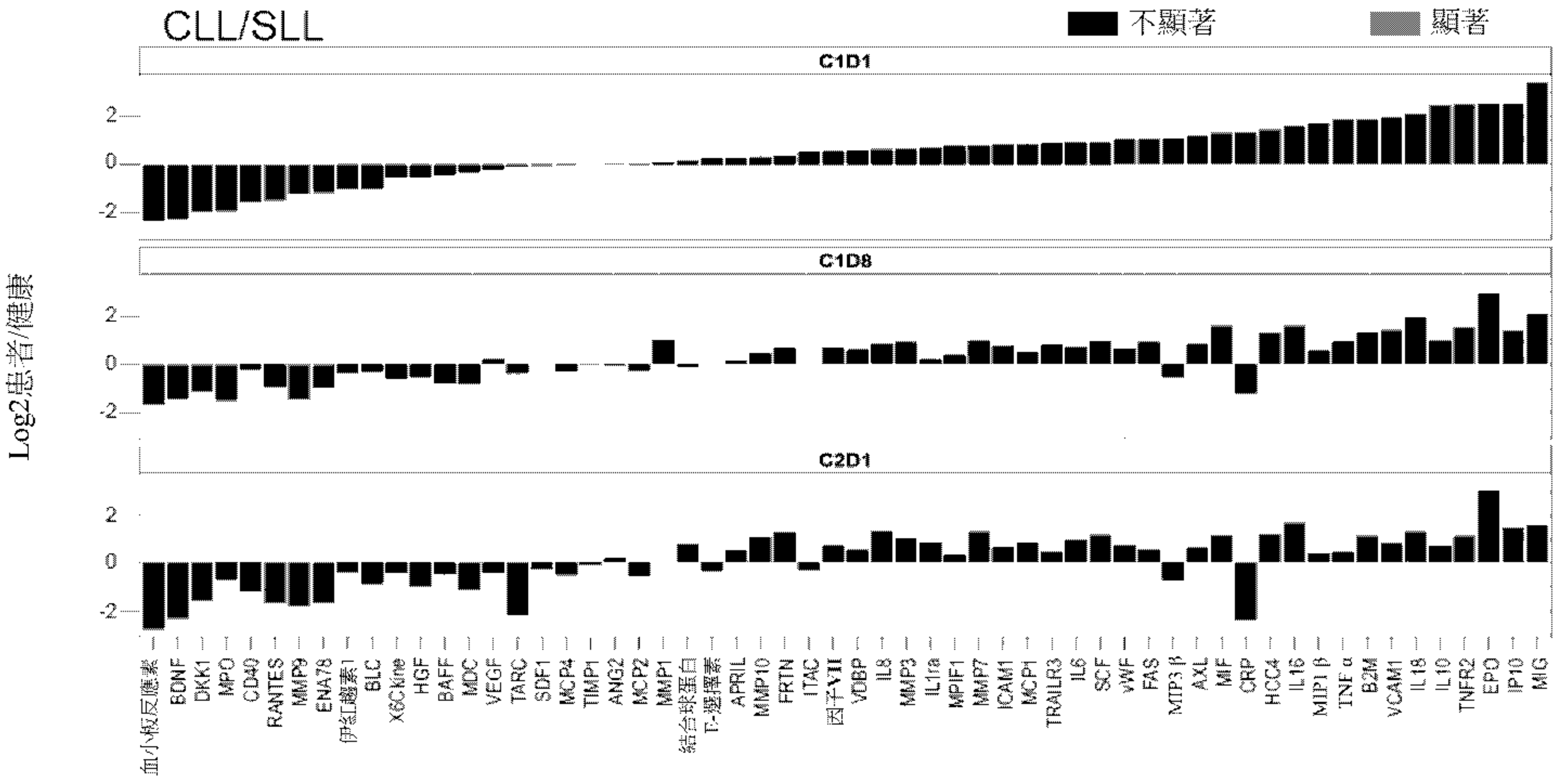
用於治療淋巴瘤之方法

(57)摘要

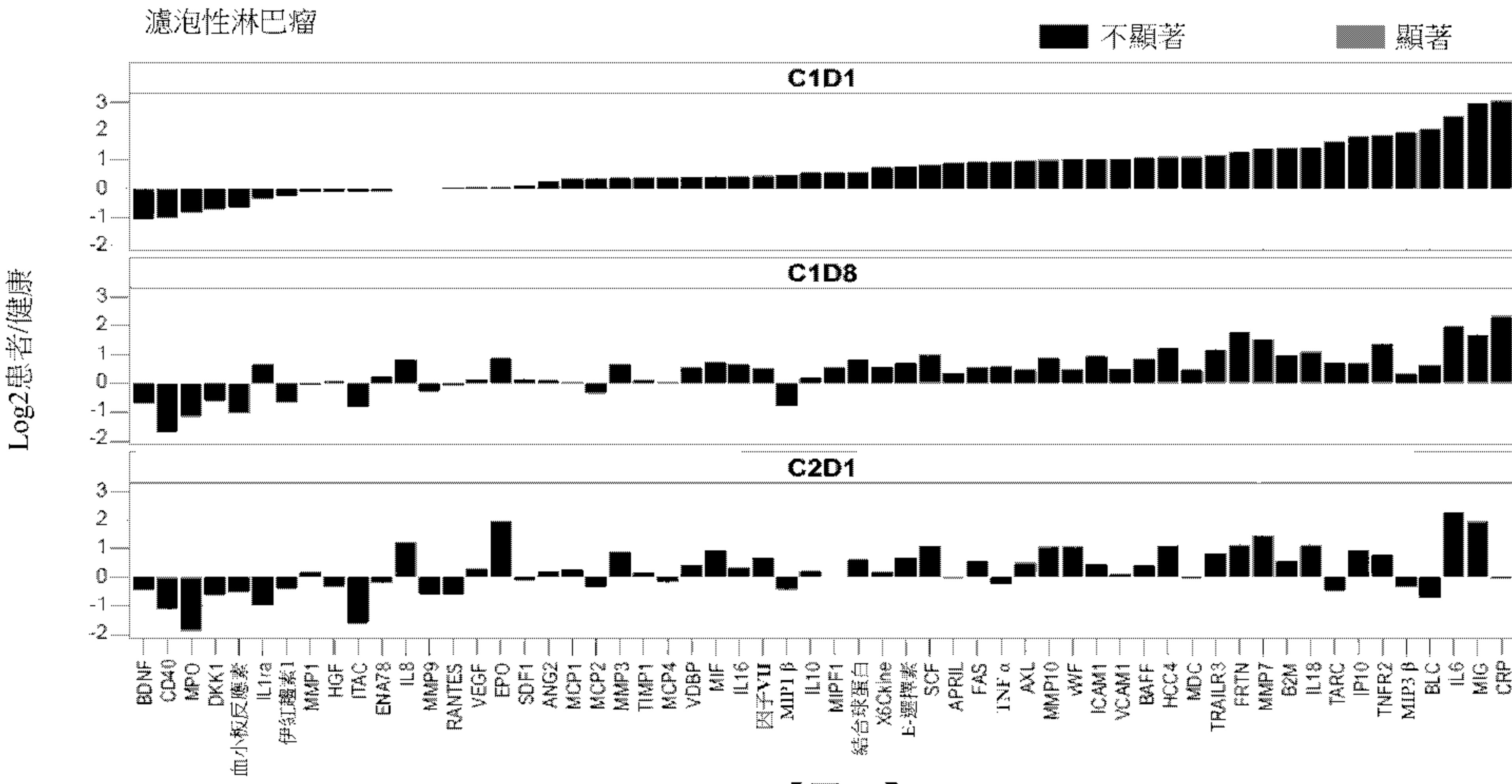
本發明提供治療人類患者中之淋巴瘤，詳言之 T 細胞淋巴瘤及濾泡性淋巴瘤的組合物及方法。該等方法需要向該患者投與有效量之賽度替尼(cerdulatinib)。

Compositions and methods for treating lymphoma, in particular, T-cell lymphoma and follicular lymphoma, in a human patient are provided. The methods entail administering to the patient an effective amount of cerdulatinib.

指定代表圖：

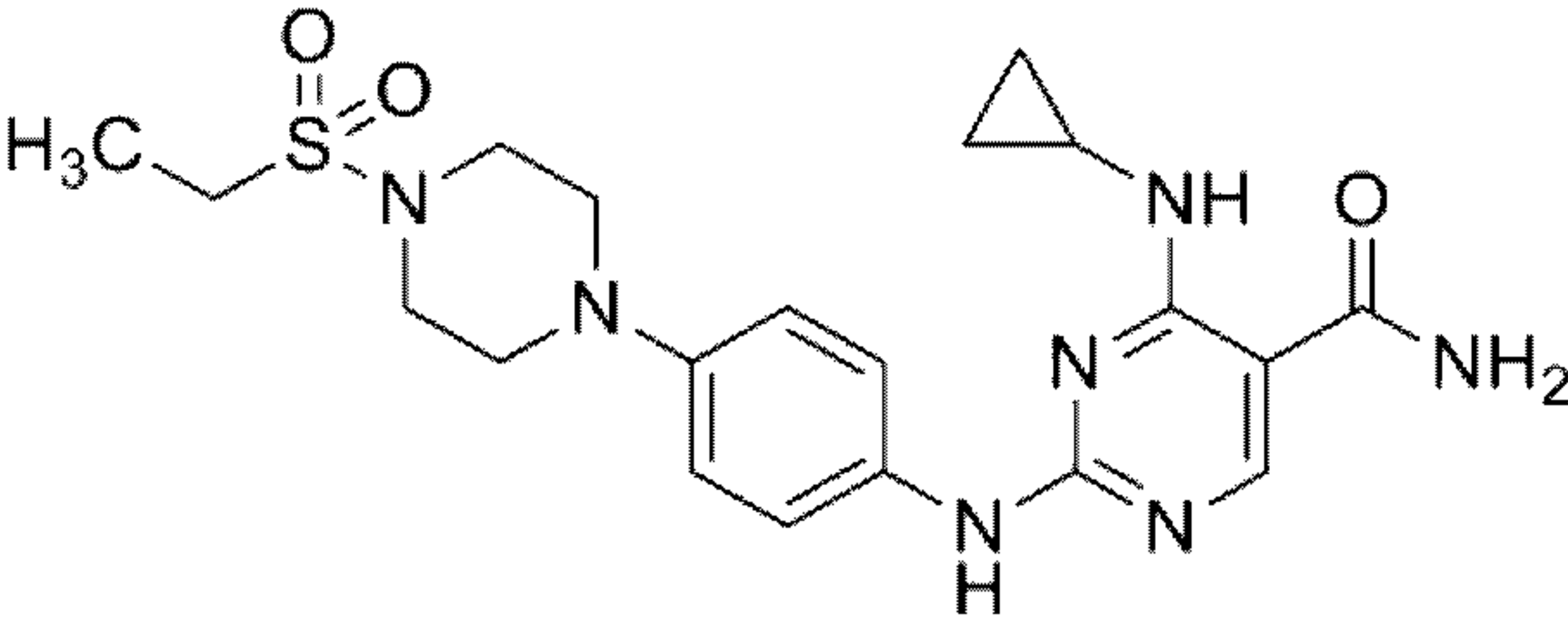


【圖5A】



【圖5B】

特徵化學式：



I



202014190

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療淋巴瘤之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR TREATING LYMPHOMA

【中文】

本發明提供治療人類患者中之淋巴瘤，詳言之T細胞淋巴瘤及濾泡性淋巴瘤的組合物及方法。該等方法需要向該患者投與有效量之賽度替尼(cerdulatinib)。

【英文】

Compositions and methods for treating lymphoma, in particular, T-cell lymphoma and follicular lymphoma, in a human patient are provided. The methods entail administering to the patient an effective amount of cerdulatinib.

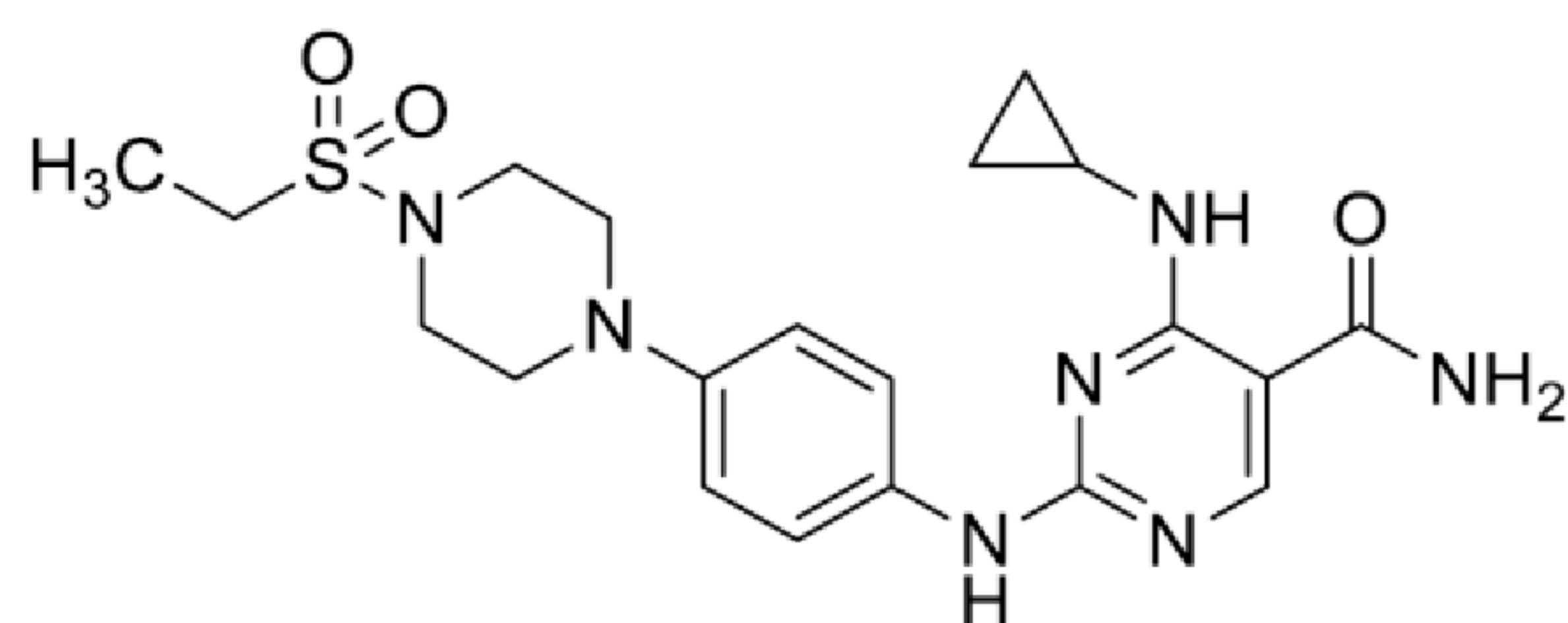
【指定代表圖】

圖5A、5B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療淋巴瘤之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR TREATING LYMPHOMA

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於治療血液癌症，尤其淋巴瘤。

【先前技術】

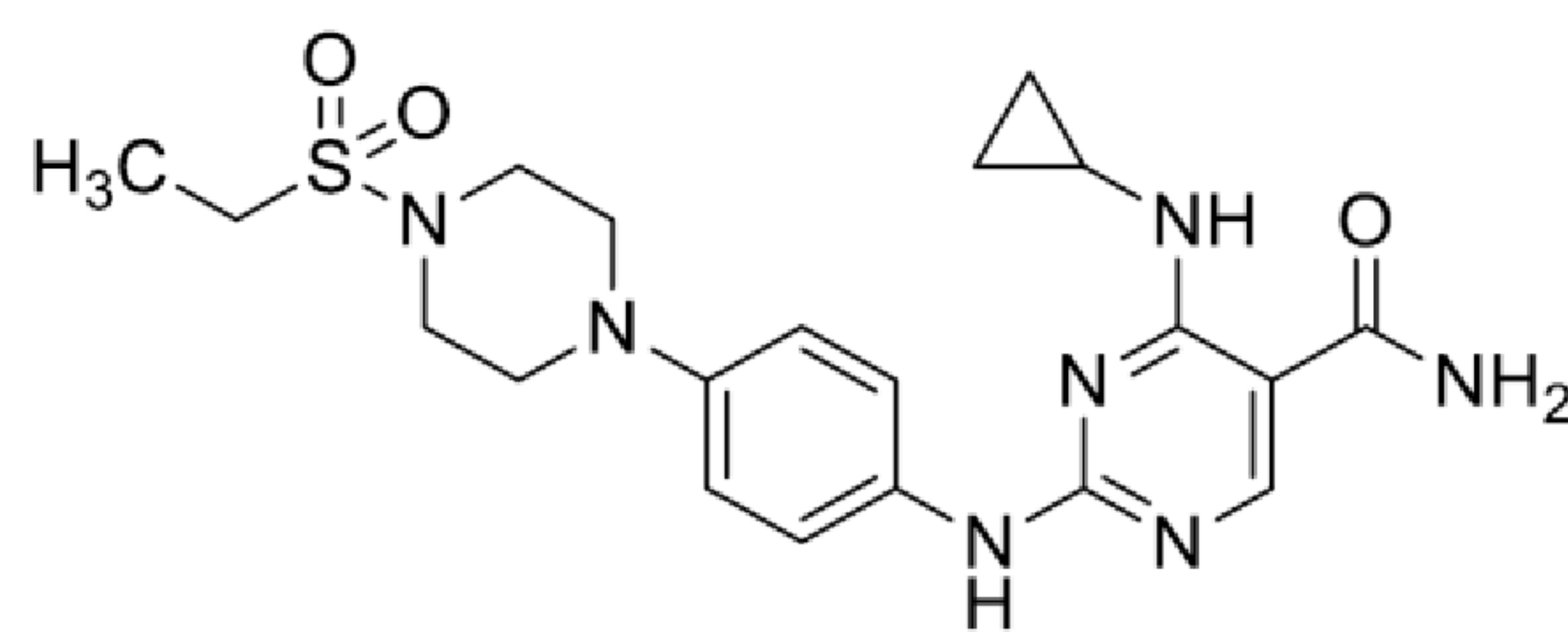
【0002】 淋巴瘤係免疫系統之一部分(稱為淋巴系統)的癌症。存在多種類型之淋巴瘤。一種類型係霍奇金病。其餘稱為非霍奇金氏淋巴瘤。基於其來源係B細胞(B細胞淋巴瘤)或T細胞(T細胞淋巴瘤)，非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)一般分成兩個主要類型。

【0003】 淋巴瘤作為群組係排在第七位之最常見型式，佔所有癌症之3-4%。在世界範圍內，在2012年約566,000人罹患淋巴瘤且淋巴瘤造成約305,000例死亡。在美國，所有霍奇金淋巴瘤亞型之五年存活率為85%，而非霍奇金氏淋巴瘤之五年存活率為69%。因此，仍需要淋巴瘤，尤其非霍奇金氏淋巴瘤之新療法。

【發明內容】

【0004】 本發明係關於賽度替尼在淋巴瘤治療中之用途。

【0005】 賽度替尼係SYK及JAK兩種家族成員之小分子ATP競爭性可逆抑制劑且描述於美國專利8,138,339及美國專利8,501,944中。賽度替尼具有化學名稱4-(環丙胺基)-2-((4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯基)胺基)嘧啶-5-甲磺胺及式I結構：



I

【0006】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之人類患者中之T細胞淋巴瘤的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【0007】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係復發性或難治性T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，T細胞淋巴瘤先前未曾接受用於治療T細胞淋巴瘤之藥劑治療(亦即未經治療)。在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係T細胞非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係復發性或難治性T細胞非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係外周T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係復發性或難治性外周T細胞淋巴瘤。

【0008】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要且對Mcl-1、FoxP1、GAB1、SOCS1或SOCS3中之一或多者之表現高於正常基線或具有(或已知具有)以下各者中之一或多種突變之人類患者中的淋巴瘤之方法：FAT4、CCND3、MYOM2、ZMYM3、NOTCH1、KMT2D、TCF3、ARID1A、AXIN1、NOTCH1、SETD2、SIGLEC10、SPEN、PCLO、TET2 (例如TET2^{M66L})、MK167、FAT3、KRAS、REL (例如REL^{I354T})、HIST1H1E (例如HIST1H1E^{A47V})、KMT2C、KMT2D及/或SF3B1，該方法包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【0009】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要且具有(或已知具有) ZMYM3、KMT2D及FAT4中之一或多種突變之人類患者中的淋巴瘤之方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶合物。

【0010】 在一些實施例中，該患者進一步具有BCL2及/或BCL6中之一或多種突變。

【0011】 在一些實施例中，淋巴瘤係濾泡性淋巴瘤(FL)、轉化型濾泡性淋巴瘤(tFL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、T細胞淋巴瘤或套細胞淋巴瘤(MCL)。

【0012】 在一些實施例中，淋巴瘤係惰性淋巴瘤或B細胞急性淋巴球性白血病。在一些實施例中，淋巴瘤係惰性淋巴瘤。在一些實施例中，惰性淋巴瘤係濾泡性淋巴瘤。在一些實施例中，惰性淋巴瘤係瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)。在一些實施例中，惰性淋巴瘤係邊緣區淋巴瘤。在一些實施例中，淋巴瘤係B細胞急性淋巴球性白血病。在一些實施例中，淋巴瘤係復發性或難治性濾泡性淋巴瘤。在一些實施例中，淋巴瘤係轉化型濾泡性淋巴瘤。在一些實施例中，淋巴瘤係復發性或難治性轉化型濾泡性淋巴瘤。

【0013】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之人類患者中之進行性慢性淋巴球性白血病(U-CLL)或惰性慢性淋巴球性白血病(M-CLL)的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體溶劑合物。

【0014】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要且具有(或已知具有)以下各者中之一或多種突變之人類患者中的慢性淋巴球性白血病

(CLL)或小淋巴球性淋巴瘤(SLL)之方法：NOTCH1、SETD2、SIGLEC10、SPEN、PCLO、TET2 (例如TET2^{M66L})、MK167、FAT3、KRAS、REL (例如REL^{I354T})、HIST1H1E (例如HIST1H1E^{A47V})、KMT2C、KMT2D及/或SF3B1，該方法包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【0015】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要且具有(或已知具有)以下各者中之一或多種突變之人類患者中的慢性淋巴球性白血病(CLL)或小淋巴球性淋巴瘤(SLL)之方法：SETD2、SIGLEC10、SPEN、PCLO、TET2 (例如TET2^{M66L})、MK167、FAT3、KRAS、REL (例如REL^{I354T})、HIST1H1E (例如HIST1H1E^{A47V})、KMT2C、KMT2D及/或SF3B1，該方法包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【0016】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要且具有(或已知具有)以下各者中之一或多種突變之人類患者中的慢性淋巴球性白血病(CLL)或小淋巴球性淋巴瘤(SLL)之方法：TET2 (TET2^{M66L})、MK167、FAT3、KRAS、HIST1H1E (例如HIST1H1E^{A47V})、KMT2C、KMT2D及/或SF3B1，該方法包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【0017】 在一些實施例中，該患者進一步具有以下各者中之一或多種突變：SYK、JAK1、JAK2、JAK3、TYK2、TP53、STAT (例如STAT6^{S86A})、A20 (例如A20^{Q150R})及/或ATM。

【0018】 在一些實施例中，該患者不具有EP300、TP53及/或BTK之突變。在一些實施例中，該患者不具有EP300^{S697R}、EP300^{C1247F}、

TP53^{N285K}、TP53^{R273C}及/或BTK^{C481S}。

【0019】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之人類患者中之濾泡性淋巴瘤或惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物以在該患者中獲得且維持在約0.05 μM 至約3 μM 之間的穩態最低血漿賽度替尼濃度。

【0020】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之人類患者中之慢性淋巴球性白血病或小淋巴球性淋巴瘤的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物以在該患者中獲得且維持在約0.05 μM 至約3 μM 之間的穩態最低血漿賽度替尼濃度。

【0021】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之人類患者中之邊緣區淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、慢性淋巴球性白血病或小淋巴球性淋巴瘤的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物以在該患者中獲得且維持在約0.05 μM 至約3 μM 之間的穩態最低血漿賽度替尼濃度。

【0022】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之人類患者中之淋巴瘤的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物及有效量之Mcl-1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【0023】 在一些實施例中，本文提供賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物在本文所述之治療方法中的用途。

【0024】 在一些實施例中，本文提供賽度替尼或其醫藥學上可接受

之鹽、共結晶體或溶劑合物在製造用於本文所述之治療方法之藥劑中的用途。

【0025】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之人類患者中之淋巴瘤的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物以及有效量之利妥昔單抗(rituximab)。

【0026】 在一些實施例中，本文提供賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物及利妥昔單抗在本文所述之治療方法中的用途。

【0027】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其包含有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物及有效量之利妥昔單抗。

【0028】 在一些實施例中，本文提供賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物及利妥昔單抗在製造用於本文所述之治療方法中之藥劑的用途。

【圖式簡單說明】

【0029】

圖1展示在CLL/SLL及FL患者中對賽度替尼之腫瘤反應及與暴露之相關性。

圖2展示在與SYK/JAK抑制相關時之腫瘤反應。

圖3展示血清標誌物對發炎之抑制與CLL/SLL患者中之腫瘤反應顯著相關。

圖4展示血清標誌物對發炎之抑制與FL患者中之腫瘤反應顯著相關。

圖5A展示在用賽度替尼治療後之CLL/SLL患者中，血清標誌物對發

炎之顯著抑制。圖5B展示在用賽度替尼治療後之FL患者中，血清標誌物對發炎之顯著抑制。

圖6A及6B分別展示在CLL/SLL及FL患者中出現之血液絕對淋巴球計數(ALC)之賽度替尼治療相關的增加。

圖7A及7B分別展示在具有52%結節減少之CLL患者及具有59%結節減少之CLL患者中，腫瘤細胞表面活化及導向標誌物之賽度替尼治療相關的變化。

圖8展示對於實例1中之每名給藥患者而言賽度替尼之持續時間。

圖9A及9B分別展示免疫墨點，其展現在存在或不存在賽度替尼下，在用IL-4治療及不用IL-4治療後，進行性(U-CLL)及惰性CLL (M-CLL)細胞株之間的蛋白質表現。

圖10A-10G係免疫墨點密度測定法之概述，該免疫墨點密度測定法表明與對照相比，在存在或不存在1 μ M賽度替尼下，在用IL-4治療及不用IL-4治療後，CLL細胞中分別地FOXP1、GAB1、SOCS1、PTPN22、SOCS3、CD79b及pSTAT6之表現變化。在圖10A-10G中之每一者中，自左至右之條柱分別代表對照、單獨的IL-4治療、單獨的賽度替尼治療及IL-4+賽度替尼。

圖11A-11G係免疫墨點密度測定法之概述，該免疫墨點密度測定法表明與對照相比，在存在或不存在1 μ M賽度替尼下，在用IL-4治療及不用IL-4治療後，進行性CLL細胞中分別地FOXP1、GAB1、SOCS1、PTPN22、SOCS3、CD79b及pSTAT6之表現變化。在圖11A-11G中之每一者中，自左至右之條柱分別代表對照、單獨的IL-4治療、單獨的賽度替尼治療及IL-4+賽度替尼。

圖12A-12G係免疫墨點密度測定法之概述，該免疫墨點密度測定法表明與對照相比，在存在或不存在1 μ M賽度替尼下，在用IL-4治療及不用IL-4治療後，惰性CLL細胞中分別地FOXP1、GAB1、SOCS1、PTPN22、SOCS3、CD79b及pSTAT6之表現變化。在圖12A-12G中之每一者中，自左至右之條柱分別代表對照、單獨的IL-4治療、單獨的賽度替尼治療及IL-4+賽度替尼。

【實施方式】

【0030】

相關申請案之交叉參考

本申請案根據35 U.S.C. §119(e)主張2018年5月4日申請之美國臨時申請案62/667,249、2018年5月31日申請之美國臨時申請案62/678,934及2018年9月25日申請之美國臨時申請案62/736,047的權益，該等美國臨時申請案各自以全文引用之方式併入本文中。

【0031】應理解，本發明不限於所描述之特定實施例，因此其當然可變化。亦應理解，本文所用之術語僅出於描述特定實施例之目的而並不意欲為限制性的，因為本發明之範疇將僅由所附申請專利範圍限制。

【0032】

1. 定義

除非另外規定，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。如本文所使用，以下術語具有以下含義。

【0033】必須注意，除非上下文另外明確說明，否則如本文及所附申請專利範圍所用之單數型式「一(a/an)」及「該」包括複數指示物。因

此，例如參考「藥劑」包括複數種藥劑。

【0034】如本文所用，術語「包含(comprising/comprises)」欲意謂組合物及方法包括所述要素，但不排除其他要素。當用於定義組合物及方法時，「基本上由……組成」應意謂不包括除用於所述目的之組合之任何必需顯著性以外的其他元素。因此，基本上由如本文所定義之要素組成的組合物將不排除不實質上影響所主張之基本及新穎特徵之其他材料或步驟。「由……組成」應意謂排除其他成分及實質性方法步驟之超過微量的要素。由此等過渡術語中之每一者定義之實施例在本發明之範疇內。

【0035】當在例如量及濃度之數字名稱(包括範圍)之前使用時，術語「約」指示可能有(+)或(-) 10%、5%或1%之變化的近似值。

【0036】如本文所用，術語「治療」係指預防、治癒、逆轉、減輕、緩解、最小化、抑制或停止腫瘤生長、擴散、癌轉移或進展。

【0037】如本文所用，術語「患者」係指患有可為良性或惡性癌症或腫瘤之個體。在某些實施例中，患者係人類或動物。

【0038】如本文所用，術語「醫藥學上可接受」指示在考慮欲治療之疾病或病狀及各別投藥途徑的情況下，所指示之物質不具有將使相當謹慎之醫學從業者避免向患者投與該物質之特性。舉例而言，通常需要此類物質基本上無菌。

【0039】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之載劑」係指醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料，其參與將任何補充物或組合物或其組分自身體之一個器官或部分攜載或輸送至身體之另一器官或部分，或將藥劑遞送至癌組織或鄰近癌組織之組織。

【0040】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指任何酸或鹼加成鹽，在該等鹽之醫藥劑量下，其抗衡離子對患者無毒。大量醫藥學上可接受之鹽為醫藥領域所熟知。若將本發明之化合物之醫藥學上可接受之鹽用於此等組合物中，則彼等鹽較佳來源於無機酸或有機酸及無機鹼或有機鹼。在該等酸鹽之間包括以下：乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘化物、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基-丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、氫鹵化物(例如氫氯酸鹽及氫溴酸鹽)、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、氨基磺酸鹽、丙二酸鹽、水楊酸鹽、亞甲基-雙-b-羥基萘甲酸鹽、龍膽酸鹽、羥乙基磺酸鹽、二-對甲苯甲醯基酒石酸鹽、乙烷磺酸鹽、環己基氨基磺酸鹽、奎尼酸鹽及類似物。醫藥學上可接受之鹼加成鹽包括但不限於來源於鹼金屬或鹼土金屬鹼或習知有機鹼之彼等，諸如三乙胺、吡啶、哌啶、嗎啉、N-甲基嗎啉、鉍鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽及鎂鹽；利用有機鹼之鹽，諸如二環己胺鹽、N-甲基-D-葡萄糖胺；及用胺基酸之鹽，諸如精胺酸、離胺酸等等。

【0041】如本文所用，術語「調配(formulated/formulation)」係指使不同化學物質，包括一或多種醫藥活性成分組合產生劑型之過程。在某些實施例中，兩種或更多種醫藥活性成分可共調配成單一劑型或組合劑量

單位，或分別調配且隨後組合成組合劑量單位。持續釋放調配物為被設計成在延長時間段內在體內緩慢釋放治療劑之調配物，而立即釋放調配物為被設計成在縮短時間段內在體內快速釋放治療劑之調配物。

【0042】 如本文所用，術語「遞送」係指按需要用於在體內輸送醫藥組合物以安全地達成其所需治療效果之方法、調配物、技術及系統。在一些實施例中，調配有效量之組合物以遞送於患者之血流中。

【0043】

縮寫：

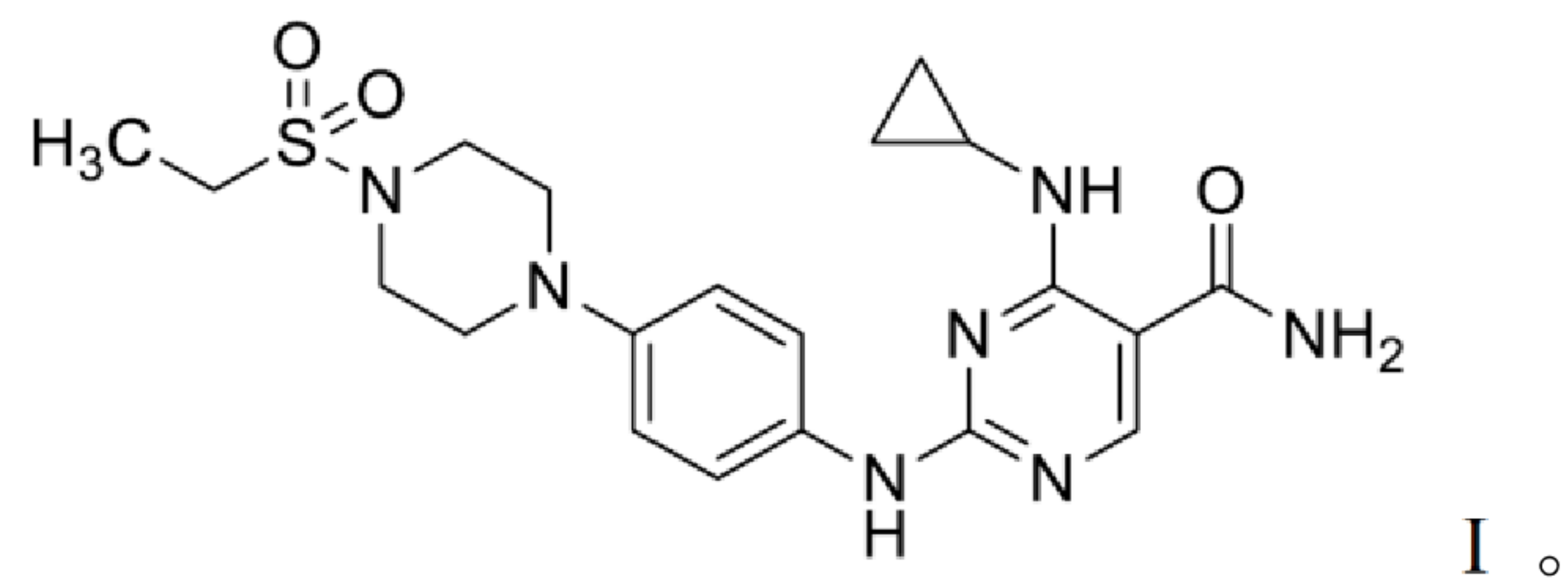
- ABVD 小紅莓、博萊黴素(bleomycin)、長春鹼及達卡巴嗪(dacarbazine)
- AUC 曲線下面積
- BEAM 卡莫司汀(carmustine)、依託泊苷(etoposide)、阿糖胞苷及美法侖(melphalan)
- BID: 每日一次
- CHOP 環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及潑尼松(prednisone)
- C_{max} 最大(或峰值)濃度
- C_{min} 最低(或谷值)濃度
- CR: 完全反應
- EPOCH 依託泊苷、潑尼松、長春新鹼、環磷醯胺及小紅莓
- IC₅₀ 半最大抑制濃度
- mg 毫克
- mL 毫升
- ORR: 總體反應率
- PD 進行性疾病
- pg 皮克
- PR: 部分反應
- QD: 每日兩次
- SD 穩定的疾病
- SSC_{min} 穩態C_{min}
- μL 微升
- μM 微莫耳

【0044】

2. 治療方法

本文提供用賽度替尼治療淋巴瘤之方法。

賽度替尼係SYK及JAK兩種家族成員之小分子ATP競爭性可逆抑制劑。賽度替尼具有化學名稱4-(環丙胺基)-2-((4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺或4-(環丙胺基)-2-({4-[4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)嘧啶-5-甲醯胺及式I化學結構：



【0045】 治療T細胞淋巴瘤

在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之人類患者中之T細胞淋巴瘤(TCL)的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【0046】 存在許多不同型式之T細胞淋巴瘤，其中一些係侵襲性的(生長迅速)且其中一些係惰性的(生長緩慢)。T細胞淋巴瘤包括未成熟T細胞淋巴瘤，諸如T細胞淋巴母細胞淋巴瘤(T-LBL)及成熟T細胞淋巴瘤，諸如外周T細胞淋巴瘤(PTCL)。

【0047】 在成熟白血球(稱為T細胞)中生長之外周T細胞淋巴瘤(PTCL)係非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)之侵襲性類型，中位生存期少於5年，且相比於其B細胞對應物，通常具有較不良的預後。O'Connor, O.A.等人, *Changing the Paradigms of Treatment in Peripheral T-cell Lymphoma: From Biology to Clinical Practice*. Clin Cancer Res, 2014. **20**(20):5240-5254；Swerdlow, S.H.,等人, *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016.

127(20):2375-2390 ; Gaulard, P.及de Leval, L., *Pathology of Peripheral T-Cell Lymphomas: Where Do We Stand?* Seminars in Hematology, 2014. 51(1):5-16。一般而言，患有PTCL之患者與患有B細胞NHL之患者相比時具有較低之存活率。Swerdlow, S.H.等人, *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016. 127(20):2375-2390 ; Vose, J.M.等 人, *International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes*. Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(25):4124-4130 ; Gisselbrecht, C.等 人, *Prognostic Significance of T-Cell Phenotype in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas*. Blood, 1998. 92(1):76-82。

【0048】 PTCL之一線療法通常為CHOP (環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼、潑尼松)或CHO(E)P，其中包括依託泊苷或其他強烈化學療法，儘管結果不如描述於B細胞惡性腫瘤中之彼等。大多數患者在標準療法之後復發，且總存活率(OS)仍然較低。對於在一線療法之後復發或難以用一線療法治療的PTCL患者(除ALCL以外)，中值OS係6個月。Mak, V.等人, *Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors*. J Clin Oncol, 2013. 31(16):1970-1976。

【0049】 對於一線化學療法失敗之患者，選擇有限。在美國，貝林諾他(belinostat) (HDAC抑制劑)、普拉曲沙(pralatrexate)(抗葉酸)及羅米地辛(romidepsin)經批准用於患有復發性或難治性PTCL之患者，其具有大約25%之較差總體反應率(ORR)，8至15%之完全反應(CR)率及至多12個月之中值反應持續時間(DOR)，參見表1。

表1：批准用於復發/難治性PTCL之藥劑的臨床資料

	普拉曲沙 (Pralatrexate) ^a	羅米地辛 (Romidepsin) ^b	貝林諾他 (Belinostat)	貝倫妥單抗 (Brentuximab) ^c
作用機制	抗葉酸	HDAC抑制劑	HDAC抑制劑	CD30引導之抗體-藥物結合物
批准年份	2009	2011	2014	2011
給藥及投藥	在7週週期中歷經3至5分鐘30 mg/m ² IV輸注，每週一次，歷時6週。	在28天週期之第1天、第8天及第15天歷經4小時時段之14 mg/m ² IV輸注	在第1-5天，q3W (21天週期) 1,000 mg/m ² ，30分鐘IV輸注。	每3週歷經30分鐘IV輸注。1.8 mg/kg，至多最大180 mg。
臨床試驗患者數目	115	131	129	58
功效結果	ORR：27% (6% CR) DOR：9.4個月	ORR：26% (13% CR) DOR：11-15個月	ORR：26% (11% CR) DOR：8.4個月	ORR：86% (57% CR) DOR：12.6個月
安全性 (級別3/4 AE)	血小板減少症：33% 黏膜炎：21% 嗜中性球減少症：20% 貧血：17% 疲勞：7%	血小板減少症：21% 疲勞：13% 噁心：4%	貧血：11% 血小板減少症：7% 疲勞：5%	嗜中性球減少症：21% 外周感覺神經病變：10% 血小板減少症：10%

a：FOLOTYN® (普拉曲沙注射液)藥品說明書；Westminster, CO; Allos Therapeutics, Inc. 2016；

b：ISTODAX®及(羅米地辛)藥品說明書；Summit, NJ；Cellegene Corporation, 2016；

c：僅批准用於退行性大細胞淋巴瘤。

【0050】 相比而言，臨床試驗中之賽度替尼治療(例如30 mg BID)實現47% ORR且在5/15可評估患者(33%)中觀測到CR，代表不同的PTCL亞型。重要地，在難以用多線療法(包括普拉曲沙、羅米地辛、貝林諾他及研究性PI3K抑制劑)治療之患者中出現部分反應(PR)及CR。

【0051】 賽度替尼之安全概況係可預測及可管理的。PTCL (n=16)

之安全性資料包括8名患者中之4例3至4級研究藥物相關的嚴重不良事件 (Serious Adverse Event；SAE)，在PTCL患者中不存在因治療期間出現的不良事件(Treatment Emergent Adverse Event；TEAE)引起的死亡或中斷。表2展示對賽度替尼及經FDA批准之藥物在PTCL患者中之安全性資料的比較。

表2：用於r/r PTCL之經批准藥劑對比賽度替尼毒性≥3級

	羅米地辛 N=121	貝林諾他 N=139	普拉曲沙 N=115	貝倫妥單抗 N=58	賽度替尼 N=16
黏膜炎	-	-	23%	-	-
感染	19%	8.5%	-		18.8%
敗血症	5%	-	5%	-	-
無力/疲勞	8-19%	5%	8%	4%	6.3%
發熱	6-17%	2%	2%	2%	-
血小板減少症	24-36%	7%	33%	10%	-
嗜中性球減少症	20-47%	-	20%	21%	6.3%
貧血	11-28%	11%	17%	2%	-
白血球減少症	6-45%	-	7%	-	-
腹瀉/結腸炎	-	-	-	3%	6.3%

【0052】 外周T細胞淋巴瘤包括各種亞型，諸如未明確分類的外周T細胞淋巴瘤(PTCL-NOS)、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤(AITL)、濾泡性T細胞淋巴瘤(FTCL)、退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)、腸病相關T細胞淋巴瘤(EATL)、成人T細胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、鼻型NK/T細胞淋巴瘤、肝脾T細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)，且分成三個類別：結節、結外及白血病。

【0053】 未明確分類的外周T細胞淋巴瘤(PTCL-NOS)係指一組不屬於PTCL之其他亞型中之任一者的侵襲性疾病。PTCL-NOS係最常見的PTCL亞型，佔所有PTCL之約四分之一。大部分患有PTCL-NOS之患者經診斷患有其受限於淋巴結之疾病。亦可涉及淋巴結外之部位，諸如肝、骨

髓、胃腸道及皮膚。

【0054】 退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)係侵襲性T細胞淋巴瘤，其在成人中佔所有T細胞淋巴瘤之大約12%至15%且在兒童中佔所有淋巴瘤之10%與30%之間。其可分成三種類型：兩種全身性(在淋巴結或器官中出現)亞型及一種非全身性類型。全身性亞型係退行性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase；ALK)陽性退行性大細胞淋巴瘤(ALK蛋白質之異常型式存在於淋巴瘤細胞之表面上)或ALK陰性退行性大細胞淋巴瘤(ALK蛋白質之異常型式不存在於淋巴瘤細胞之表面上)。非全身性類型僅出現在皮膚上且稱為原發性皮膚退行性大細胞淋巴瘤。全身性類型通常生長迅速，而非全身性類型通常生長地更加緩慢。

【0055】 血管免疫母細胞淋巴瘤(AITL)係侵襲性T細胞淋巴瘤，在美國，其佔所有T細胞淋巴瘤之15%至18%。AITL之症狀包括高熱、皮疹、盜汗及自體免疫疾病，諸如自體免疫溶血性貧血(AIHA)及免疫性血小板減少症(ITP)。由於此等自體免疫疾病，人體之免疫系統不會識別其自身細胞及組織(諸如紅血球(就AIHA而言)或血小板(就ITP而言))且因此破壞該等細胞及組織。I期AITL係局部化的且尚未擴散出腫瘤。II期僅影響鄰近的淋巴結。在III期中，在隔膜上方及下方均發現受影響之淋巴結。在IV期中，淋巴結外之一或多個器官受到影響，諸如骨骼、骨髓、皮膚或肝。

【0056】 皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)係一組通常生長緩慢的癌症，其出現在皮膚上且最常受限於皮膚。皮膚T細胞淋巴瘤之最常見類型係蕁樣黴菌病，其以皮膚斑點或斑塊型式出現。其他類型包括塞紮里症候群、原發性皮膚退行性大細胞淋巴瘤及淋巴瘤樣丘疹病。

【0057】 成人T細胞白血病/淋巴瘤(ATLL)係與人類T細胞嗜淋巴細胞病毒1型(HTLV-1)病毒所引起之感染相關之T細胞淋巴瘤的罕見型式。約百分之二攜帶該病毒的人將罹患淋巴瘤。存在4種ATLL亞型：2種侵襲性亞型、淋巴瘤型ATLL及急性ATLL、通常生長更加緩慢之慢性ATLL，及為生長最緩慢之類型的隱匿型ATLL。

【0058】 腸病型T細胞淋巴瘤(EATL)係極其罕見的T細胞淋巴瘤亞型，其在腸中出現且與乳糜瀉緊密相關。存在2種EATL類型：1型，典型的EATL；及2型，單形性EATL，其亦稱為單形性嗜上皮性腸道T細胞淋巴瘤。

【0059】 肝脾T細胞淋巴瘤(HSTL)係罕見的衍生自細胞毒性T細胞之結外及全身性贅瘤。HSLT具有兩種類型： γ - δ ($\gamma\delta$) T細胞受體類型及 α - β ($\alpha\beta$)類型。存在另一種 $\gamma\delta$ T細胞淋巴瘤，原發性皮膚性 $\gamma\delta$ T細胞淋巴瘤(PCGD-TCL)。此等淋巴瘤與其他大部分TCL共用侵襲性過程及較差預後。

【0060】 T細胞淋巴母細胞淋巴瘤(T-LBL)生長迅速且最常在兒童中診斷出來。

【0061】 鼻型NK/T細胞淋巴瘤係生長迅速的淋巴瘤，其通常起源於鼻或上呼吸道之內壁。

【0062】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係侵襲性T細胞淋巴瘤。

【0063】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係惰性T細胞淋巴瘤。

【0064】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係未成熟T細胞淋巴瘤。

【0065】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係成熟T細胞淋巴瘤。

【0066】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係結節性T細胞淋巴瘤。

【0067】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係結外T細胞淋巴瘤。

【0068】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係白血病T細胞淋巴瘤。

【0069】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係選自外周T細胞淋巴瘤、未明確分類的外周T細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤、濾泡性T細胞淋巴瘤、退行性大細胞淋巴瘤、腸病相關T細胞淋巴瘤、成人T細胞白血病/淋巴瘤、T細胞白血病、鼻型NK/T細胞淋巴瘤、肝脾T細胞淋巴瘤及皮膚(cutaneous/skin)T細胞淋巴瘤。

【0070】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係外周T細胞淋巴瘤。

【0071】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係未明確分類的外周T細胞淋巴瘤。

【0072】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤。

【0073】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係濾泡性T細胞淋巴瘤。

【0074】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係退行性大細胞淋巴瘤。

【0075】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係腸病相關T細胞淋巴瘤。

【0076】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係成人T細胞白血病/淋巴瘤。

【0077】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係皮膚(cutaneous/skin) T細胞淋巴瘤。

【0078】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係鼻型NK/T細胞淋巴瘤。

【0079】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係復發性或難治性T細胞淋巴瘤或如本文所述之任何亞型。在一些實施例中，T細胞淋巴瘤在BTK抑制劑、Bcl-2抑制劑(例如維奈托克(venetoclax))及/或磷脂醯環己六醇3激

酶抑制劑(例如特納昔布(tenalisib))治療之後復發或難以用其治療。在一些實施例中，T細胞淋巴瘤在用以下中之一或多者治療之後復發或難以用其治療：烷化劑、蒽環黴素、抗CD20抗體、B細胞受體(BCR)路徑抑制劑、苯達莫司汀(bendamustine)、貝林諾他(belinostat)、博萊黴素(bleomycin)、伯舒替尼(bosutinib)、貝倫妥單抗、卡莫司汀、阿糖胞苷、環磷醯胺、達卡巴嗪、小紅莓、依託泊苷、吉西他濱(gemcitabine)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、高劑量類固醇、來那度胺(lenalidomide)、美法侖、依薩佐米(ixazomib)、氟達拉賓(fludarabine)、非瑞替尼(fenretinide)、普拉曲沙、潑尼松、R-CHEP、利妥昔單抗、羅米地辛、長春鹼、長春新鹼及RP-6530。在一些實施例中，T細胞淋巴瘤在用以下中之一或多者治療之後復發或難以用其治療：CHOP、貝倫妥單抗+利妥昔單抗、利妥昔單抗+CHOP、吉西他濱+奧沙利鉑、吉西他濱、高劑量類固醇、BEAM、BEAM/R-CHEP、EPOCH、ABVD、來那度胺、依薩佐米、伯舒替尼、非瑞替尼、普拉曲沙、羅米地辛、貝林諾他及PI3K抑制劑，諸如特納昔布。在一些實施例中，T細胞淋巴瘤在用以下中之一或多者治療之後復發或難以用其治療：貝林諾他、貝倫妥單抗維多汀、普拉曲沙、羅米地辛及PI3K抑制劑。

【0080】 在一些實施例中，賽度替尼以第二線治療、第三線治療、第四線治療、第五線治療、第六線治療、第七線治療、第八線治療、第九線治療、第十線治療或第十一線治療投與。

【0081】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤先前未曾接受用於治療T細胞淋巴瘤之藥劑治療(亦即未經治療)。

【0082】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係T細胞非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係復發性或難治性T細胞非霍奇金氏

淋巴瘤。在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係外周T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係復發性或難治性外周T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係如本文所述之復發性或難治性T細胞淋巴瘤的亞型。

【0083】 在一些實施例中，該患者患有涉及濾泡之T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係涉及濾泡之如本文所述之T細胞淋巴瘤的亞型。在一些實施例中，該患者患有涉及濾泡之AITL。在一些實施例中，該患者患有涉及濾泡之PTCL-NOS。在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係涉及濾泡之如本文所述之復發性或難治性T細胞淋巴瘤。

【0084】 在一些實施例中，在治療之後，T細胞淋巴瘤具有相比基線疾病至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%或至少約90%的減少。

【0085】 在一些實施例中，患者在賽度替尼治療之後至少患有穩定疾病。在一些實施例中，患者在賽度替尼治療之後至少具有部分反應。在一些實施例中，患者在賽度替尼治療之後具有完全反應。在一些實施例中，患者具有至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約9個月或至少約12個月之對賽度替尼之反應持續時間。在一些實施例中，患者至少具有部分反應，對賽度替尼之反應持續時間為至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約9個月或至少約12個月。在一些實施例中，患者具有完全反應，對賽度替尼之反應持續時間為至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約9個月或至少約12個月。在一些實施例中，至少約30%、至少約40%或至少約50%之用賽度替

尼治療之患者至少患有穩定疾病。在一些實施例中，至少30%或至少40%之用賽度替尼治療之患者至少具有部分反應。

【0086】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係單形性嗜上皮性腸道T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，在治療之後，單形性嗜上皮性腸道T細胞淋巴瘤具有至少約30%、至少約40%、至少約50%或至少約60%，或約90%基線疾病之減少。

【0087】 在一些實施例中，賽度替尼之有效量係約30 mg至約90 mg之每日劑量。在一些實施例中，賽度替尼之有效量係每日一次或兩次投與之約40 mg、約50 mg、約60 mg或約70 mg之每日劑量。在一些實施例中，賽度替尼之有效量為每日兩次約35 mg。在一些實施例中，賽度替尼之有效量為每日兩次約30 mg。在一些實施例中，賽度替尼之有效量為每日兩次約25 mg。在一些實施例中，賽度替尼之有效量為每日兩次約20 mg。在一些實施例中，賽度替尼之有效量為每日兩次約30 mg，且減少為每日兩次約25 mg。在一些實施例中，賽度替尼之有效量進一步減少至每日兩次約20 mg。在一些實施例中，賽度替尼之有效量進一步減少至每日兩次約15 mg。

【0088】 在一些實施例中，提供一種治療有需要之人類患者中之T細胞淋巴瘤(例如PTCL、PTCL-NOS、ALCL、AITL、CTCL、ATLL、EATL、HSTL、T-LBL或鼻型NK/T細胞淋巴瘤)的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物，其中有效量為每天約40 mg至約80 mg賽度替尼或對應量之賽度替尼的醫藥學上可接受之鹽。

【0089】 在一些實施例中，提供一種治療有需要之人類患者中之T

細胞淋巴瘤(例如PTCL、PTCL-NOS、ALCL、AITL、CTCL、ATLL、EATL、HSTL、T-LBL或鼻型NK/T細胞淋巴瘤)的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物，其中有效量為每日兩次每劑量20 mg至約40 mg賽度替尼或對應量之賽度替尼的醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，有效量為每日兩次每劑量約30 mg賽度替尼或對應量之賽度替尼的醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，有效量為每日兩次每劑量約35 mg賽度替尼或對應量之賽度替尼的醫藥學上可接受之鹽。

【0090】 在一些實施例中，提供一種治療有需要之人類患者中之T細胞淋巴瘤(例如PTCL、PTCL-NOS、ALCL、AITL、CTCL、ATLL、EATL、HSTL、T-LBL或鼻型NK/T細胞淋巴瘤)的方法，其中該患者在用BTK抑制劑、Bcl-2抑制劑及/或磷脂醯環己六醇3激酶抑制劑治療之後復發或難以用其治療，且該方法包含向患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物，其中有效量為每日兩次每劑量約20 mg至約40 mg賽度替尼或對應量之賽度替尼的醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，有效量為每日兩次每劑量約30 mg賽度替尼或對應量之賽度替尼的醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，有效量為每日兩次每劑量約35 mg賽度替尼或對應量之賽度替尼的醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，患者在用以下中之一或多者治療之後復發或難以用其治療：烷化劑、蔥環黴素、抗CD20抗體、B細胞受體(BCR)路徑抑制劑、苯達莫司汀、貝林諾他、博萊黴素、伯舒替尼、貝倫妥單抗、卡莫司汀、阿糖胞苷、環磷醯胺、達卡巴嗪、小紅莓、依託泊苷、吉西他濱、奧沙利鉑、高劑量類固醇、來那度胺、美法侖、依薩佐米、氟達拉賓、非瑞替尼、普拉

曲沙、強的松(prednisone)、R-CHEP、利妥昔單抗、羅米地辛、長春鹼、長春新鹼及RP-6530。在一些實施例中，患者在用以下中之一或多者治療之後復發或難以用其治療：CHOP、貝倫妥單抗+利妥昔單抗、利妥昔單抗+CHOP、吉西他濱+奧沙利鉑、吉西他濱、高劑量類固醇、BEAM、BEAM/R-CHEP、EPOCH、ABVD、來那度胺、依薩佐米、伯舒替尼、非瑞替尼、普拉曲沙、羅米地辛、貝林諾他及PI3K抑制劑，諸如特納昔布。在一些實施例中，患者在用以下中之一或多者治療之後復發或難以用其治療：貝林諾他、貝倫妥單抗維多汀、普拉曲沙、羅米地辛及PI3K抑制劑。

【0091】 在一些實施例中，賽度替尼在伴有食物或不伴有食物下投與。在一些實施例中，賽度替尼與質子泵抑制劑一起投與，該質子泵抑制劑諸如埃索美拉唑(esomeprazole)、奧美拉唑(omeprazole)、蘭索拉唑(lansoprazole)、雷貝拉唑(rabeprazole)、右蘭索拉唑(dexlansoprazole)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0092】

治療淋巴瘤

在一些實施例中，本文提供一種治療有需要且其中淋巴瘤表現Mcl-1、FOXP1、GAB1、SOCS1及SOCS3中之一或多者之人類患者中的淋巴瘤之方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。在一些實施例中，淋巴瘤對Mcl-1、FOXP1、GAB1、SOCS1及SOCS3中之一或多者的表現高於基線。在一些實施例中，基線係在未患淋巴瘤之人類中的表現量。在一些實施例中，淋巴瘤係B細胞淋巴瘤。在一些實施例中，淋巴瘤係T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，淋巴瘤係霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，淋巴瘤係非霍奇金氏淋巴瘤。在某些實施例中，淋巴瘤係慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球

性淋巴瘤(SLL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、轉化型濾泡性淋巴瘤(tFL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、外周T細胞淋巴瘤(PTCL)、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)、邊緣區淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織(MALT)或瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(WM)。

【0093】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要且具有(或已知具有) FAT4、CCND3、MYOM2、ZMYM3、NOTCH1、KMT2D、TCF3、ARID1A、AXIN1、SYK、JAK1、JAK3及/或TYK2中之一或多種突變之人類患者中的淋巴瘤之方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶合物。在一些實施例中，淋巴瘤係B細胞淋巴瘤。在一些實施例中，淋巴瘤係T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，淋巴瘤係霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，淋巴瘤係非霍奇金氏淋巴瘤。在某些實施例中，淋巴瘤係慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、轉化型濾泡性淋巴瘤(tFL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、外周T細胞淋巴瘤(PTCL)、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)、邊緣區淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織(MALT)或瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(WM)。在一些實施例中，淋巴瘤係PTCL、FL、CLL或SLL。在一些實施例中，患者具有FAT4、CCND3、MYOM2、ZMYM3、KMT2D、TCF3、ARID1A及/或AXIN1中之一或多種突變。在一些實施例中，患者具有ZMYM3、KMT2D及FAT4中之一或多種突變。

【0094】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要且具有(或已知具有) FAT4、CCND3、MYOM2、ZMYM3、NOTCH1、KMT2D、

TCF3、ARID1A、AXIN1、SYK、JAK1、JAK3及/或TYK2中之一或多
種突變之人類患者中的濾泡性淋巴瘤之方法，其包含向該患者投與有效量
之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶合物。

【0095】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要且具有(或已知
具 有) FAT4、CCND3、MYOM2、ZMYM3、KMT2D、TCF3、
ARID1A、AXIN1、SYK、JAK1、JAK3及/或TYK2中之一或多種突變之
人類患者中的濾泡性淋巴瘤之方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替
尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶合物。

【0096】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要且具有(或已知
具 有) ZMYM3、KMT2D、FAT4、SYK、JAK1、JAK3及/或TYK2中 之
一或多種突變之人類患者中的濾泡性淋巴瘤之方法，其包含向該患者投與
有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶合物。

【0097】 在一些實施例中，該患者進一步具有BCL2及/或BCL6中
之一或多種突變。

【0098】 在一些實施例中，濾泡性淋巴瘤係復發性或難治性濾泡性
淋巴瘤。在一些實施例中，濾泡性淋巴瘤係轉化型濾泡性淋巴瘤。在一些
實施例中，濾泡性淋巴瘤係復發性或難治性轉化型濾泡性淋巴瘤。

【0099】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要且具有(或已知
具有)以下各者中之一或多種突變之人類患者中的淋巴瘤之方法：
NOTCH1、SETD2、SIGLEC10、SPEN、PCLO、TET2 (例 如
TET2^{M66L})、MK167、FAT3、KRAS、REL (例 如REL^{I354T})、HIST1H1E
(例如HIST1H1E^{A47V})、KMT2C、KMT2D及/或SF3B1，該方法包含向該
患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合

物。在一些實施例中，淋巴瘤係B細胞淋巴瘤。在一些實施例中，淋巴瘤係T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，淋巴瘤係霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，淋巴瘤係非霍奇金氏淋巴瘤。在某些實施例中，淋巴瘤係慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、轉化型濾泡性淋巴瘤(tFL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、外周T細胞淋巴瘤(PTCL)、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)、邊緣區淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織(MALT)或瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(WM)。在一些實施例中，淋巴瘤係PTCL、FL、CLL或SLL。在一些實施例中，患者具有TET2 (例如TET2^{M66L})、MK167、FAT3、HIST1H1E (例如HIST1H1E^{A47V})、KMT2C、KMT2D及/或SF3B1中之一或多種突變。在一些實施例中，該患者具有以下各者中之一或多種突變：SYK、JAK1、JAK2、JAK3、TYK2、TP53、STAT (例如STAT6^{S86A})、A20 (例如A20^{Q150R})及/或ATM。

【0100】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要且具有(或已知具有)以下各者中之一或多種突變之人類患者中的慢性淋巴球性白血病(CLL)或小淋巴球性淋巴瘤(SLL)之方法：NOTCH1、SETD2、SIGLEC10、SPEN、PCLO、TET2 (例如TET2^{M66L})、MK167、FAT3、KRAS、REL (例如REL^{I354T})、HIST1H1E (例如HIST1H1E^{A47V})、KMT2C、KMT2D及/或SF3B1，該方法包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【0101】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要且具有(或已知具有)以下各者中之一或多種突變之人類患者中的慢性淋巴球性白血病(CLL)或小淋巴球性淋巴瘤(SLL)之方法：SETD2、SIGLEC10、SPEN、

PCLO、TET2 (例如TET2^{M66L})、MK167、FAT3、KRAS、REL (例如REL^{I354T})、HIST1H1E (例如HIST1H1E^{A47V})、KMT2C、KMT2D及/或SF3B1，該方法包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【0102】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要且具有(或已知具有)以下各者中之一或多種突變之人類患者中的慢性淋巴球性白血病(CLL)或小淋巴球性淋巴瘤(SLL)之方法：TET2 (TET2^{M66L})、MK167、FAT3、HIST1H1E (例如HIST1H1E^{A47V})、KMT2C、KMT2D及/或SF3B1，該方法包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【0103】 在一些實施例中，該患者進一步具有以下各者中之一或多種突變：SYK、JAK1、JAK2、JAK3、TYK2、TP53、STAT (例如STAT6^{S86A})、A20 (例如A20^{Q150R})及/或ATM。

【0104】 在一些實施例中，該患者不具有EP300、TP53及/或BTK之突變。在一些實施例中，該患者不具有EP300^{S697R}、EP300^{C1247F}、TP53^{N285K}、TP53^{R273C}及/或BTK^{C481S}。

【0105】 在一些實施例中，CLL或SLL係復發性或難治性CLL或SLL。

【0106】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之人類患者中之淋巴瘤(如本文所述)的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物及有效量之Mcl-1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【0107】 在一些實施例中，Mcl-1抑制劑係S63845、MIK665、

483-LM、AZD5991、AMG 176或描述於以下中之化合物：Structure-Guided Design of a Series of MCL-1 Inhibitors with High Affinity and Selectivity, Bruncko等人, J. Med. Chem., 2015, 58 (5):2180-2194, Small Molecule Mcl-1 Inhibitors for the Treatment of Cancer, Belmar等人, Pharmacol. Ther., 2015, 145:76-84, 或Small-Molecule Inhibitors of the Mcl-1 Oncoprotein, Chen等人, Austin J. Anal. Pharm. Chem., 2014, 1(3), 其以全文引用之方式併入本文中。

【0108】 在一些實施例中，Mcl-1抑制劑之有效量在約0.01與200 mg/kg之間。在一些實施例中，可投與約0.01及150 mg/kg。在其他實施例中，可投與介於0.05與100 mg/kg之間的劑量。每日劑量描述為每日投與之Mcl-1抑制劑之總量。Mcl-1抑制劑之每日劑量可在約0.1毫克與2,000毫克/天之間、在約1至2,000毫克/天之間、在約1至1,000毫克/天之間、在約1至500毫克/天之間、在約10至150毫克/天之間、在約1至100毫克/天之間、在約1至50毫克/天之間、在約5至100毫克/天之間、在約10至125毫克/天之間、在約10至100毫克/天之間或在約5至200毫克/天之間。Mcl-1抑制劑之每日劑量可全部一次性(一天一次)或在一天內以若干次，諸如兩次、三次、四次、五次或更多次投與。

【0109】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之人類患者中之淋巴瘤(如本文所述)的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物及有效量之利妥昔單抗(例如RITUXAN®、MABTHERA®、ZYTUX®)。

【0110】 在一些實施例中，淋巴瘤係復發性或難治性淋巴瘤。在一些實施例中，淋巴瘤係B細胞淋巴瘤。在一些實施例中，B細胞淋巴瘤係

霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，B細胞淋巴瘤係非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，淋巴瘤係濾泡性淋巴瘤。在一些實施例中，淋巴瘤係B細胞慢性淋巴球性白血病(B-CLL) (亦稱為慢性淋巴性白血病(CLL))。在一些實施例中，B細胞淋巴瘤係小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)。在一些實施例中，淋巴瘤係彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL或DLBL)。在一些實施例中，淋巴瘤係選自由以下組成之群：非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、轉化型濾泡性淋巴瘤(tFL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)及套細胞淋巴瘤(MCL)。

【0111】 在一些實施例中，淋巴瘤係濾泡性淋巴瘤。在一些實施例中，淋巴瘤係PTCL。在一些實施例中，共同投與利妥昔單抗以控制患有PTCL之人類患者中之病毒感染。

【0112】 在一些實施例中，利妥昔單抗之有效量在約0.01與200 mg/kg之間。在一些實施例中，可投與約0.01及150 mg/kg之利妥昔單抗。在其他實施例中，可投與在0.05與100 mg/kg利妥昔單抗之間的劑量。劑量描述為每一時段投與之利妥昔單抗之總量。利妥昔單抗之劑量可在約0.1 mg與2,000 mg/時段之間、在約1至2,000 mg/時段之間、在約1至1,000 mg/時段之間、在約1至500 mg/時段之間、在約10至150 mg/時段之間、在約1至100 mg/時段之間、在約1至50 mg/時段之間、在約5至100 mg/時段之間、在約10至125 mg/時段之間、在約10至100 mg/時段之間或在約5至200 mg/時段之間。利妥昔單抗之劑量可在時段內全部一次性(每時段一次)或以若干次，諸如兩次、三次、四次、五次或更多次投與。在一些實施例中，時段為，或為約每日、每兩天、每三天、每四天、每五

天、每六天、每週、每兩週、每三週、每四週、每月一次、每兩個月、每三個月、每四個月、每五個月、每六個月、每七個月、每八個月、每九個月、每十個月、每十一個月、每年或在其中任何兩個數值之間的數字或範圍。

【0113】

劑量

可使用用於投與賽度替尼之多種方案。舉例而言，可以單次日劑量或以多劑量每日方案投與賽度替尼。在一些實施例中，賽度替尼經一日一次、兩次、三次或四次投與。在一些實施例中，賽度替尼經每日一次或每天兩次投與。在一些實施例中，賽度替尼經口投與。

【0114】 本文所描述之賽度替尼之特定量係指賽度替尼游離鹼，亦即式I化合物之量。然而，應理解，賽度替尼之醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物或其混合物可呈提供陳述量之賽度替尼之量投與。賽度替尼之醫藥學上可接受之鹽的實例包括來源於無機酸或有機酸之彼等，諸如賽度替尼乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、雙鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘化物、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲烷磺酸鹽、雙-甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、萘二硫酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基-丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、氫鹵化物(例如氫氯酸鹽及氫溴酸鹽)、硫酸鹽、磷

酸鹽、硝酸鹽、氨基磺酸鹽、丙二酸鹽、水楊酸鹽、亞甲基-雙-b-羥基萘甲酸鹽、龍膽酸鹽、羥乙基磺酸鹽、二-對甲苯甲醯基酒石酸鹽、乙烷磺酸鹽、環己基氨基磺酸鹽、奎尼酸鹽及類似物。

【0115】 賽度替尼或其鹽可呈非溶劑合物型式以及溶合型式(包括水合型式)或與另一種化合物之共結晶體型式投與。「水合物」係指藉由組合水分子與溶質之分子或離子形成的複合物。「溶劑合物」係指藉由組合溶劑分子與溶質之分子或離子形成的複合物。溶劑可為有機化合物、無機化合物或兩者之混合物。溶劑合物意欲包括水合物、半水合物、通道水合物等。溶劑之一些實例包括但不限於甲醇、*N,N*-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲亞砷及水。

【0116】 在一些實施例中，賽度替尼以鹽酸鹽型式(賽度替尼鹽酸鹽)投與。在一些實施例中，賽度替尼鹽酸鹽呈結晶型式。在一些實施例中，賽度替尼鹽酸鹽呈以下結晶型式：其特徵在於包含在 8.7 、 15.9 及 $20.0^\circ 2\theta$ ，各自 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-K α 輻射所測定(賽度替尼鹽酸鹽型式I)。在一些實施例中，賽度替尼鹽酸鹽型式I之特徵進一步在於在 11.5 、 22.5 及 $25.5^\circ 2\theta$ ，各自 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之一或多個峰。在一些實施例中，賽度替尼鹽酸鹽型式I之特徵進一步在於包含在約 288°C 下起始之吸熱的差示掃描熱量測定曲線。

【0117】 已發現，賽度替尼之穩態血漿最低濃度(SSC_{min})對於實現較佳功效係重要的。發現給定劑量，諸如本文所描述之劑量在不同患者中產生不同SSC_{min}，且亦發現在不同疾病中實現較佳功效所需之SSC_{min}不同。因此，在個體患者中實現足夠但不過量之SSC_{min}之針對特定疾病調適之個人化劑量將在最小副作用下使反應最大化。

【0118】 在一些實施例中，治療有效量為每日至少約5 mg賽度替尼。在一些實施例中，治療有效量為每日至少約10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg或100 mg賽度替尼。在一些實施例中，治療有效量為每次劑量至少約10、20、30、40或50 mg賽度替尼。在一些實施例中，治療有效量為每次劑量至少約15 mg、20 mg、25 mg、30 mg或35 mg賽度替尼且經每日兩次投與。

【0119】 在一些實施例中，治療有效量為每日不超過約100 mg、95 mg、90 mg、85 mg、80 mg或75 mg賽度替尼。在一些實施例中，治療有效量為每劑量不超過約90 mg、80 mg、70 mg、60 mg、55 mg或50 mg賽度替尼。在一些實施例中，治療有效量為每次劑量不超過45 mg、40 mg、35 mg或30 mg賽度替尼且經每日兩次投與。

【0120】 在一些實施例中，治療有效量為每日約10 mg至200 mg、約10 mg至150 mg、約25 mg至150 mg、約25至120 mg、30 mg至110 mg、約50至120 mg、約30至80 mg、50 mg至80 mg、約40至50 mg或約80至100 mg賽度替尼。

【0121】 在一些實施例中，賽度替尼之每日劑量為約30 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg或150 mg。

【0122】 在一些實施例中，約30 mg至約80 mg賽度替尼經一天一次投與。在一些實施例中，有效量為約40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg或70 mg每日一次投與之賽度替尼。

【0123】 在一些實施例中，有效量為每日兩次投與之每次劑量約15 mg至約65 mg、約25 mg至約50 mg、約25 mg至約40 mg、約30 mg至約40 mg或約40 mg至約50 mg賽度替尼。在一些實施例中，每日兩次投與約25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg或60 mg賽度替尼。在一些實施例中，每日兩次投與約45 mg賽度替尼。在一些實施例中，每日兩次投與約35 mg賽度替尼。

【0124】 在一些實施例中，賽度替尼之有效量為每日約10 mg至約45 mg。在一些實施例中，賽度替尼之有效量為每日兩次約15 mg至約30 mg。在一些實施例中，賽度替尼之有效量為每日兩次約15 mg、20 mg、25 mg或30 mg。

【0125】 在一些實施例中，賽度替尼經投與、經投與約、經投與至少，或經投與至多5次、6次、7次、8次、9次、10次、20次、30次、40次、50次、60次、70次、80次、90次、100次，或在其中任何兩個數值之間的數字或範圍。

【0126】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之人類患者中之濾泡性淋巴瘤或非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物以在該患者中獲得且維持在約0.05 μ M至約3 μ M之間的穩態最低血漿賽度替尼濃度。在一些實施例中，該方法在受治療患者中至少實現部分反應。

【0127】 在一些實施例中，濾泡性淋巴瘤係復發性或難治性濾泡性淋巴瘤。在一些實施例中，濾泡性淋巴瘤係轉化型濾泡性淋巴瘤。在一些實施例中，濾泡性淋巴瘤係復發性或難治性轉化型濾泡性淋巴瘤。在一些實施例中，向FL患者投與賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體

或溶劑合物，歷時至少30週、或至少40週、或至少50週。

【0128】 在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之人類患者中之邊緣區淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、慢性淋巴球性白血病或小淋巴球性淋巴瘤的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物以在該患者中獲得且維持在約0.05 μM 至約3 μM 之間的穩態最低血漿賽度替尼濃度。在一些實施例中，該方法在受治療患者中至少實現部分反應。在一些實施例中，邊緣區淋巴瘤係復發性或難治性邊緣區淋巴瘤。在一些實施例中，瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症係復發性或難治性瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症。在一些實施例中，慢性淋巴球性白血病或小淋巴球性淋巴瘤係復發性或難治性慢性淋巴球性白血病或小淋巴球性淋巴瘤。

【0129】 在一些實施例中，穩態最低血漿賽度替尼濃度在人類患者中實現及維持約0.7 μM 至約3 μM 。在一些實施例中，穩態最低血漿賽度替尼濃度在人類患者中實現及維持約0.05 μM 至約0.5 μM 。在一些實施例中，在人類患者中實現之穩態最低血漿賽度替尼濃度為約、至多為、或至少為0.001 μM 、0.002 μM 、0.003 μM 、0.004 μM 、0.005 μM 、0.006 μM 、0.007 μM 、0.008 μM 、0.009 μM 、0.01 μM 、0.02 μM 、0.03 μM 、0.04 μM 、0.05 μM 、0.06 μM 、0.07 μM 、0.08 μM 、0.09 μM 、0.1 μM 、0.1 μM 、0.2 μM 、0.3 μM 、0.4 μM 、0.5 μM 、0.6 μM 、0.7 μM 、0.8 μM 、0.9 μM 、1.0 μM 、1.1 μM 、1.2 μM 、1.3 μM 、1.4 μM 、1.5 μM 、1.6 μM 、1.7 μM 、1.8 μM 、1.9 μM 、2.0 μM 、2.1 μM 、2.2 μM 、2.3 μM 、2.4 μM 、2.5 μM 、2.6 μM 、2.7 μM 、2.8 μM 、2.9 μM 、3.0 μM 、3.1 μM 、3.2 μM 、3.3 μM 、3.4 μM 、3.5 μM 、3.6 μM 、

3.7 μM 、3.8 μM 、3.9 μM 、4.0 μM 、4.1 μM 、4.2 μM 、4.3 μM 、4.4 μM 、4.5 μM 、4.6 μM 、4.7 μM 、4.8 μM 、4.9 μM 、5.0 μM ，或其中任何兩個數值之間的數字或範圍。

【0130】 在一些實施例中，該方法在受治療患者中至少實現30%結節減少。在一些實施例中，該方法在受治療患者中至少實現40%結節減少。在一些實施例中，該方法在受治療患者中至少實現50%結節減少。

【0131】 穩態最低血漿賽度替尼濃度可藉由本文所述或此項技術中已知之方法測定。在一些實施例中，在持續一天、兩天、三天或一週向患者投與賽度替尼之後測定患者之穩態最低血漿賽度替尼濃度。在一些實施例中，調節向患者投與之劑量使得穩態最低血漿賽度替尼濃度在所需範圍內。

【0132】

患者

在本文所述之方法之一些實施例中，患者具有對藥物之抗性，該藥物並非賽度替尼。此等藥物之非限制性實例係抗CD20抗體、BCL-2抑制劑、BTK抑制劑、P13K δ 抑制劑、利妥昔單抗、基於鉑之藥物、抗代謝產物、依魯替尼 (ibrutinib)、艾代拉里斯 (idelalisib)、氟達拉賓 (fludarabine) (氟達拉賓磷酸鹽，FLUDARA®)、蔥環黴素、BCR路徑抑制劑、ABT-199 (維奈托克)或另一種用於治療血液癌之化學治療劑。化學治療劑之其他非限制性實例包括烷基化劑、細胞骨架瓦解劑、埃博黴素、組蛋白脫乙酰基酶抑制劑、拓樸異構酶(topoisomerase)I之抑制劑、拓樸異構酶II之抑制劑、核苷酸類似物及前驅體類似物、抗生素、基於鉑之試劑、類視黃素、長春花屬生物鹼或其組合。

【0133】 在本文所述之方法之一些實施例中，患者具有對以下各者之抗性：抗CD20抗體、BCL-2抑制劑、BTK抑制劑、P13K δ 抑制劑、基於鉑之藥物、抗代謝產物、蔥環黴素、BCR路徑抑制劑或用於治療血液癌之另一種化學治療劑。在一些實施例中，患者具有對選自由以下組成之群之藥物的抗性：依魯替尼、艾代拉里斯、托法替尼(tofacitinib)、氟達拉賓(氟達拉賓磷酸鹽，FLUDARA®)或ABT-199 (維奈托克)。在一些實施例中，患者具有對依魯替尼之抗性。

【0134】 在一些實施例中，先前已對患者投與用於治療血液癌症之藥物。該藥物之非限制性實例包括烷化劑、抗CD20抗體、BCL-2抑制劑、BTK抑制劑、P13K δ 抑制劑、利妥昔單抗、基於鉑之藥物、抗代謝產物、依魯替尼、艾代拉里斯(rituximab)、氟達拉賓 (氟達拉賓磷酸鹽，FLUDARA®)、蔥環黴素、BCR路徑抑制劑、ABT-199 (維奈托克)或用於治療血液癌之其他試劑。

【0135】 化學治療劑之其他非限制性實例包括細胞骨架瓦解劑、埃博黴素、組蛋白脫乙酰基酶抑制劑、拓撲異構酶I之抑制劑、拓撲異構酶II之抑制劑、核苷酸類似物及前驅體類似物、抗生素、基於鉑之試劑、類視黃素、長春花屬生物鹼或其組合。

【0136】 在一些實施例中，患者經投與選自由以下組成之群的藥物：烷化劑、抗CD20抗體、BCL-2抑制劑、BTK抑制劑、P13K δ 抑制劑、基於鉑之藥物、抗代謝產物、蔥環黴素、BCR路徑抑制劑及用於治療血液癌之其他藥劑。在一些實施例中，藥物係利妥昔單抗、依魯替尼、艾代拉里斯、托法替尼、氟達拉賓(氟達拉賓磷酸鹽，FLUDARA®)或ABT-199 (維奈托克)。在一些實施例中，藥物係R-CHOP (利妥昔單抗；環磷

醯胺；鹽酸阿黴素；(長春新鹼)；強的松)。在一些實施例中，藥物係R-CVP (利妥昔單抗；環磷醯胺；長春新鹼；強的松)。在一些實施例中，藥物係貝伐單抗(bevacizumab)。在一些實施例中，藥物係氟達拉賓與利妥昔單抗之組合、苯達莫司汀與利妥昔單抗之組合，或貝伐單抗與利妥昔單抗之組合。

【0137】 在某些實施例中，患者係60歲或更大且在一線癌症療法之後復發。在某些實施例中，患者係18歲或更大且在第二線癌症療法之後係復發性或難治性的。在某些實施例中，患者係60歲或更大且對一線癌症療法為原發性難治的。在某些實施例中，患者係70歲或更大且先前未經治療。在某些實施例中，患者係70歲或更大且不夠資格接受癌症療法及/或不太可能受益於癌症療法。

【0138】

組合治療

在一個實施例中，治療方法可進一步包括投與有效量之另一種藥劑，諸如適用於治療癌症之化學治療劑。在一些實施例中，賽度替尼與有效量之另一種藥劑或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物共同投與(同時或依序)。在一些實施例中，另一種藥劑係化學治療劑。在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑係Mcl-1抑制劑。在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑係利妥昔單抗。在一些實施例中，同時或依序使藥劑與賽度替尼共同投與。

【0139】 本發明之化合物可與用於治療疾病(諸如癌症)之一或多種其他酶/蛋白質/受體抑制劑組合使用。癌症之實例包括實體腫瘤及液體腫瘤，諸如血癌。舉例而言，本發明之化合物可與用於治療癌症之以下激酶

之一或多種抑制劑組合：Akt1、Akt2、Akt3、TGF β R、PKA、PKG、PKC、CaM激酶、磷酸酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK及B-Raf。

【0140】 在一些實施例中，本發明之化合物可與用於治療癌症之以下抑制劑中之一或多者組合。可與本發明之化合物組合以用於治療癌症之抑制劑之非限制性實例包括FGFR抑制劑(FGFR1、FGFR2、FGFR3或FGFR4，例如如AZD4547、BAY1187982、ARQ087、BGJ398、BIBF1120、TK1258、魯西坦布(lucitanib)、多韋替尼(dovitinib)、TAS-120、JNJ-42756493、Debio1347、INCB54828、INCB62079及INCB63904)、JAK抑制劑(JAK1及/或JAK2，例如盧佐替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)或INCB39110)、IDO抑制劑(例如艾帕斯塔(epacadostat)及NLG919)、LSD1抑制劑(例如GSK2979552、INCB59872及INCB60003)、TDO抑制劑、PI3K- δ 抑制劑(例如INCB50797及INCB50465)、PI3K- γ 抑制劑(諸如PI3K- γ 選擇性抑制劑)、CSF1R抑制劑(例如PLX3397及LY3022855)、TAM受體酪胺酸激酶(Tyro-3、Axl及Mer)、血管生成抑制劑、白介素受體抑制劑、溴及額外末端家族成員抑制劑(例如溴結構域抑制劑或BET抑制劑，諸如OTX015、CPI-0610、INCB54329及INCB57643)以及腺苷受體拮抗劑或其組合。HDAC

之抑制劑，諸如帕比諾他(panobinostat)及伏立諾他(vorinostat)。c-Met之抑制劑，諸如奧妥珠單抗(onartumzumab)、替伐尼布(tivantnib)及INC-280。BTK之抑制劑，諸如依魯替尼。mTOR之抑制劑，諸如雷帕黴素(rapamycin)、西羅莫司(sirolimus)、坦羅莫司(temsirolimus)及依維莫司(everolimus)。Raf之抑制劑，諸如維羅非尼(vemurafenib)及達拉非尼(dabrafenib)。MEK之抑制劑，諸如曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)及GDC-0973。Hsp90 (例如坦螺旋黴素(tanespimrcin))、週期素依賴性激酶(例如帕泊昔布(palbociclib))、PARP (例如奧拉帕尼(olaparib))及Pim激酶(LGH447、INCB053914及SGI-1776)之抑制劑亦可與本發明之化合物組合。

【0141】 本發明之化合物可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合使用。例示性免疫檢查點抑制劑包括對諸如以下之免疫檢查點分子的抑制劑：CD20、CD27、CD28、CD39、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精胺酸酶、CD137 (亦稱為4-1BB)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、PD-1、PD-L1及PD-L2。在一些實施例中，免疫檢查點分子係選自CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR及CD137之刺激性檢查點分子。在一些實施例中，免疫檢查點分子係選自A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3及VISTA之抑制性檢查點分子。在一些實施例中，本文所提供之化合物可與一或多種選自以下之試劑組合使用：KIR抑制劑、TIGIT抑制劑、LAIR1抑制劑、CD160抑制劑、2B4抑制劑及TGFR β 抑制劑。

【0142】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係抗PD1抗

體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體。

【0143】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係PD-1之抑制劑，例如抗PD-1單株抗體。在一些實施例中，抗PD-1單株抗體係納武單抗(nivolumab)、派立珠單抗(pembrolizumab) (亦稱為MK-3475)、皮立珠單抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001或AMP-224。在一些實施例中，抗PD-1單株抗體為納武單抗或派立珠單抗。在一些實施例中，抗PD-1抗體為派立珠單抗。在一些實施例中，抗PD-1抗體係SHR-1210。

【0144】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係PD-L1之抑制劑，例如抗PD-L1單株抗體。在一些實施例中，抗PD-L1單株抗體係BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (亦稱為RG7446)或MSB0010718C。在一些實施例中，抗PD-L1單株抗體係MPDL3280A或MEDI4736。

【0145】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係CTLA-4之抑制劑，例如抗CTLA-4抗體。在一些實施例中，抗CTLA-4抗體係伊派利單抗(ipilimumab)。

【0146】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係CSF1R之抑制劑，例如抗CSF1R抗體。在一些實施例中，抗CSF1R抗體係IMC-CS4或RG7155。

【0147】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係LAG3之抑制劑，例如抗LAG3抗體。在一些實施例中，抗LAG3抗體係BMS-986016、LAG525、IMP321或GSK2831781。

【0148】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係GITR之抑制劑，例如抗GITR抗體。在一些實施例中，抗GITR抗體係TRX518、

MK-4166、MK1248、BMS-986156、MEDI1873或GWN323。

【0149】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係OX40之抑制劑，例如抗OX40抗體或OX40L融合蛋白。在一些實施例中，抗OX40抗體係MEDI0562、MEDI6469、MOXR0916、PF-04518600或GSK3174998。在一些實施例中，OX40L融合蛋白係MEDI6383。

【0150】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係TIM3之抑制劑，例如抗TIM3抗體。在一些實施例中，抗TIM3抗體係MBG-453。

【0151】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係CD20之抑制劑，例如抗CD20抗體。在一些實施例中，抗CD20抗體係奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)或利妥昔單抗。

【0152】 在一些實施例中，本發明之化合物可與一或多種新陳代謝酶抑制劑組合使用。在一些實施例中，新陳代謝酶抑制劑係IDO1、TDO或精胺酸酶之抑制劑。IDO1抑制劑之實例包括依帕斯塔特(epacadostat)及NGL919。精胺酸酶抑制劑之實例係CB-1158。

【0153】 本發明之化合物可與雙特異性抗體組合使用。在一些實施例中，雙特異性抗體之其中一個結構域靶向PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3或TGFβ受體。

【0154】 本發明之化合物可與用於治療諸如癌症之疾病之一或多種藥劑組合使用。在一些實施例中，藥劑係烷化劑、蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節劑。烷化劑之實例包括苯達莫司汀、氮芥、伸乙基亞胺衍生物、磺酸烷基酯、亞硝基脲及三氮烯、尿嘧啶氮芥、氮芥、環磷醯胺(Cytosan.TM.)、異環磷醯胺、美法侖、氮芥苯丁酸、哌泊溴烷、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀、洛莫司汀(lomustine)、鏈脲菌、達卡巴嗪及替莫唑胺(temozolomide)。在一些實

施例中，蛋白酶體抑制劑為卡非佐米(carfilzomib)。在一些實施例中，皮質類固醇為地塞米松(dexamethasone)(DEX)。在一些實施例中，免疫調節劑係來那度胺(LEN)或泊利度胺(pomalidomide)(POM)。

【0155】 本發明之化合物可進一步與治療癌症之其他方法組合使用，該等治療癌症之其他方法例如藉由化學療法、輻射療法、靶向腫瘤之療法、輔助療法、免疫療法或手術。免疫療法之實例包括細胞介素治療(例如干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207免疫療法、癌症疫苗、單株抗體、授受性T細胞轉移、溶瘤病毒療法及免疫調節小分子，包括沙立度胺或JAK1/2抑制劑及類似物。化合物可與一或多種抗癌藥，諸如化學治療劑組合投與。實例化學治療劑包括以下中之任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、阿法替尼(afatinib)、阿柏西普(aflibercept)、阿地白介素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、亞利崔托寧(alitretinoin)、別嘌吟醇、六甲蜜胺、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿西替尼(axitinib)、阿紮胞苷(azacitidine)、貝伐單抗、貝瑟羅汀(bexarotene)、巴瑞替尼(baricitinib)、比卡魯胺(bicalutamide)、博萊黴素、硼替佐米(bortezomib)、硼替佐米(bortezomib)、布立尼布(brivanib)、布帕昔布(buparlisib)、靜脈內白消安、口服白消安、卡普甞酮(calusterone)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西地尼布(cediranib)、西妥昔單抗(cetuximab)、氯芥苯丁酸、順鉑、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、克卓替尼(crizotinib)、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪(dacarbazine)、達可替尼(dacomitinib)、更生黴素、達肝素鈉(dalteparin)、達沙替尼(dasatinib)、更生黴素、道諾比星(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼白介

素(denileukin)、地尼白介素、去氧助間型黴素、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他賽(docetaxel)、小紅莓、著洛薩芬(droloxafine)、丙酸屈他雄酮、艾庫組單抗(eculizumab)、恩雜魯胺(enzalutamide)、表葉毒素、表柔比星(epirubicin)、埃羅替尼(erlotinib)、雌莫司汀(estramustine)、磷酸依託泊苷、依託泊苷、依西美坦(exemestane)、檸檬酸芬太尼、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷、氟達拉賓、氟尿嘧啶、氟他胺、氟維司群、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、醋酸戈舍瑞林、醋酸組胺瑞林、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、艾達黴素(idarubicin)、艾代拉里斯(idelalisib)、異環磷醯胺、甲磺酸伊馬替尼、干擾素 α 2a、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼、來那度胺(lenalidomide)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸、亮丙立德乙酸酯(leuprolide acetate)、左旋咪唑、洛莫司汀(lomustine)、氮芥、乙酸甲地孕酮、美法侖、巯基嘌呤、甲胺喋呤、甲氧沙林、光神黴素、絲裂黴素C、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸諾龍、諾維本(navelbene)、萊西單抗(necitumumab)、奈拉濱(nelarabine)、來那替尼、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯胺、諾非單抗(nofetumomab)、戈舍瑞林(oserelin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕尼單抗(panitumumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、培門冬酶、派非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞(pemetrexed)二鈉、噴司他丁(pentostatin)、皮拉昔布(pilaralisib)、哌泊溴烷、普卡黴素、普納替尼(ponatinib)、潑尼松、丙卡巴肼、奎納克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、瑞戈非尼(regorafenib)、瑞洛薩芬(reloxafine)、利妥昔單抗(rituximab)、盧佐替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲菌素、舒尼替尼(sunitinib)、馬

來酸舒尼替尼(sunitinib maleate)、他莫昔芬(tamoxifen)、喃氟啉、替莫唑胺、替尼泊甙(teniposide)、鞣內酯、沙立度胺(thalidomide)、硫鳥嘌呤、噻替派(thiotepa)、拓朴替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗、維甲酸、曲普瑞林()、尿嘧啶氮芥、伐柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、伏立諾他(vorinostat)及唑來膦酸鹽。

【0156】 其他抗癌劑包括抗體療法，諸如曲妥珠單抗(赫賽汀)、共刺激分子(諸如CTLA-4)之抗體(例如伊派利單抗或曲美單抗)、4-1BB、PD-1及PD-L1之抗體，或細胞介素(IL-10、TGF- β .等)之抗體。可與本發明之化合物組合用於治療癌症或感染(諸如病毒、細菌、真菌及寄生蟲感染)之PD-1及/或PD-L1之抗體的實例包括但不限於納武單抗、派立珠單抗、MPDL3280A、MEDI-4736及SHR-1210。

【0157】 其他抗癌劑包括激酶相關細胞增生性病變之抑制劑。此等激酶包括但不限於Aurora-A、CDK1、CDK2、CDK3、CDK5、CDK7、CDK8、CDK9、艾普瑞林受體激酶、CHK1、CHK2、SRC、Yes、Fyn、Lck、Fer、Fes、Syk、Itk、Bmx、GSK3、JNK、PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PDK1、PKA、PKC、Rsk及SGK。

【0158】 其他抗癌劑亦包括阻斷免疫細胞遷移之彼等抗癌劑，諸如針對趨化細胞素受體(包括CCR2及CCR4)之拮抗劑。

【0159】 本發明之化合物可進一步與一或多種消炎劑、類固醇、免疫抑制劑或治療性抗體組合使用。

【0160】 式(I)或如本文所述之化學式中之任一者的化合物、申請專利範圍中之任一者中所列舉及本文所描述之化合物，或其鹽可與另一種免疫原性藥劑組合，該等免疫原性藥劑諸如癌細胞、經純化之腫瘤抗原(包括重組蛋白、肽及碳水化合物分子)、細胞及經編碼免疫刺激細胞介素之

基因轉染的細胞。可使用之腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑素瘤抗原之肽，諸如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MARTI及/或酪胺酸酶之肽，或經轉染以表現細胞激素GM-CSF之腫瘤細胞。

【0161】 式(I)或如本文所述之化學式中之任一者的化合物、申請專利範圍中之任一者中所列舉及本文所描述之化合物，或其鹽可與用於治療癌症之疫苗接種方案組合使用。在一些實施例中，腫瘤細胞經轉導以表現GM-CSF。在一些實施例中，腫瘤疫苗包括人類癌症中所牽涉之病毒的蛋白質，該等病毒諸如人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV及HCV)及卡堡氏疱疹肉瘤病毒(KHSV)。在一些實施例中，本發明之化合物可與腫瘤特異性抗原，諸如自腫瘤組織本身分離之熱休克蛋白組合使用。在一些實施例中，式(I)或如本文所述之化學式中之任一者的化合物、申請專利範圍中之任一者中所列舉及本文所描述之化合物，或其鹽可與樹突狀細胞免疫接種組合以活化強效抗腫瘤反應。

【0162】 本發明之化合物可與將表現Fe α 或Fe γ 受體之效應細胞靶向至腫瘤細胞的雙特異性巨環肽組合使用。本發明之化合物亦可與活化宿主免疫反應性之巨環肽組合。

【0163】 本發明之化合物可與用於治療多種造血來源腫瘤之骨髓移植組合。

【0164】 預期與本發明化合物組合使用的適合之抗病毒劑可包含核苷及核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑及其他抗病毒藥物。

【0165】 示例性適合之NRTI包括齊多夫定(zidovudine) (AZT)；地達諾新(didanosine) (ddl)；紮西他濱(zalcitabine) (ddC)；司他夫定

(stavudine) (d4T)；拉米夫定(lamivudine) (3TC)；阿巴卡韋(abacavir) (1592U89)；阿德福韋二吡呋酯(adeфовir dipivoxil) [雙(POM)-PMEA]；洛布卡韋(lobucavir) (BMS-180194)；BCH-10652；艾米特賓(emtricitabine) [(-)-FTC]； β -L-FD4 (亦稱為 β -L-D4C且命名為 β -L-2',3'-二脫氧-5-氟-胞嘧啶核苷)；DAPD ((-)- β -D-2,6-二胺-嘌呤二氧雜環戊烷)；及洛德諾新(lodenosine) (FddA)。典型的適合之NNRTI包括奈韋拉平(nevirapine)(BI-RG-587)；地拉韋啉(delaviradine) (BHAP, U-90152)；依法韋侖(efavirenz) (DMP-266)；PNU-142721；AG-1549；MKC-442 (1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘧啶-二酮)；及(+)-四環香豆素A (NSC-675451)及B。典型的適合之蛋白酶抑制劑包括沙奎那韋(saquinavir) (Ro 31-8959)；利托那韋(ritonavir) (ABT-538)；茚地那韋(indinavir) (MK-639)；奈非那韋(nelfinavir) (AG-1343)；安普那韋(amprenavir) (141W94)；拉西那韋(lasinavir) (BMS-234475)；DMP-450；BMS-2322623；ABT-378；及AG-1549。其他抗病毒劑包括羥基脲、利巴韋林(ribavirin)、IL-2、IL-12、潘它夫西地(pentafuside)及Yissum項目第11607號。

【0166】 當向患者投與超過一種醫藥劑時，其可同時、單獨、依序或以組合型式(例如針對多於兩種藥劑)投與。在一些實施例中，另一種藥劑可選自以下詳述之類別中之一者。

【0167】 多官能烷化劑，由以下各者例示：環磷醯胺(環磷氮介(cytoxan))、甲氮芥(mechlorethamine)、美法侖(melphalan) (愛克蘭(alkeran))、氯芥苯丁酸(chlorambucil) (瘤可寧(leukeran))、賽派塔(thiopeta) (噻利斯(thioplex))、白消安(busulfan) (馬利蘭(myleran))；

烷化藥物，由以下各者例示：丙卡巴肼(甲基苄肼)、達卡巴嗪(dtic)、六甲蜜胺(hexalen)、苯丁酸氮芥、順鉑(普拉迪諾(platinol))、卡鉑、異環磷醯胺、奧沙利鉑；

抗代謝物，由以下各者例示：甲胺喋呤(MTX)、6-硫代喋呤(巯基喋呤[6-mp]、硫鳥喋呤[6-TG])、巯基喋呤(喋呤托)、硫鳥喋呤、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)、克拉屈濱：(leustatin)、噴司他丁、氟脲嘧啶(5-Fu)、阿糖胞苷(ara-C)、阿紫胞苷；

植物鹼、萜類及拓樸異構酶抑制劑，由以下各者例示：長春鹼(velban)、長春新鹼(安可平(oncovin))、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)、足葉草毒素(依託泊苷(VP-16)及替尼泊甙(VM-26))、喜樹鹼(拓朴替康及伊立替康)、紫杉烷諸如太平洋紫杉醇(紫杉醇)及多西他賽(克癌易)；

抗生素，由以下各者例示：小紅莓(阿德力黴素、rubex、多希)、道諾比星、艾達黴素、更生黴素(dactinomycin/cosmegen)、普卡黴素(光神黴素)、絲裂黴素:(突變黴素)、博萊黴素(博萊杉)；

激素藥劑，由以下各者例示：雌激素及雄激素抑制劑(他莫昔芬及氟他胺)、促性腺激素釋放激素促效劑(亮丙立德(leuprolide)及戈舍瑞林(諾雷德))、芳香酶抑制劑(胺魯米特及阿那曲唑(阿麗米克斯))；

其他抗癌藥物，由以下各者例示：安吡啶、天冬醯胺酶(E1-spar)、經基脲、米托蒽醌(諾肖林)、米托坦(lysodren)、視黃酸衍生物、骨髓生長因子(沙格司亭(sargramostim)及非格司亭(filgrastim))、氨磷汀；

破壞葉酸代謝之藥劑，例如培美曲塞；

DNA低甲基化劑，例如阿紫胞苷、地西他濱；

聚(二磷酸腺苷[ADP]-核糖)聚合酶(PARP)路徑抑制劑，諸如依尼帕瑞、奧拉帕尼、維利帕尼；

PI3K/Akt/mTOR路徑抑制劑，例如依維莫司；

組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑，例如伏立諾他、恩替諾特(SNDX-275)、莫塞諾他(MGCD0103)、帕比諾他(LBH589)、羅米地辛、丙戊酸；

週期素依賴性激酶(CDK)抑制劑，例如夫拉平度、奧羅莫星(olomoucine)、羅斯維汀(roscovitine)、肯帕羅酮(kenpaullone)、AG-024322(Pfizer)、海洋活性生物鹼(fascaplysin)、利弗定(ryuvidine)、嘌呤泛醇A(purvalanol A)、NU2058、BML-259、SU 9516、PD-0332991、P276-00；

熱休克蛋白(HSP90)抑制劑，例如格爾德黴素、坦螺旋黴素、阿螺旋黴素、根赤殼菌素、魚藤素、BIIB021；

小鼠雙微體2 (MDM2)抑制劑，例如cis-咪唑啉、苯并二氮呋二酮、螺-羧吡啶、異喹啉酮、噻吩、5-脫氮黃素、色胺；

退行性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑，例如胺基吡啶、二胺基嘧啶、吡啶異喹啉、吡咯并吡啶、吡啶并吡啶、吡咯并嘧啶、二苯胺基嘧啶；

聚[ADPribose]聚合酶(PARP)抑制劑，由以下各者說明：苯甲醯胺、酞嗪酮、三環吡啶、苯并咪唑、吡啶、吡咯并吡啶、酞嗪酮或異吡啶啉酮；

基於鉑之藥物、抗代謝產物、BCL-2抑制劑、BTK抑制劑、P13K δ 抑制劑、抗CD20抗體，諸如利妥昔單抗、奧濱尤妥珠單抗、替伊莫單抗、托西莫單抗或維托珠單抗，或其組合；或

ABT-199 (維奈托克)、利妥昔單抗(RITUXAN®、MABTHERA®、ZYTUX®)、依魯替尼(IMBRUVICA®)、艾代拉里斯(ZYDELIG®)、托法替尼或其組合。

【0168】 在一些實施例中，其他化學治療劑係p90RSK抑制劑，諸如Cohen等 人，「A clickable inhibitor reveals context-dependent autoactivation of p90 RSK,」 Nat Chem Biol. 2007年3月; 3(3): 156-160 及美國專利第7605241號中所描述之彼等。在一個態樣中，p90RSK抑制劑係以下中之一或多者：地塞米松、美法侖、小紅莓、硼替佐米、來那度胺、潑尼松、卡莫司汀、依託泊苷、順鉑、長春新鹼、環磷醯胺、BI-D1870及沙立度胺。

【0169】 在一些實施例中，賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物可與質子泵抑制劑(諸如埃索美拉唑、奧美拉唑、蘭索拉唑、雷貝拉唑、右蘭索拉唑)或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。

【0170】 與本文所描述之賽度替尼共同投與之藥劑的特定量係指以游離鹼型式共同投與之藥劑之量。然而，應理解，與賽度替尼共同投與之藥劑的醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物或其混合物可呈提供陳述量之共同投與藥劑之量投與。與賽度替尼共同投與之藥劑的醫藥學上可接受之鹽的實例包括來源於無機酸或有機酸之彼等，諸如乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、雙鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘化物、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲烷磺酸鹽、雙-甲烷磺酸

鹽、2-萘磺酸鹽、萘二磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基-丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、氫鹵化物(例如氫氯酸鹽及氫溴酸鹽)、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、氨基磺酸鹽、丙二酸鹽、水楊酸鹽、亞甲基-雙-b-羥基萘甲酸鹽、龍膽酸鹽、羥乙基磺酸鹽、二-對甲苯甲醯基酒石酸鹽、乙烷磺酸鹽、環己基氨基磺酸鹽、奎尼酸鹽及類似物。

【0171】 共同投與之藥劑或其鹽可呈非溶劑合物型式以及溶合型式(包括水合型式)或與另一種化合物之共結晶體型式投與。「水合物」係指藉由組合水分子與溶質之分子或離子形成的複合物。「溶劑合物」係指藉由組合溶劑分子與溶質之分子或離子形成的複合物。溶劑可為有機化合物、無機化合物或兩者之混合物。溶劑合物意欲包括水合物、半水合物、通道水合物等。溶劑之一些實例包括但不限於甲醇、*N,N*-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲亞碸及水。

【0172】 在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑(例如利妥昔單抗)之有效量為至少約5毫克/天。在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量為至少約10毫克/天、15毫克/天、20毫克/天、25毫克/天、30毫克/天、35毫克/天、40毫克/天、45毫克/天、50毫克/天、55毫克/天、60毫克/天、65毫克/天、70毫克/天、75毫克/天、80毫克/天、85毫克/天、90毫克/天、95毫克/天或100毫克/天。在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量為至少約10、20、30、40或50毫克/劑量。在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量為至少約15毫克/劑量、20毫克/劑量、25毫克/劑量、30毫克/劑量或35毫克/劑量且經每日兩

次投與。

【0173】 在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量為每日不超過約100 mg、95 mg、90 mg、85 mg、80 mg或75 mg。在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量為每劑量不超過約90 mg、80 mg、70 mg、60 mg、55 mg或50 mg。在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量為每劑量不超過45 mg、40 mg、35 mg或30 mg且經每日兩次投與。

【0174】 在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量為每天約10 mg至200 mg、約10 mg至150 mg、約25 mg至150 mg、約25至120 mg、30 mg至110 mg、約50至120 mg、約30至80 mg、50 mg至80 mg、約40至50 mg或約80至100 mg。

【0175】 在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量為約30 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg或150 mg。

【0176】 在一些實施例中，一天一次與賽度替尼共同投與約30 mg至約80 mg藥劑。在一些實施例中，有效量為每日一次約40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg或70 mg與賽度替尼共同投與之藥劑。

【0177】 在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量為每日兩次投與之每次劑量約15 mg至約65 mg、約25 mg至約50 mg、約25 mg至約40 mg、約30 mg至約40 mg或約40 mg至約50 mg。在一些實施例中，每日兩次與賽度替尼共同投與約25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg或60 mg藥劑。在一些實施例中，每日兩次與賽度替

尼共同投與約45 mg藥劑。在一些實施例中，每日兩次共同投與約35 mg藥劑。

【0178】 在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量為約30 mg至約90 mg之每日劑量。在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量為每日一次或兩次投與之約40 mg、約50 mg、約60 mg或約70 mg之每日劑量。在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量為每日兩次約35 mg。在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量為每日兩次約30 mg。在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量為每日兩次約25 mg。在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量為每日兩次約20 mg。在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量為每日兩次約30 mg，且減少為每日兩次約25 mg。在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量進一步降低至每日兩次約20 mg。在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量進一步降低至每日兩次約15 mg。

【0179】 在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑之有效量在約0.01與200 mg/kg之間。在一些實施例中，可使約0.01及150 mg/kg藥劑與賽度替尼共同投與。在其他實施例中，可使在0.05與100 mg/kg利妥昔單抗之間的劑量與賽度替尼共同投與。劑量描述為每一時段投與之利妥昔單抗之總量。與賽度替尼共同投與之藥劑之劑量可在約0.1 mg與2,000 mg/時段之間、在約1至2,000 mg/時段之間、在約1至1,000 mg/時段之間、在約1至500 mg/時段之間、在約10至150 mg/時段之間、在約1至100 mg/時段之間、在約1至50 mg/時段之間、在約5至100 mg/時段之間、在約10至125 mg/時段之間、在約10至100 mg/時段之間或在約5至200 mg/

時段之間。利妥昔單抗之劑量可在時段內全部一次性(每時段一次)或以若干次，諸如兩次、三次、四次、五次或更多次投與。在一些實施例中，時段為，或為約每週、每兩週、每三週、每四週、每月一次、每兩個月、每三個月、每四個月、每五個月、每六個月、每七個月、每八個月、每九個月、每十個月、每十一個月、每年或在其中任何兩個數值之間的數字或範圍。

【0180】 在一些實施例中，根據其藥品說明書共同投與利妥昔單抗。在一些實施例中，利妥昔單抗之有效量係由開業醫師確定用於治療疾病或適應症之量。在一些實施例中，利妥昔單抗之有效量為每三至五週約 50 mg 至約 1000 mg，至多五至七次。在一些實施例中，利妥昔單抗之有效量為每三至五週約 100 mg 至約 500 mg，至多六次。在一些實施例中，利妥昔單抗之有效量為每 28 天約 100 mg 至約 500 mg，至多六次。在一些實施例中，利妥昔單抗之有效量為，或為每一時段多次約 50 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、1000 mg 或在其中任何兩個數值之間的數字或範圍。在一些實施例中，時段為，或為約每日、每兩天、每三天、每四天、每五天、每六天、每週、每兩週、每三週、每四週、每月一次、每兩個月、每三個月、每四個月、每五個月、每六個月或在其中任何兩個數值之間的數字或範圍。在一些實施例中，次數為，或為約 2、3、4、5、6、7、8、9、10 次或在其中任何兩個數值之間的數字或範圍。

【0181】 在一些實施例中，以約 100 mg/10 mL 至約 500 mg/50 mL 與賽度替尼共同投與有效量之利妥昔單抗。在一些實施例中，以約 100

mg/10 mL至約200 mg/20 mL與賽度替尼共同投與有效量之利妥昔單抗。
 在一些實施例中，以約200 mg/20 mL至約300 mg/30 mL與賽度替尼共同投與有效量之利妥昔單抗。在一些實施例中，以約300 mg/30 mL至約400 mg/40 mL與賽度替尼共同投與有效量之利妥昔單抗。在一些實施例中，以約400 mg/40 mL至約500 mg/50 mL與賽度替尼共同投與有效量之利妥昔單抗。

【0182】 在一些實施例中，以約5 mg/mL之濃度與賽度替尼共同投與有效量之利妥昔單抗。在一些實施例中，以約10 mg/mL之濃度與賽度替尼共同投與有效量之利妥昔單抗。在一些實施例中，以約15 mg/mL之濃度與賽度替尼共同投與有效量之利妥昔單抗。在一些實施例中，以約5 mg/mL至約15 mg/mL之濃度與賽度替尼共同投與有效量之利妥昔單抗。在一些實施例中，以約5 mg/mL至約10 mg/mL之濃度與賽度替尼共同投與有效量之利妥昔單抗。在一些實施例中，以約10 mg/mL至約15 mg/mL之濃度與賽度替尼共同投與有效量之利妥昔單抗。在一些實施例中，以約15 mg/mL至約20 mg/mL之濃度共同投與有效量之利妥昔單抗。在一些實施例中，以約1 mg/mL、2 mg/mL、3 mg/mL、4 mg/mL、5 mg/mL、6 mg/mL、7 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL、10 mg/mL、11 mg/mL、12 mg/mL、13 mg/mL、14 mg/mL、15 mg/mL、16 mg/mL、17 mg/mL、18 mg/mL、19 mg/mL、20 mg/mL、21 mg/mL、22 mg/mL、23 mg/mL、24 mg/mL、25 mg/mL、26 mg/mL、27 mg/mL、28 mg/mL、29 mg/mL、30 mg/mL.或在其中任何兩個數值之間的數字或範圍之濃度與賽度替尼共同投與有效量之利妥昔單抗(或另一種藥劑)。

【0183】 在一些實施例中，賽度替尼與隨賽度替尼共同投與之藥劑

(例如利妥昔單抗)之莫耳比為約300:1至約3:1。在一些實施例中，賽度替尼與隨賽度替尼共同投與之藥劑之莫耳比為約9:1至約1:9。在一些實施例中，賽度替尼與隨賽度替尼共同投與之藥劑之莫耳比為約9:1至約1:2。在一些實施例中，賽度替尼與隨賽度替尼共同投與之藥劑之莫耳比為約2:1至約1:5。在一些實施例中，賽度替尼與隨賽度替尼共同投與之藥劑之莫耳比為約1:1。在一些實施例中，賽度替尼與隨賽度替尼共同投與之藥劑之莫耳比為約1:1、約1:2、約1:9、約2:1或約9:1。在一些實施例中，賽度替尼與隨賽度替尼共同投與之藥劑(例如利妥昔單抗)之莫耳比為、為約、至少為或至多為1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、20:1、30:1、40:1、50:1、60:1、70:1、80:1、90:1、100:1或在其中任何兩個數值之間的數字或範圍。在一些實施例中，賽度替尼與隨賽度替尼共同投與之藥劑(例如利妥昔單抗)之莫耳比為、為約、至少為或至多為1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:20、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90、1:100或在其中任何兩個數值之間的數字或範圍。

【0184】 在一些實施例中，提供一種組合物，其包含賽度替尼與隨賽度替尼(例如利妥昔單抗)共同投與之藥劑，賽度替尼與共同投與之藥劑之莫耳比為約300:1至約3:1。在一些實施例中，該組合物包含莫耳比為約9:1至約1:9之賽度替尼與隨賽度替尼共同投與之藥劑。在一些實施例中，該組合物包含莫耳比為約2:1至約1:2之賽度替尼與隨賽度替尼共同投與之藥劑。在一些實施例中，該組合物包含莫耳比為約2:1至約1:5之賽度替尼與隨賽度替尼共同投與之藥劑。在一些實施例中，該組合物包含莫耳比為約1:1之賽度替尼與隨賽度替尼共同投與之藥劑。在一些實施例中，該組

合物包含莫耳比為約1:1、約1:2、約1:9、約2:1或約9:1之賽度替尼與隨賽度替尼共同投與之藥劑。在一些實施例中，該組合物包含莫耳比為、約為、至少為或至多為1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、20:1、30:1、40:1、50:1、60:1、70:1、80:1、90:1、100:1或在其中任何兩個數值之間的數字或範圍之賽度替尼與隨賽度替尼共同投與之藥劑。在一些實施例中，該組合物包含莫耳比為、約為、至少為或至多為1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:20、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90、1:100或在其中任何兩個數值之間的數字或範圍之賽度替尼與隨賽度替尼共同投與之藥劑。

【0185】 在一些實施例中，與賽度替尼共同投與之藥劑(例如利妥昔單抗)係投與至少，或投與至多5次、6次、7次、8次、9次、10次、20次、30次、40次、50次、60次、70次、80次、90次、100次，或在其中任何兩個數值之間的數字或範圍。

【0186】

4. 投藥及組合物

賽度替尼可在醫藥組合物中投與，該等醫藥組合物包含有效量之賽度替尼及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0187】 載劑之實例包括碳酸鈣；磷酸鈣；各種糖，諸如乳糖、葡萄糖或蔗糖；或澱粉類型；纖維素衍生物；明膠；植物油；聚乙二醇；及生理學上相容的溶劑。生理上相容之溶劑之實例包括注射用水(WFI)、鹽水溶液及右旋糖之無菌溶液。

【0188】 適合的劑量型式部分視投藥用途或途徑而定，例如口服、經皮、經黏膜、吸入劑或藉由注射(非經腸)。該等劑量型式應允許賽度替

尼到達靶細胞。其他因素為此項技術中熟知，且包括考慮因素，諸如毒性及阻礙化合物或組合物發揮其作用的劑型。

【0189】 賽度替尼可藉由不同途徑投與，包括靜脈內、腹膜內、皮下、肌肉內、口服、經黏膜、直腸、經皮或吸入劑。在一些實施例中，賽度替尼可藉由經口投藥投與。對於經口投藥，例如賽度替尼可調配為習知口服劑型，諸如膠囊、錠劑及液體製劑(諸如糖漿、酏劑及濃滴劑)。

【0190】 對於吸入劑，賽度替尼可調配為乾粉或適合溶液、懸浮液或氣溶膠。粉末及溶液可藉由此項技術中已知之適合添加劑調配。舉例而言，粉末可包括適合粉末基質，諸如乳糖或澱粉，且溶液可包含丙二醇、無菌水、乙醇、氯化鈉及其他添加劑，諸如酸、鹼及緩衝鹽。此類溶液或懸浮液可藉由吸入經由噴霧器、泵、霧化器或噴灑器及其類似物投與。賽度替尼亦可與其他吸入療法組合使用，例如皮質類固醇，諸如丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、布地奈德(budesonide)及糠酸莫米松(mometasone furoate)； β 促效劑，諸如沙丁胺醇(albuterol)、沙美特羅(salmeterol)及福莫特羅(formoterol)；抗膽鹼激導性藥劑，諸如異丙托溴銨(ipratropium bromide)或噻托銨(tiotropium)；血管擴張劑，諸如曲前列環素(treprostinal)及伊洛前列素(iloprost)；酶，諸如DNAase；治療蛋白；免疫球蛋白抗體；寡核苷酸，諸如單或雙股DNA或RNA、siRNA；抗生素，諸如托普黴素(tobramycin)；蕁毒鹼受體拮抗劑；白三烯拮抗劑；細胞介素拮抗劑；蛋白酶抑制劑；色甘酸鈉；尼德瑞鈉(nedocril sodium)；及色苷酸鈉。

【0191】 經口使用之醫藥製劑可例如藉由組合賽度替尼與固體賦形

劑，視情況研磨所得混合物且必要時在添加適合助劑之後加工顆粒之混合物以得到錠劑或糖衣藥丸核心來獲得。適合賦形劑尤其為填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，例如玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉(CMC)及/或聚乙烯吡咯啉酮(PVP：普維酮(povidone))。若需要，則可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。

【0192】 可經口使用之醫藥製劑包括由明膠製成之配合插入膠囊(「膠囊錠」)以及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之密封軟膠囊。配合插入膠囊可含有活性成分與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石或硬脂酸鎂之潤滑劑以及視情況選用之穩定劑混合。在軟膠囊中，賽度替尼可溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇(PEG)之適合液體中。另外，可添加穩定劑。

【0193】 可替代地，可使用注射(非經腸投與)，例如肌肉內、靜脈內、腹膜內及/或皮下注射。對於注射液，將賽度替尼調配於無菌液體溶液中，諸如生理相容緩衝液或溶液(諸如鹽水溶液、漢克氏溶液或林格氏溶液)中。另外，賽度替尼可經調配呈固體型式，且在使用之前立即再溶解或懸浮。亦可製造凍乾型式。

【0194】 投藥亦可藉由經黏膜、局部、經皮或吸入劑方式。對於經黏膜、局部或經皮投藥，在調配物中使用適於滲透阻障之滲透劑。此類滲透劑一般為此項技術中已知，且對於經黏膜投藥，包括例如膽汁鹽及梭鏈孢酸衍生物。另外，清潔劑可用於促進滲透。經黏膜投與例如可經由經鼻噴霧劑或栓劑(經直腸或陰道)進行。

【0195】 局部用組合物可藉由選擇此項技術中已知的合適載劑而經調配為油劑、乳霜、乳液、軟膏及其類似物。適合載劑包括植物或礦物油、白凡士林(白色軟性鏈烷烴)、分支鏈脂肪或油劑、動物脂肪及高分子量醇(大於C₁₂)。在另一實施例中，載劑係活性成分可溶於其中之彼等。必要時，亦可包括乳化劑、穩定劑、保濕劑及抗氧化劑以及賦予色彩或香味之試劑。用於局部施用之乳霜由礦物油、自乳化蜂蠟及水之混合物調配，在該混合物中混合有溶解於少量溶劑(例如油)中之活性成分。另外，藉由經皮方式投與可包含經皮貼片或敷料，諸如浸漬有活性成分及視情況選用之一或多種此項技術中已知之載劑或稀釋劑之繃帶。

【0196】 在一些實施例中，賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物相對於食物攝入無限制投與，例如賽度替尼可伴有或不伴有食物投與。

【0197】

實例

實例1

在患有復發性/難治性B細胞惡性腫瘤中之1期劑量遞增研究中，使用每日一次(QD)及每日兩次(BID)排程向連續劑量遞增組經口投與賽度替尼。自患有慢性淋巴球性白血病(CLL)或小淋巴球性淋巴瘤(SLL)之6名患者、患有濾泡性淋巴瘤(FL)之13名患者、患有彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之12名患者及患有套細胞淋巴瘤(MCL)之6名患者獲得重複CT掃描結果。在觀測到有意義之臨床反應之患有CLL/SLL及FL之患者中測定腫瘤反應與PD標誌物之相關性。

【0198】 以增加之劑量向連續劑量組投與賽度替尼直至鑑別到最大

耐受劑量(maximum tolerated dose ; MTD)。起始劑量為15 mg PO QD，歷時28天(第1週期)，第1週期之第2天及第3天除外，這幾天進行單劑量藥物動力學(PK)評估。若賽度替尼耐受性良好，則患者由研究者決定繼續接受治療直至符合中止準則。

【0199】

用於藥效學分析之試劑

為誘發細胞信號傳導事件，取得以下試劑。山羊抗人類IgD (IgG級分；Bethyl Laboratories Inc., Montgomery, TX)、驢抗人類IgM F(ab)'2 (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA)及重組人類IL-2、IL-4、IL-6及GM-CSF (R&D Systems, Minneapolis, MN)。使用溶解/固定緩衝液及BD FACS/溶解緩衝液(BD Biosciences, San Jose, CA)分別製備用於胞內及表面抗體染色之全血。藉由流式細胞量測術使用以下抗體鑑別細胞譜系：小鼠抗人類CD3 APC-Cy7及Alexafluor PE-CF594結合物、CD5 Alexafluor 700、CD14 APC、CD16 APC-Cy7、CD19 FITC及PerCP結合物、CD20 PE-Cy7及CD56 FITC (BD Biosciences)。使用兔抗人類pSYK Y525/526 PE及pERK Y204 APC (Cell Signaling Technologies, Danvers, MA)，及小鼠抗人類pAKT S473 PE-CF594、pSTAT3 Y705 PE、pSTAT5 Y695 PE及pSTAT6 Y641 PE結合物(BD Biosciences)偵測胞內磷酸化事件。使用細胞譜系標誌物與以下各者之組合監測CLL表面表型：小鼠抗人類CD69 PE、CD86 PE-CF594、CD5 Alexafluor 700及CXCR4 PerCP (BD Biosciences)。

【0200】

生物分析、藥物動力學及藥力學

在第1天給藥之前及給藥後0.5、1、2、3、4、6、8及12小時；在第8天給藥前及給藥後2小時；在第15天給藥前；以及在第28天(第一治療週期結束)給藥前及給藥後0.5、1、2、3、4、6、8及12小時，在K2EDTA上收集血液樣品以測定總賽度替尼血漿濃度。由Alturas Analytics, Inc. (Moscow, ID)開發及驗證液相層析-聯合質譜分析(LC-MS/MS)方法以測定人類血漿中之賽度替尼濃度。血漿PK分析方法描述於Coffey, G.等人, *The novel kinase inhibitor PRT062070 (Cerdulatinib) demonstrates efficacy in models of autoimmunity and B-cell cancer*. J Pharmacol Exp Ther, 2014. 351(3): 第538-48頁中。在Phenomenex Synergi Polar-RP柱 (50 × 2.0 mm, 4 μm) (Phenomenex, Torrance, CA, USA)上進行層析分離。使用具有TurboSpray離子源(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)之Sciex API-4000三重四極質譜儀進行MS/MS分析。針對m/z 397→363內標物產物離子之峰面積量測m/z 394→360賽度替尼產物離子之峰面積。批內分析精確度(CV%)及精確度(偏差%)分別在0.8%至4.5%及-10.1%至7.8%內，且批間分析精確度(CV%)及精確度(偏差%)分別為2.0%至3.8%及-7.3%至6.0%。

【0201】對於PD評估，在第1天給藥之前及再次在給藥後0.5、1、2及4小時；在第8天給藥前及給藥後2小時；以及第28天給藥之前將系列血液樣品吸入肝素鋰真空試管。使用第1天及第8天PD樣品進行多次分析。藉由在37°C下用2 μL抗人類IgD (IgG級分)及10 μg抗人類IgM刺激100 μL全血10分鐘，量測pSYK Y525/526、pAKT S473及pERK Y204之誘導來在給藥之前及給藥後量測全血中之SYK介導之BCR信號傳導。類似地，用10 ng/mL之IL-2 (JAK1/3-依賴性)、IL-4 (JAK1/3-依賴性)、IL-6

(JAK1/TYK2-依賴性)或GM-CSF (JAK2-依賴性)刺激全血20分鐘，分別量測pSTAT5 Y694在T細胞及NK細胞中之誘導，pSTAT6 Y641在B細胞、T細胞、NK細胞及單核球中之誘導、pSTAT3 Y705在單核球、B細胞及T細胞中之誘導，以及pSTAT5 Y694在單核球中之誘導。此等分析之技術細節描述於Coffey, G.等人, J Pharmacol Exp Ther, 2014. 351(3): 第538-48頁中。僅利用來自CLL患者之血液樣品，監測在第1天及第28天給藥前CD5、CD69、CD86及CXCR4之腫瘤細胞表面表現。將建議體積之抗體直接施加至100 μ L全血且在室溫下培育1小時。隨後，將4 mL之BD溶解/固定試劑添加至血液以溶解紅血球且固定剩餘白血球，繼之以洗滌及FACS分析。對於各分析，使用LSR II儀器(BD Bioscience, San Jose, CA)收集資料且使用Flowjo軟體(Flowjo LLC, Ashland, OR)分析資料。歸一化資料以引入在第1天給藥之前的各參數從而產生給藥後抑制百分比。

【0202】 在第1天、第8天及第28天之前收集用於血清分離之全血以量測發炎及免疫功能之蛋白質標誌物的變化。在乾冰上急凍血清樣品，緊接著將其分離且儲存在-80°C下。使用基於流式螢光檢測術之複合技術(Myriad RBM, Austin, TX)，利用公司ImmunoMap (40種分析物)及InflammationMap (45種分析物)平台分析樣品。來自健康供體之血清用作對照。

【0203】 遵循製造商之方案(Stem Cell Technologies, Vancouver, Canada)，使用RosetteSep B細胞分離套組在基線時自CLL患者分離外周血液B細胞。在磷酸鹽緩衝鹽水中洗滌兩次細胞且在乾冰上將其急凍為集結粒。將細胞集結粒以及福馬林固定、鏈烷烴嵌入之歸檔腫瘤切片提供至位於芝加哥大學醫學中心(University of Chicago Medical Center)的基因

組及分子病變部門(Department of Genomic and Molecular Pathology)，其中使用標準方法分離DNA且使用Hi-Seq 2500使其進行下一代測序技術(next generating sequencing；NGS)，參見Kadri, S.等人, *Clinical Validation of a Next-Generation Sequencing Genomic Oncology Panel via Cross-Platform Benchmarking against Established Amplicon Sequencing Assays*. J Mol Diagn, 2017. 19(1): 第43-56頁。

【0204】

統計分析

使用統計語言R及輔助程式包ggplot2 (Wickham, H., *Elegant Graphics for Data Analysis*. 2016: Springer-Verlag.)及drc (Ritz, C.等人, *Dose-Response Analysis Using R*. PLoS One, 2015. 10(12): 第e0146021頁)分析資料。對於細胞信號傳導分析，抑制百分比藉由相對於給藥前受體誘發之MFI之抑制百分比歸一化受體誘發之磷酸化事件平均螢光強度(MFI)來測定抑制百分比。所得相對活性藉由相對於3-參數log-對數函數之非線性回歸分析，其中上限及下限設定為100及0%。為了分析血清中之免疫及發炎標誌物，將不同的濃度單位轉化為以pg/mL為單位之共同標度。低於及超過偵測極限之值分別以偵測極限及上限之一般置換。對於漏測值，估算治療組之各標記物之中位值。藉由配對t檢驗偵測在所有週期(第1週期第1天、第1週期第8天及第2週期第1天)健康與患者血清標記之間的統計顯著差異。使用線性判別分析進行健康及患者血清中生物標記表之表現之維度縮減，如R中所實施。對於生物標記及腫瘤反應，相對於治療前之生物標記歸一化在治療之後生物標記之減少且使在治療之後生物標記之減少與最大腫瘤反應相關聯(生長或減小)，表示在治療後最小腫瘤面積

與治療前腫瘤面積之比率。使用斯皮爾曼等級相關係數及p值評估最大腫瘤反應與特定生物標記之變化之間的關係之顯著性。

【0205】 注意到，穩態 $C_{\max}$ 及AUC未明顯影響腫瘤反應，但初步分析表明穩態 $C_{\min}$ ($SSC_{\min}$)有所影響。劑量遞增研究揭示高達1 μM 之 $SSC_{\min}$ 具有良好耐受性。大部分CLL/SLL患者在較低劑量組中，實現0.004-0.325 μM 之 $SSC_{\min}$ (圖1)。在此暴露下，5名中之3名患者實現>50%結節減少。一名實現較高暴露之CLL患者在依魯替尼治療侵襲性復發之後繼續研究，且未對賽度替尼起反應。FL患者呈現出對賽度替尼具有不同反應，且腫瘤反應在0.729-1.219 μM 範圍內之 $SSC_{\min}$ 暴露下更加明顯(圖1)。在此較高暴露範圍下，6名中之3名患者實現部分反應(包括一名作為轉化型FL患者，3B級之患者)，而較低 $SSC_{\min}$ 導致2例穩定疾病及1例進行性疾病。

【0206】

腫瘤反應與SYK/JAK抑制之間的關係

量測使用多種全血分析之患者中口服給藥後對標靶抑制之效能及選擇性。在耐受暴露下觀測到對BCR誘導之SYK自動磷酸化(pSYK Y525/526)之高水準抑制及對ERK (pERK Y204)及AKT (pAKT S473)之下游信號傳導。類似地，以濃度依賴性方式強力抑制IL-2、IL-4及IL-6信號傳導(JAK1、JAK3及TYK2依賴性)。為展現JAK家族內之特異性，吾等另外對患者樣品進行GM-CSF刺激，該等GM-CSF刺激誘導JAK2依賴性STAT5磷酸化。與臨床前資料一致，賽度替尼對SYK及JAK家族成員展現強效抑制，JAK2除外。未觀測到對PMA介導之B細胞pERK Y204之抑制，再次說明作用特異性。

【0207】 評估所進行之所有分析之PK/PD關係以估計IC₅₀。以0.33-0.73 μ M範圍內之IC₅₀抑制BCR信號傳導之量測。視細胞譜系而定，以0.19-1.11 μ M範圍內之IC₅₀抑制JAK/STAT信號傳導之量測。在全血分析中，腫瘤體積之最大變化%與SYK及JAK信號傳導路徑之抑制%之間的關係呈現於圖2中。對BCR誘導之SYK自動磷酸化(pSYK Y525/526)之抑制與腫瘤反應顯著相關，R為-0.79 (p = 0.02)。其中pSYK Y525/526被抑制>50%之5名患者中之四名實現部分反應。B細胞及單核球(組合資料) IL-4之抑制亦與腫瘤反應顯著相關(R為-0.61；p = 0.004)，儘管具有高水準IL-4抑制之若干名患者之腫瘤尺寸具有微小減小。對T細胞IL-2信號傳導抑制(其與腫瘤反應顯著相關(R為-0.53；p = 0.05))亦觀測到此結果，儘管有以下事實：其中實現>50%路徑抑制之若干名患者具有微少腫瘤反應。IL-6信號傳導之抑制與腫瘤反應之間不存在關係。

【0208】 相比基線升高但在兩個患者群組中不受賽度替尼影響之血清標誌物係HCC4、IL18及MIG。另外，僅對於CLL/SLL患者，與健康對照相比，凝血栓蛋白、BDNF、DKK1、MPO (髓過氧化酶)、CD40、RANTES、MMP9及ENA78相比基線顯著減少。在此等中，用賽度替尼治療歸一化MPO及CD40血清含量。僅對於FL患者，相對於健康人員，CD40及BDNF相比於基線降低，後者用賽度替尼治療歸一化。

【0209】 在侵襲性淋巴瘤(DLBCL/MCL)中觀測到對血清發炎標誌物之有限抑制。

【0210】 接著，在第2週期第1天(C2D1)，腫瘤反應與發炎之血清標誌物之抑制%相關。觀測到CLL/SLL患者中之腫瘤反應與血清CRP及IP10之減少之間的顯著相關性(圖3)。在FL患者中，腫瘤反應與對MIP3 β 、

MDC、IP10、 β 2M及APRIL之抑制之間存在顯著相關性(圖4)。此等蛋白質之基線血清濃度未預測對治療之腫瘤反應。此等資料表明，賽度替尼可調節全身性發炎，其對於若干蛋白質與腫瘤反應相關。

【0211】

發炎之標誌物與腫瘤反應之間的關係

癌症患者常常表現有潛在發炎，該潛在發炎可由藉由血清蛋白質譜偵測。為對此評估，且測定賽度替尼對全身性發炎之效果，分析自患者收集之系列血清樣品之與發炎及總體免疫功能相關的血清蛋白。測定90種蛋白質之血清濃度，其中31種始終低於偵測限值。圖5A及圖5B表示可能進行量測之剩餘59種蛋白質之分析。在基線處，CLL/SLL及FL患者之發炎特徵曲線差異巨大，且可藉由集群分析彼此及與健康對照區分，從而為資料有效性提供可信度。

【0212】 在CLL/SLL及FL患者中，在基線(第1週期第1天；C1D1)處顯著升高之常見血清標誌物係vWF、MIP3 β 、CRP、HCC4、 β 2M、VCAM1、IL18、TNFR2、IP10及MIG (圖5A及圖5B)。到第1週期第8天(C1D8)及第2週期第1天(C2D1)，此等標誌物中之若干種相對於健康損失顯著性，表明用賽度替尼治療之發炎之歸一化。對於大部分而言，到第1週期第8天(C1D8)，發炎之血清標誌物之減少在用賽度替尼之療法之前8天內發生。賽度替尼顯著減少CLL/SLL及FL患者中之MIP3 β 、CRP及VCAM1。

【0213】

臨床反應

在CLL/SLL及FL患者中出現血液絕對淋巴球計數(ALC)之治療相關

的增加(圖6A及6B)。在用賽度替尼治療之6名CLL/SLL患者中，5名患者保持服用藥物，時間長至足夠監測ALC，該ALC相對於治療前升高0.3-10倍。對於此等患者中之兩名患者，另外評估腫瘤細胞表面活化及導向標誌物之治療相關變化(圖7A及7B)。如ALC隨時間推移之曲線圖中所示(圖6A及6B)，到第二治療週期之起點(第2週期第1天；C2D1)，存在大量腫瘤細胞移動到外周血液中。在治療之前(第1週期第1天；C1D1)及另外在第2週期第1天(C2D1)對此等細胞之FACS分析揭示，表面活化標誌物CD69及CD86之表現減少，以及CD5表現(BCR信號傳導之負調節劑)減少且CXCR4表現(負責細胞導向至淋巴組織)增強。此等資料表明，賽度替尼使腫瘤細胞移動到周邊中且防止其返回至周圍淋巴樣器官。

【0214】 使用OncoPlus，一組1,212種癌症相關基因藉由下一代DNA測序監測基因異常(Kadri, S.等人, *Clinical Validation of a Next-Generation Sequencing Genomic Oncology Panel via Cross-Platform Benchmarking against Established Amplicon Sequencing Assays*. J Mol Diagn, 2017. 19(1): 第43-56頁)。自在用賽度替尼給藥之前的6名CLL患者之外周血液，以及獲自4名FL患者及1名MCL患者之歸檔腫瘤生物檢體獲得新鮮的腫瘤樣品。觀測到之突變清單詳述於表3中。

表3

患者	疾病	腫瘤變化 (CT)%	相關突變
1	依魯替尼復發性CLL	100	EP300、P53、BTK ^{C481} 、NOTCH1、SPEN、PIK3R1、PCDHGA2、MYOM2、KMT2D
2	依魯替尼復發性CLL	100	EP300、TP53、BTK ^{C481} 、XPO1、WHSC1、MED12
3	MCL	42	ID3、SETD2、WHSC1、KMT2C、ATM、KMT2D、SOCS1、MED12

患者	疾病	腫瘤變化 (CT)%	相關突變
4	FL	1	NOTCH2、FAT3、FAT4、EGR2、CREBBP、KLHL14、ASXL1
5	FL	-6	FAT4、CCND3、MYOM2、KMT2D、BCL2、ZMYM3
6	FL	-12	BCL6、FAT4、NOTCH1、KMT2D、BCL2、TCF3
7	CLL	-14	NOTCH1、TP53、SETD2、SIGLEC10
8	FL	-20	ARID1A、STAT6 ^{S86A} 、AXIN1、CD79B、ZMYM3
9	CLL	-27	SPEN、PCLO
10	CLL	-52	TET2、A20、MK167、FAT3、ATM、KRAS
11	CLL	-59	NOTCH1、REL、HIST1H1E、KMT2C
12	CLL	-64	KMT2D、MK167、TP53、SF3B1

【0215】 在具有NOTCH1、ATM、TP53及KRAS之突變的CLL患者中觀測到臨床活性。響應患者中之一者出現包含TP53基因座之17p缺失。重要地，在用賽度替尼之療法之第一週期內有進展之患有依魯替尼復發性CLL的兩名患者獨特地共同共有3種突變：TP53、EP300及BTK^{C481S}。FL中之基因相關性更加有限，對於4名患者之資料，其中3名具有穩定疾病，對療法反應最佳且一名有進展。儘管暴露遠低於藉由2期劑量(30 mg BID，SSC_{min} 約0.8 μM)獲得之暴露，兩名存在遺傳資訊之最佳響應患者出現ZMYM3、KMT2D、FAT4、BCL2、BCL6及STAT6之突變。最後，在轉化型FL患者中觀測到強烈的臨床活性，藉由免疫組織化學(「三打擊型」淋巴瘤)，該患者呈現有增加之MYC、BCL2及BCL6表現。

【0216】 患有FL之患者相對於分別具有11.2及7.9週之CLL/SLL及aNHL具有最大的中值暴露持續時間33.9週。對於每名給藥患者而言賽度替尼之持續時間展示於圖8中。

【0217】 距BCR更遠之磷酸化事件，亦即pERK Y204及pAKT S473相對於SYK Y525/526自動磷酸化位點似乎受到更加強效之抑制，此

可能反映SYK抑制關閉信號傳導路徑之臨限值。據估計，在口服給藥後賽度替尼對BCR信號傳導之 IC_{50} 在0.17至0.74 μM 範圍內，從而反映ERK及AKT之下限及上限信賴區間。監測B細胞中之JAK/STAT路徑活化之所執行兩種分析分別為IL-4及IL-6誘導之pSTAT6 Y641及pSTAT3 Y705。患者之間對IL-4信號傳導之抑制差異巨大，平均 IC_{50} 為1.08 μM (CI；0.36-1.79 μM)。IL-6信號傳導受到抑制，在患者中之效能更加一致，平均 IC_{50} 為0.22 μM (CI；0.14-0.61)。重要地，BCR介導之SYK Y525/526及IL-4介導之pSTAT6 Y641之抑制均與腫瘤反應顯著相關。此等相關性為所提出之賽度替尼抗腫瘤活性機制提供支持。

【0218】在劑量遞增研究期間，可在耐受暴露下實現對大部分SYK及JAK信號傳導分析之完全抑制。所選擇之每日兩次30 mg 2期劑量以大約0.8 μM 之 SSC_{min} 為目標，預期其在整個一天當中的大部分全血分析中維持>50% SYK及JAK之抑制。如在外周血液中量測之暴露峰值比谷值在患者中為大約2:1，表明2期劑量在整個一天當中將實現對SYK/JAK信號傳導網絡接近完全之抑制。然而，對實際腫瘤微環境中暴露及標靶抑制程度尚未可知，且可因此高於或低於吾等根據全血分析所估計之暴露及標靶抑制程度。

【0219】納入此試驗之患者呈現有不同的發炎程度。疾病子組及健康正常個體之間發炎反應之性質有足夠差異，使得集群分析可對其區分。若假設對腫瘤之免疫反應失敗導致產生如今支持腫瘤生長及存活之發炎環境，則抑制此等發炎信號會不利地影響腫瘤。賽度替尼快速(在療法之第一週內)且顯著地降低發炎之若干蛋白質標誌物的血清濃度。另外，若干種此等血清蛋白隨著治療時間之減少與腫瘤反應顯著相關。在FL中，此

等係APRIL、 β 2M、IP10、MDC及MIP3 β 。此等資料表明，賽度替尼可能發揮抗腫瘤活性所憑藉之一種機制係藉由破壞負責組織腫瘤微環境之關鍵信號。

【0220】除了循環CLL腫瘤與全血之處理前分離之外，由來自患有FL之4名患者及一名患有MCL之患者的福馬林固定之歸檔腫瘤切片製備DNA且使DNA進行下一代測序。此有限之資料集為藥物基因組學關係提供提示。兩名未對賽度替尼起反應之CLL患者在研究開始之前對依魯替尼復發且呈現有侵襲性疾病。此等兩名患者均攜帶EP300（一名患者中為Ser697Arg且另一名患者中為Cys1247Phe）、TP53（一名患者中為Glu285Lys且另一名患者中為Arg273Cys）及BTK（兩名患者中為Cys481Ser）之錯義突變。有趣的是，一名在5種先前療法之後復發的患有FL之患者含有STAT6（Ser86Ala）之新穎突變（其含在STAT二聚結構域內），該復發包括對苯達莫司汀/利妥昔單抗之進行性疾病、對依魯替尼之進行性疾病及對作為其最後三種療法之R-CHOP之反應少於4個月。此患者實現0.32-0.38 μ M之SSC_{min}至SSC_{max}賽度替尼血清濃度，其顯著低於吾等II期暴露，且又展現腫瘤體積20%的減小以及>6個月反應耐久性。與三名具有最大結節減少之CLL患者相關之其他突變為REL（Ile354Thr）（NFkB2之組分）、TET2（Met66Leu）（調節DNA甲基化狀態之二加氧酶）、A20（Gln150Arg）（NFkB之抑制劑）以及HIST1H1E（Ala47Val）。

【0221】綜上所述，1期劑量遞增研究之資料鑑別出具有良好耐受性之2期劑量，實現導致對SYK及JAK信號傳導路徑之高水準抑制之藥物含量且展現抗腫瘤活性之證據。正在進行2期研究以確定在CLL/SLL及FL患者中賽度替尼之安全性及功效。

【0222】

實例2

此研究意欲證實在患有復發性/難治性(r/r) B細胞淋巴瘤及T細胞淋巴瘤中，每日兩次經口給藥30 mg之賽度替尼之安全性及功效。允許劑量減少至最少15 mg BID。藉由Lugano分類準則評估反應。

【0223】 納入九十九名患者(FL：36，CLL/SLL：28，PTCL：18，邊緣區淋巴瘤：8，侵襲性：5，瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症：4) (表4)。中值年齡為68歲(42-93歲)且先前療法之中值數為3 (1-13) (表5)。30名患者經受先前BTK、PI3K或BCL-2抑制劑療法。任何級別之最常見AE係腹瀉(42%)、疲勞(36%)，及噁心(32%)。在≥5%患者中出現之3級 + AE係嗜中性球減少症(18%)、脂肪酶增加(15%)、肺炎(12%)、腹瀉(10%)及疲勞(7%)。5名患者具有視為與研究藥物相關之5級感染(CLL組中5名中之3名)。已用約0.8 μM之平均SSC_{min}實現目標PK範圍。

【0224】 發現CLL/SLL中有61% ORR，FL中有49%，且在PTCL中有47% (15名患者中5例CR，2例PR) (表6)。第一PTCL患者實現CR且在第11個月服用藥物。反應通常發生在2個治療週期之後。持久PR已在對BTK抑制劑(CLL，5+個月；WM，7+個月；FL，12個月)、維奈托克(SLL，18+個月)及特納昔布(PTCL，3+個月)療法復發之患者中出現。將提供更新之PK/PD、安全性及功效。

【0225】 十八名患者係復發性/難治性PTCL患者，其包括PTCL-NOS (7)、AITL (6)、ALCL (2)、HSTCL (1)、γ-δ TCL (1)及EITL (1)；中值年齡70 [48-84]；先前移植28%；以及44%難以用最後療法治療。評估十一名患者之臨床反應，3名在評估之前中斷(2名由於進展；1名撤回同

意書)，且4名患者尚未評估。七名患者具有反應(ORR 47%)。在此等患者中，5名在2個週期之後實現CR，2名實現PR，且2例SD。在PTCL-NOS及AITL中觀測到大多數反應。

【0226】 儘管在PTCL中賽度替尼反應之持久性仍待確定，但前兩名實現反應(均為CR)之患者仍在服用藥物，反應持續時間分別為10個月及6個月(其分別對應於治療12個月及8個月)。患有CR之患者稱為同種異體移植且在第2週期之後檢查。額外患者實現標靶病變之完全緩解，但由於新的病變而中斷療法。

【0227】 重要地，在多線療法中失敗之患者中發生CR及PR，該等療法包括CHOP、貝倫妥單抗+利妥昔單抗、利妥昔單抗+CHOP、吉西他濱+奧沙利鉑、吉西他濱、高劑量類固醇、來那度胺、EPOCH、BEAM、BEAM/R-CHEP、ABVD、依薩佐米、伯舒替尼、非瑞替尼、普拉曲沙、羅米地辛、貝林諾他及研究性PI3K抑制劑RP-6530。一名用賽度替尼實現CR之AITL患者經受10種不同先前治療且在羅米地辛、伯舒替尼、貝倫妥單抗及吉西他濱+奧沙利鉑治療下經歷PD。

【0228】 任何級別之最常見AE係腹瀉(33%)、疲勞(22%)、脂肪酶增加(17%)及噁心(17%)。在≥2名患者中出現之3級+AE係嗜中性球減少症(4)、腹瀉(3)、脂肪酶增加(2)及肺炎(2)。用約0.8 μM之平均SSC_{min}實現目標PK範圍。

表4

初始劑量	CLL/SLL	FL	其他iNHL*	PTCL	aNHL**	總計
35 mg BID	6	2	4	0	5	17
30 mg BID	22	34	8	18	0	72
總計	28	36	12	18	5	99

*惰性淋巴瘤

**侵襲性淋巴瘤

表5

	CLL/SLL n = 28	FL n = 36	其他iNHL n = 12	PTCL n = 18	aNHL n = 5	全部 N = 99
男性，n (%)	16 (57)	19 (68)	8 (67)	8 (73)	4 (80)	55 (65)
中值年齡，歲[範圍]	70 [52 - 93]	64 [42 - 81]	65 [45 - 88]	70 [48-84]	78 [61 - 93]	68 [42 - 93]
先前方案之中值數[範圍]	3 [1 - 13]	3 [1 - 8]	3 [1 - 5]	3 [1 - 9]	3 [1 - 4]	3 [1 - 13]
先前療法，n (%)						
抗CD20抗體	27 (96)	35 (97)	12 (100)	3 (17)	5 (100)	82 (83)
苯達莫司汀	10 (36)	19 (53)	5 (42)	2 (11)	1 (20)	37 (37)
任何烷化劑	21 (75)	31 (86)	10 (83)	16 (89)	5 (100)	83 (84)
氟達拉賓	9 (32)	0	0	0	0	9 (9)
蔥環黴素	5 (18)	17 (47)	3 (25)	14 (78)	3 (60)	42 (42)
任何BCR路徑抑制劑	13 (46)	10 (28)	3 (25)	2 (11)	1 (20)	29 (29)
難治性疾病，n (%)	11 (39)	11 (39)	6 (50)	8 (44)	0	36 (36)

表6

反應	CLL/ SLL	FL	其他惰性淋巴瘤	DLBCL、tFL 及MCL	PTCL
N:	28	31	12	5	15
ORR	61%	49%	42%	20%	47%
CR (%)	1 (4)	3 (10)	0	0	5 (33)
PR (%)	16 (57)	12 (39)	5 (42)	1 (20)	2 (13)
SD (%)	2 (7)	8 (26)	2 (17)	1 (20)	2 (13)
PD (%)	1 (4)	3 (10)	4 (33)	3 (60)	5 (33)
NE/安全性	8	5	1	0	1

表7.具有CR之PTCL患者之先前療法

疾病	先前療法
PTCL-NOS	CHOP、苯達莫司汀-利妥昔單抗、苯達莫司汀、羅米地辛
AITL	CHOEP → BEAM/ASCR
PTCL-NOS	EPOCH、普拉曲沙
AITL	BEAM
AITL	ABVD、羅米地辛、羅米地辛、貝林諾他、RP-6530、非瑞替尼
AITL	ABVD、CHOP、羅米地辛、依薩佐米、伯舒替尼、貝倫妥單抗、吉西他濱-奧沙利鉑、HD-類固醇、來那度胺、RP-6530
AITL	R-CHOP、吉西他濱

【0229】 PTCL-NOS中之兩種完全反應具有濾泡受累。

【0230】 30 mg BID之賽度替尼劑量在大量預處理之r/r B及T細胞NHL (包括PTCL)中表明良好的耐受性及功效。

【0231】

實例3

使用CellTiter Glo、Edu及半胱天冬酶3分析檢驗賽度替尼單獨及與維奈托克組合之效應。測定相對於媒劑對照之抑制百分比。在96孔黑色板中使用基於FACS之分析及CellTiter Glo進行Edu合併及半胱天冬酶3裂解。

【0232】 在指示濃度下在存在或不存在維奈托克下用賽度替尼處理濾泡性淋巴瘤(FL)細胞株SU-DHL6、DOHH2或WSU-FSCCL 24-72小時且藉由Edu、CellTiter-Glo、Annexin V/PI及CellTiter-Glo分析。

【0233】 使全細胞溶解產物在12%凝膠上經受免疫墨點法且用指定抗體使用現有方案探測。在4% PFA中細胞固定及用50%甲醇滲透之後在LSRII上進行Phosphoflow細胞計量術。在室溫下歷時1小時進行二氧磷基-抗體染色。

【0234】 賽度替尼在FL細胞株中起作用且可抑制二氧磷基(p)AKT及pERK之基礎表現以及抗IgM及抗IgG介導之信號傳導。

【0235】 賽度替尼與維奈托克協同以藉由MCL-1之下調部分誘導CLL細胞之細胞凋亡。鑒於MCL-1之上調係維奈托克之關鍵抗性機制，此係重要的。

【0236】 與所用分析無關，賽度替尼與維奈托克之組合始終導致此等FL細胞株中更加強效之生長停滯及細胞凋亡。

【0237】賽度替尼對FL細胞株中之Bcl-2表現具有最小影響，但導致Mcl-1之下調，其在WSU-FSCCL細胞中最明顯，在其他細胞株中效果最小。在WSU及DHL6細胞中Bim在RNA水準增加，而在賽度替尼單獨及與維奈托克的組合下，Mcl-1 RNA水準保持不變。

【0238】在裸小鼠中進行異種移植研究以評估賽度替尼與維奈托克的組合。用106 SU-DHL6細胞對裸小鼠進行皮下接種。在腫瘤達到200 mm³後，將小鼠隨機分為4組：媒劑、單獨的賽度替尼、單獨的維奈托克或賽度替尼與維奈托克之組合。賽度替尼與維奈托克的組合導致優於其他治療之腫瘤生長的減少。在用賽度替尼治療之彼等腫瘤中，觀測到Bim表現之增加，MCL-1無變化，與吾等活體外資料一致。

【0239】

實例4

在存在或不存在依魯替尼、艾代拉里斯、恩妥替尼、PRT062607或賽度替尼(均為1 μM)下，用IL-4/CD40治療原發性CLL案例且不用IL-4/CD40治療原發性CLL案例。用10或100 nM維奈托克或300及1000 nM S63846進行組合研究。使用流式細胞量測術藉由annexin V/PI評估細胞生存力且藉由免疫墨點法評估蛋白質表現之變化。

【0240】用IL-4/CD40L或媒劑對照處理CLL細胞且對Bcl-2家族蛋白質表現進行免疫墨點法。相比於Bcl-2，基礎Mcl-1、Bcl-XL及Bim蛋白質在相對較低水準下表現。然而，用IL-4/CD40L治療相比於媒劑對照誘導Mcl-1及Bcl-XL之大量及顯著增加，而Bcl-2及Bim表現保持相對穩定。用依魯替尼、艾代拉里斯、恩妥替尼、PRT062607或賽度替尼預處理之CLL細胞顯著減少IL-4/CD40L誘導之Mcl-1及Bcl-XL表現，然而，在所

有情況下賽度替尼相比於其他激酶抑制劑產生對此等蛋白質更加穩定的抑制。有趣地，用所有BCR激酶抑制劑治療均導致在RNA及蛋白質水準下Bim表現之增加。然而，在相等藥物濃度下，相比於艾代拉里斯及依魯替尼，在賽度替尼治療之後Bim被誘導至更大水準。使用免疫沈澱研究Bim與Bcl-2及Mcl-1蛋白質之共定位。在活體外所有CLL案例中，Bim很大程度上與Bcl-2共定位且與Mcl-1之共定位程度較少。維奈托克及S63845與包括賽度替尼之所有BCR激酶抑制劑協同以藉由置換Bim誘導更大水準之CLL細胞死亡。

實例5

【0241】 在開放標記、隨機分組之3時段交叉研究中，健康個體經口接受30 mg賽度替尼。3時段治療係禁食高脂飲食，及質子泵抑制劑(PPI)埃索美拉唑，在治療之間有14天清除。收集血液樣品直至賽度替尼治療之後72小時。PK終點係曲線下面積(AUC)、最大濃度($C_{\max}$)、達至 $C_{\max}$ 之時間($T_{\max}$)及半衰期($T_{1/2}$)。

【0242】 在禁食、進食及PPI群組中分別存在22、24及21名個體。相比於禁食群組，進食及PPI對賽度替尼之AUC及 $C_{\max}$ 無顯著影響，且 $T_{1/2}$ 相似(表8)。在伴隨食物服用賽度替尼之後，中值 $T_{\max}$ 存在小的延遲。

【0243】 儘管在進食或PPI下賽度替尼暴露存在少量增加，但對賽度替尼之PK無臨床相關影響。此等初步結果表明可不管進食或PPI投與賽度替尼。

表8.初步賽度替尼PK參數

治療		T _{max} 中值(h)	T _{1/2} 平均值(h)	C _{max} 平均值 (ng/mL)	AUC _{0-inf} 平均值 (hr*ng/mL)
禁食	幾何平均值	4.0	14.5	168	3460
	CV%	(3.0-6.0)	15.2	36.5	38.2
進食	幾何平均值	6.00	13.6	187	4060
	CV%	(4.0-12.0)	18.4	26.0	36.1
PPI	幾何平均值	4.0	14.5	170	3680
	CV%	(3.0-6.0)	16.9	37.4	36.8
進食/禁食比率 (90% CI)				1.11 (1.01-1.22)	1.16 (1.10-1.22)
PPI/禁食比率 (90% CI)				1.02 (0.92-1.12)	1.06 (1.01-1.12)

【0244】

實例6

在存在或不存在1 μM賽度替尼下，用及不用10 ng/mL IL-4處理U-CLL細胞及M-CLL細胞，歷時24小時。將免疫墨點法用於不同治療之間的蛋白質表現。圖9A及9B顯示，IL-4顯著增加GABA1、FOXP1、SOCS1及SOCS3之蛋白質表現，而用賽度替尼治療抑制此效果。圖10A-10G、11A-11G及12A-12G展示蛋白質表現之倍數變化。

實例7

雙重SYK/JAK抑制劑賽度替尼表明在患有復發性/難治性濾泡性淋巴瘤之患者中，在2期研究中快速及持久的腫瘤反應-作為單一藥劑及與利妥昔單抗組合

【0245】

背景：

濾泡性B細胞淋巴瘤(FL)係最常見的惰性淋巴瘤，目前在前線環境中

控制，其中利用抗CD20單株抗體作為單一藥劑或與化學療法(亦即CHOP、苯達莫司汀)組合。基於當前對疾病病變之理解，正在復發性/難治性(r/r)環境中研究若干目標藥劑，經由抑制PI3K靶向B細胞抗原受體信號傳導之艾代拉里斯(idelalisib)、考班昔布杜維昔布(copanlisib duvelisib)之最近批准對其進行強調。儘管最近有所進展，但仍需要對於r/r FL患者耐受良好及有效的治療選擇。

【0246】 SYK係BCR信號傳導(BTK及PI3K之上游)之關鍵調節因子，且其使用恩妥替尼之抑制已在B細胞惡性腫瘤中展現臨床活性(Sharman等人, 2013及2014；Walker等人, 2016)。重要地，FL生長可能另外受自分泌或微環境衍生之細胞介素支持。對FL腫瘤微環境之研究表明對存活關鍵之重要的IL-4信號傳導軸。相比於不受影響之結節，來自患有FL之患者之淋巴結具有更大數目之濾泡性輔助T細胞，該等濾泡性輔助T細胞表現高水準之IL-4，此表現為經由JAK1/3路徑活化支持腫瘤(Pangault等人，2010)。

【0247】 賽度替尼係SYK及JAK家族激酶(JAK1、JAK3及TYK2)之口服可逆ATP競爭性雙重抑制劑，其用於治療r/r FL，且在用作單一藥劑時先前報導r/r FL中約45% ORR。臨床前資料亦表明與維奈托克之協同作用，可能係賽度替尼介導之MCL-1表現損失及腫瘤誘導之BIM的結果。另外，異種移植指示表明賽度替尼不干擾利妥昔單抗之抗腫瘤活性，從而表明此等兩種藥劑可能在臨床上良好組合以增強抗腫瘤活性。吾等在本文中報告2a期劑量擴增研究之更新結果(其中以單一藥劑評估賽度替尼)及賽度替尼與利妥昔單抗組合在r/r FL中的初始結果。

【0248】 方法：此係2a期劑量擴增研究，在患有復發性/難治性(r/r) B細胞淋巴瘤之患者中用每日兩次經口給藥30 mg之賽度替尼進行。允許

劑量減少至最少15 mg BID。藉由Lugano分類準則評估患者對賽度替尼治療及賽度替尼利妥昔單抗組合治療之反應。

【0249】 將總計40名患者納入單臂、賽度替尼治療組且將11名患者納入賽度替尼利妥昔單抗組合組。中值年齡為64歲(42-81且先前療法之中值數目為三種(1-8)。50名(98%)患者經受先前抗CD20療法且8名(16%)患者經受先前PI3K或BTK抑制劑。任何級別之最常見不良影響(AE)係腹瀉(47%)、噁心(37%)、脂肪酶增加(29%)及澱粉酶增加(22%)。在超過5%患者中存在之3級+AE係脂肪酶增加(24%)、腹瀉(12%)、澱粉酶增加(10%)、噁心(8%)、高血壓(8%)及嗜中性球減少症(6%)。在6名(12%)患者中出現3級+感染。一名患者具有可能與研究藥物相關之5級多器官衰竭。澱粉酶及脂肪酶升高一般不與腹痛或胰臟炎相關。組合組中之安全概況呈現出與用單藥劑賽度替尼所見之安全概況相似。

【0250】 對兩個組觀測到之反應包括：單臂組中46%之ORR (40名患者中5例CR及13例PR)且組合組中67%之ORR (6名患者中4例PR)。反應通常發生在2個治療週期之後。反應在單臂組中一直持久且10名患者已服用藥物超過一年。組合組中之所有患者均保持服用藥物(至多6個月)。

【0251】 綜上所述，2a期劑量擴增研究之資料顯示所建議之30 mg BID之賽度替尼2期劑量在大量預處理之r/r FL中具有良好的耐受性及功效。賽度替尼與利妥昔單抗之組合具有良好耐受性且在所評估之所有患者中導致腫瘤減少，其中實現SD之兩名患者在第一次重新掃描時均展現基線標靶腫瘤超過40%的減少。

* * *

【0252】 已在本文中廣泛地且一般性地描述本發明。屬於通用揭示

內容內的較狹義物種及亞屬組中之每一者亦形成本發明之一部分。此包括通用描述，其限制條件或負面限制自該類中移除任何主題，不管所刪除之材料是否在本文中特定敘述。

【0253】 本文中提及的所有公開案、專利申請案、專利案及其他參考文獻皆以全文引用的方式明確併入，其程度如同各文獻以引用的方式個別地併入一般。在有衝突之情況下，將以本說明書(包括定義)為準。

【0254】 應理解，儘管已結合以上實施例描述本發明，前述描述及實例意圖說明且不限制本發明之範疇。本發明範疇內之其他態樣、優點及修改將為熟習本發明相關技術者顯而易見。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療有需要之人類患者中之T細胞淋巴瘤的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼(cerdulatinib)或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該T細胞淋巴瘤係復發性或難治性T細胞淋巴瘤。

【第3項】

如請求項1之方法，該T細胞淋巴瘤先前未曾接受用於治療T細胞淋巴瘤之藥劑治療。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該T細胞淋巴瘤係選自外周T細胞淋巴瘤、未明確分類的外周T細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤、濾泡性T細胞淋巴瘤、退行性大細胞淋巴瘤、腸病相關T細胞淋巴瘤、成人T細胞白血病/淋巴瘤、T細胞白血病、鼻型NK/T細胞淋巴瘤、肝脾T細胞淋巴瘤及皮膚(cutaneous/skin) T細胞淋巴瘤。

【第5項】

如請求項1之方法，其中該T細胞淋巴瘤係復發性或難治性外周T細胞淋巴瘤。

【第6項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該T細胞淋巴瘤係未明確分類的外周T細胞淋巴瘤。

【第7項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該T細胞淋巴瘤係血管免疫母細胞淋巴瘤。

【第8項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該T細胞淋巴瘤係退行性大細胞淋巴瘤。

【第9項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該T細胞淋巴瘤係肝脾T細胞淋巴瘤。

【第10項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該T細胞淋巴瘤係腸病相關T細胞淋巴瘤。

【第11項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該T細胞淋巴瘤係皮膚T細胞淋巴瘤。

【第12項】

如請求項11之方法，其中該皮膚T細胞淋巴瘤係蕁樣黴菌病或塞紮里症候群(Sézary syndrome)。

【第13項】

一種治療有需要且具有FAT4、CCND3、MYOM2、ZMYM3、NOTCH1、KMT2D、TCF3、ARID1A、AXIN1、SYK、JAK1、JAK3及/或TYK2中之一或多種突變之人類患者中的淋巴瘤之方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合

物。

【第14項】

一種治療有需要且具有ZMYM3、KMT2D、FAT4、SYK、JAK1、JAK3及/或TYK2中之一或多種突變之人類患者中的淋巴瘤之方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【第15項】

如請求項13或14之方法，其中該患者進一步具有BCL2及/或BCL6中之一或多種突變。

【第16項】

如請求項13至15中任一項之方法，其中該淋巴瘤係復發性或難治性淋巴瘤。

【第17項】

如請求項13至16中任一項之方法，其中該淋巴瘤係惰性淋巴瘤或B細胞急性淋巴球性白血病。

【第18項】

一種治療有需要且具有NOTCH1、SETD2、SIGLEC10、SPEN、PCLO、TET2、MK167、FAT3、KRAS、REL、HIST1H1E、KMT2C、KMT2D及/或SF3B1中之一或多種突變之人類患者中的淋巴瘤之方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【第19項】

一種治療有需要且具有SETD2、SIGLEC10、SPEN、PCLO、

TET2、MK167、FAT3、KRAS、REL、HIST1H1E、KMT2C、KMT2D及/或SF3B1中之一或多種突變之人類患者中的淋巴瘤之方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【第20項】

一種治療有需要且具有TET2、MK167、FAT3、KRAS、HIST1H1E、KMT2C、KMT2D及/或SF3B1中之一或多種突變之人類患者中的淋巴瘤之方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【第21項】

如請求項18至20中任一項之方法，其中該患者進一步具有SYK、JAK1、JAK2、JAK3、TYK2、TP53、STAT、A20及/或ATM中之一或多種突變。

【第22項】

一種治療有需要之人類患者中之濾泡性淋巴瘤或惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物，以在該患者中達到且維持在約0.05 μM 至約3 μM 之間的穩態最低血漿賽度替尼濃度。

【第23項】

一種治療有需要之人類患者中之慢性淋巴球性白血病或小淋巴球性淋巴瘤的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物，以在該患者中達到且維持在約0.05 μM 至約3 μM 之間的穩態最低血漿賽度替尼濃度。

【第24項】

一種治療有需要之人類患者中之淋巴瘤的方法，其中該淋巴瘤係進行性慢性淋巴球性白血病，該方法包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【第25項】

一種治療有需要且在Mcl-1、GABA1、FoxP1、SOCS1及SOCS3所組成之群中之至少一種蛋白質的表現高於正常基線之人類患者中的淋巴瘤之方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物。

【第26項】

如請求項1至25中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之利妥昔單抗(rituximab)。

【第27項】

一種治療有需要之人類患者中之淋巴瘤的方法，其包含向該患者投與有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物，以及有效量之利妥昔單抗。

【第28項】

如請求項27之方法，其中該淋巴瘤係復發性或難治性淋巴瘤。

【第29項】

如請求項27至28中任一項之方法，其中該淋巴瘤係B細胞淋巴瘤。

【第30項】

如請求項27至29中任一項之方法，其中該淋巴瘤係選自由以下組成之群：非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球

性淋巴瘤(SLL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、轉化型濾泡性淋巴瘤(tFL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)及套細胞淋巴瘤(MCL)。

【第31項】

如請求項1至30中任一項之方法，其中該賽度替尼之有效量為每日約10 mg至約45 mg。

【第32項】

如請求項1至31中任一項之方法，其中該賽度替尼之有效量為約15 mg至約30 mg，每日兩次。

【第33項】

如請求項1至31中任一項之方法，其中該賽度替尼之有效量為約15 mg、20 mg、25 mg或約30 mg，每日兩次。

【第34項】

一種組合物，其包含有效量之賽度替尼或其醫藥學上可接受之鹽、共結晶體或溶劑合物，及有效量之利妥昔單抗。

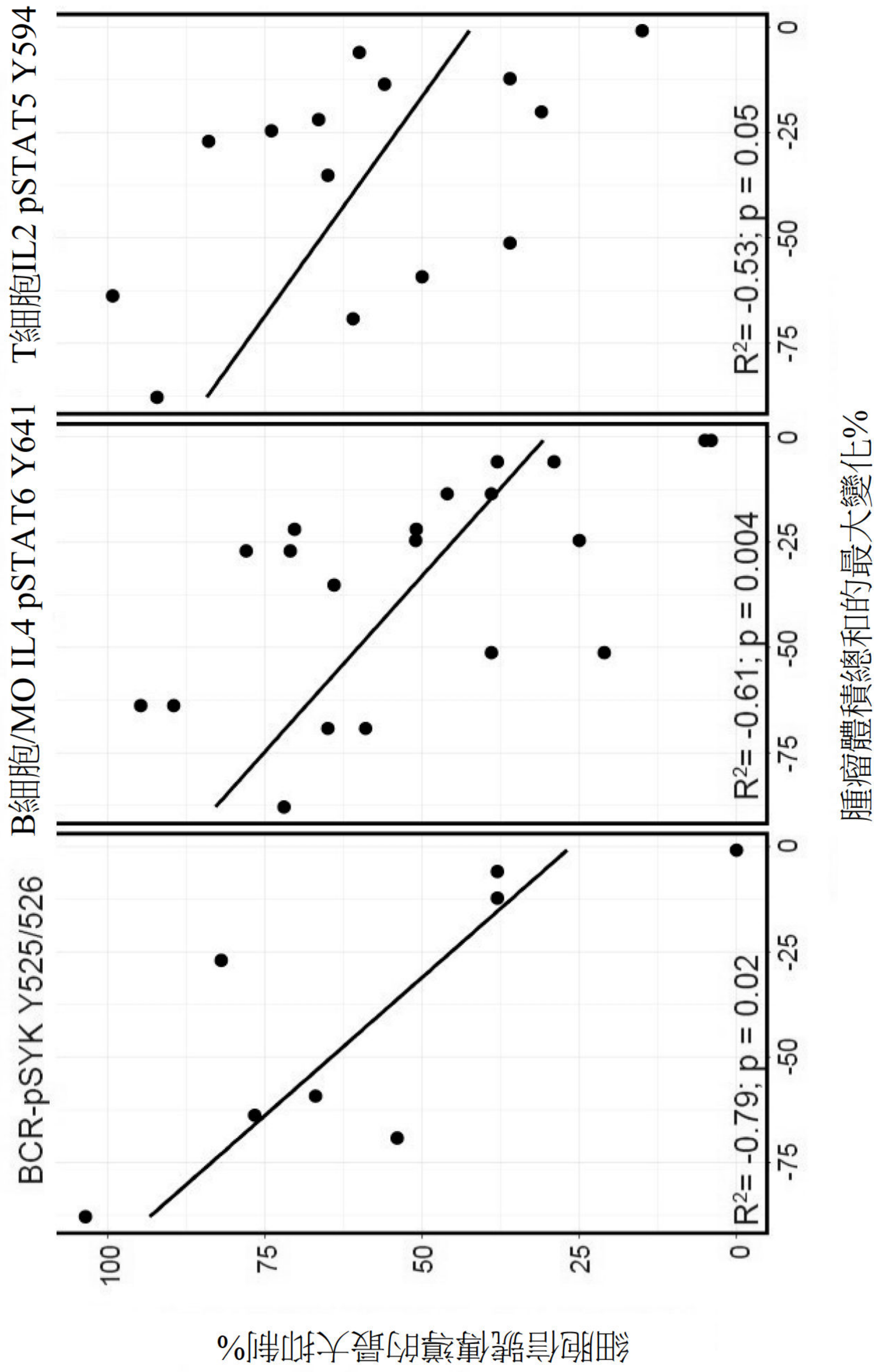
【第35項】

如請求項34之組合物，其中該賽度替尼之有效量為約10 mg至約45 mg。

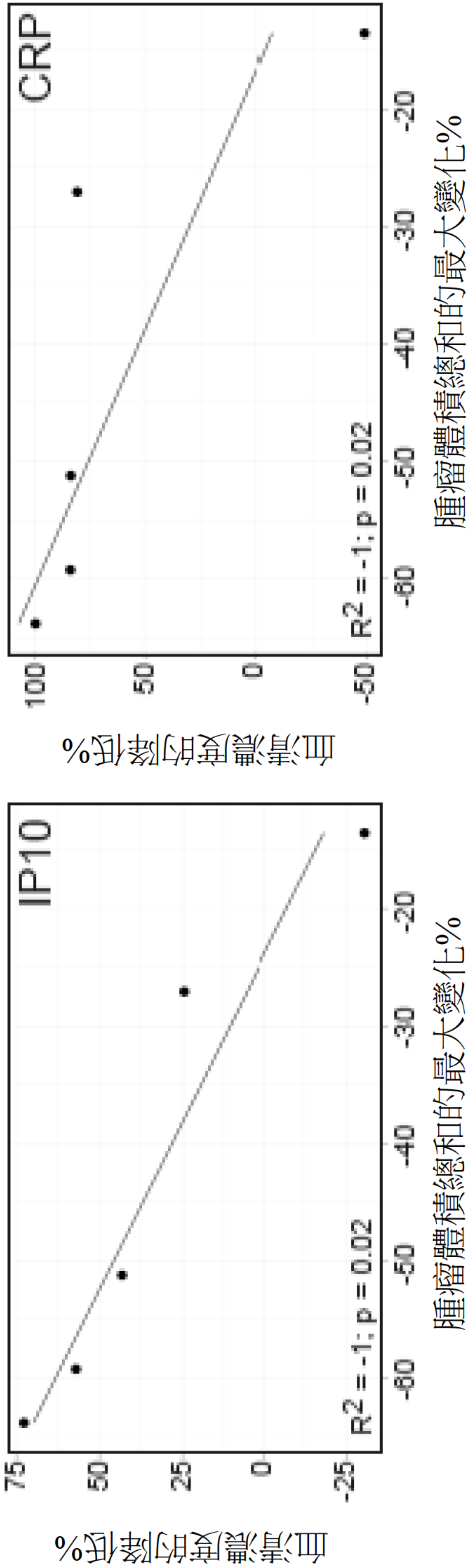
【第36項】

如請求項34之組合物，其中該賽度替尼之有效量為約15 mg至約30 mg。

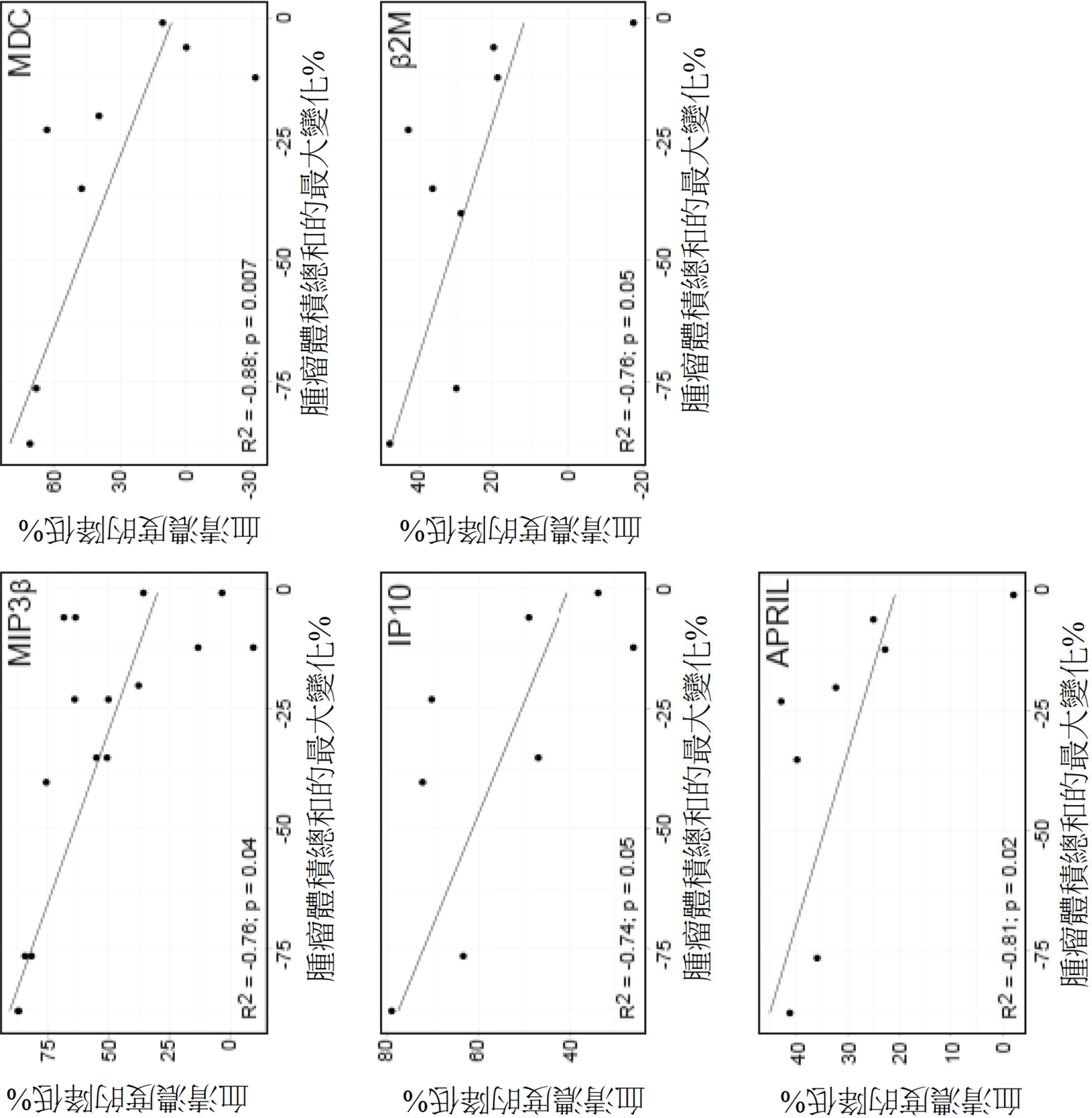




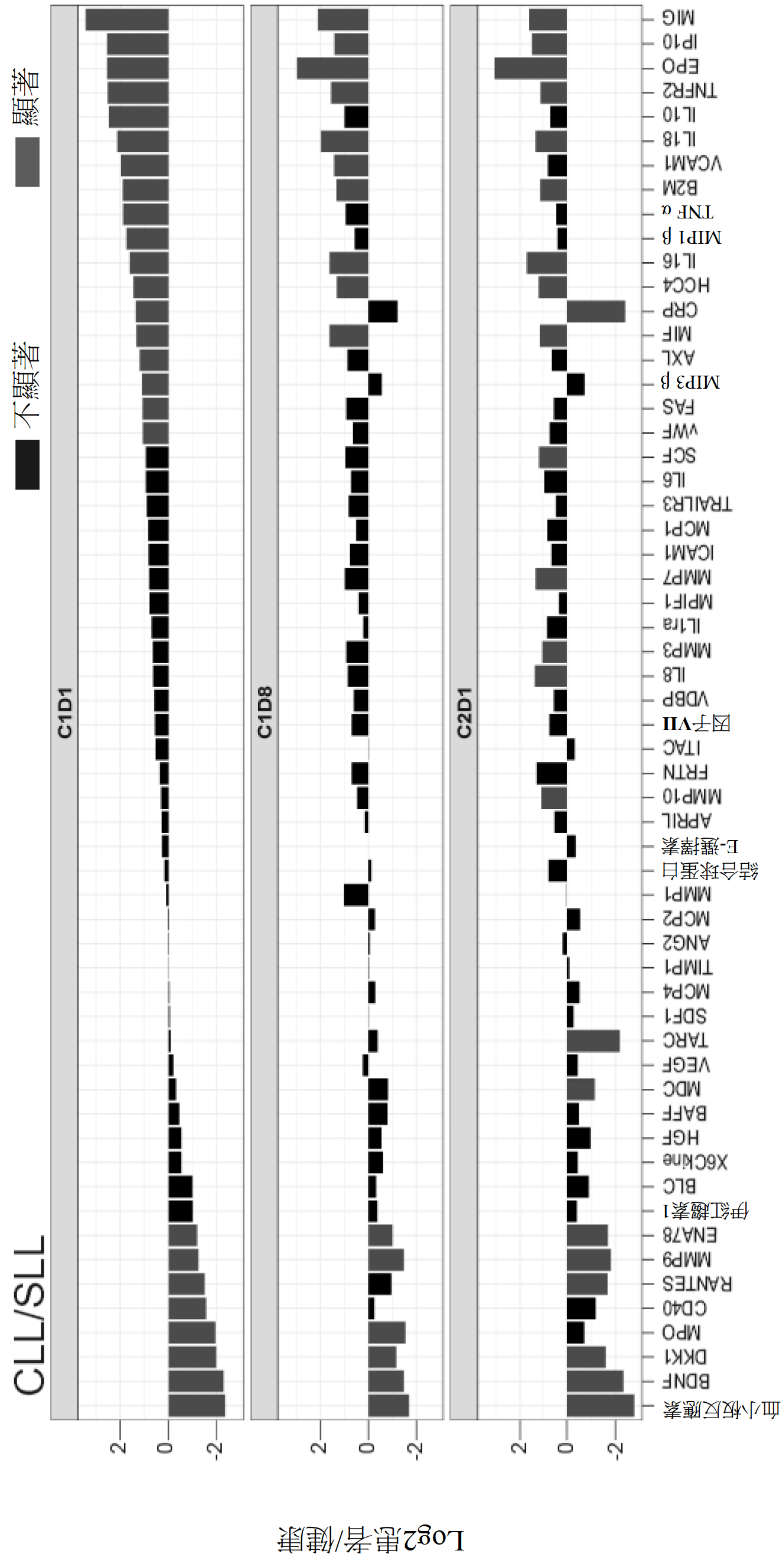
【圖2】



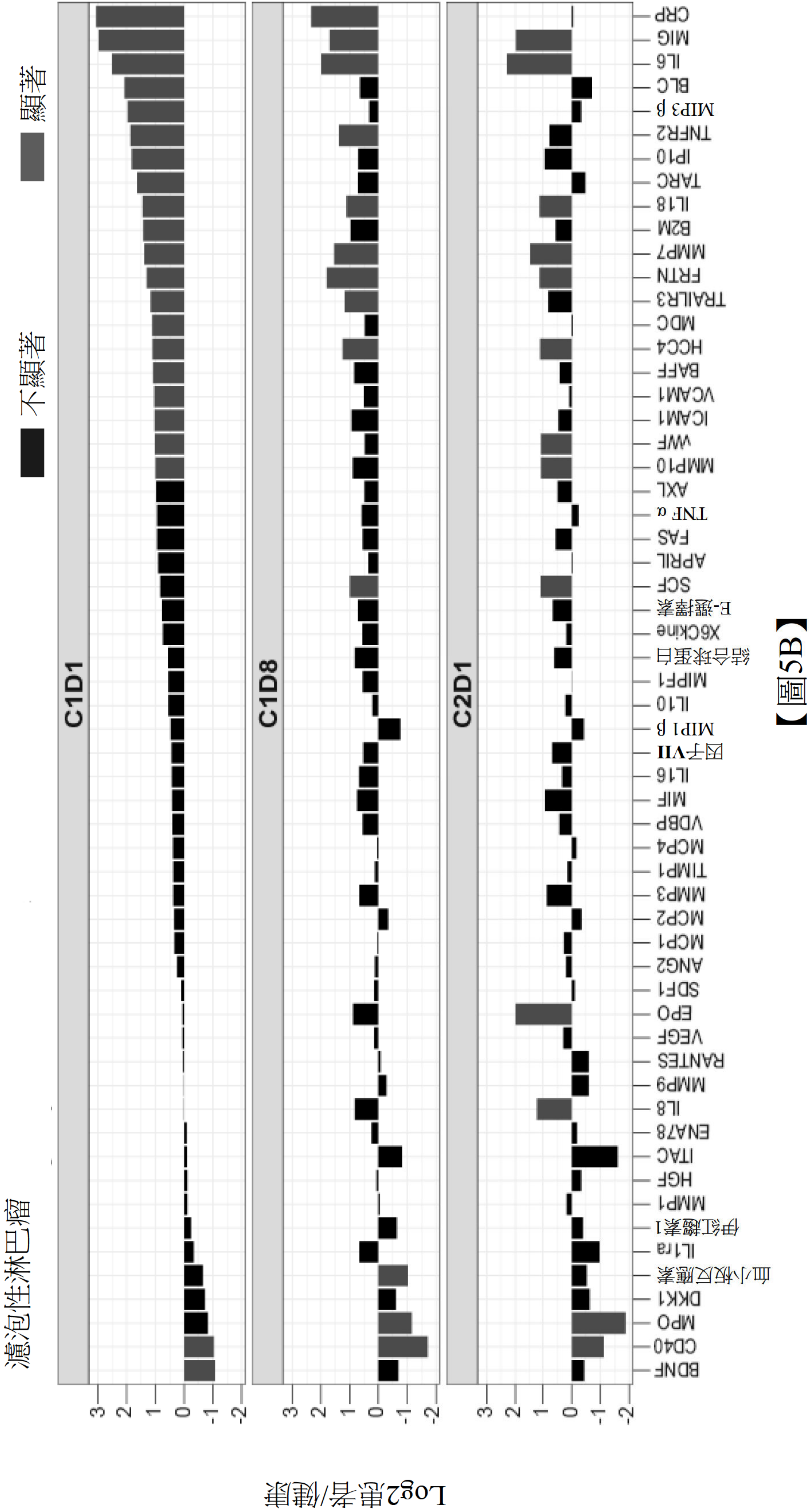
【圖3】



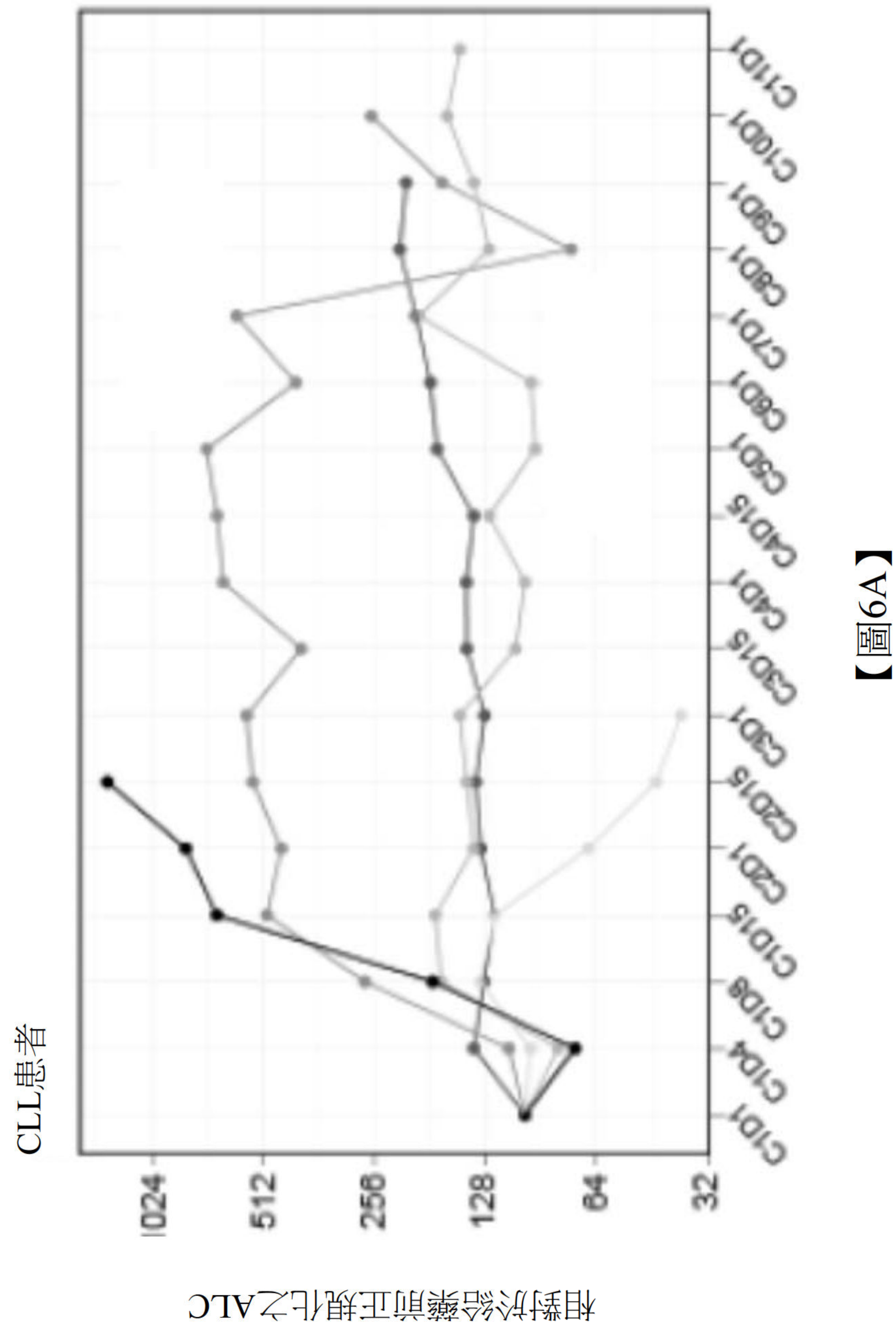
【圖4】



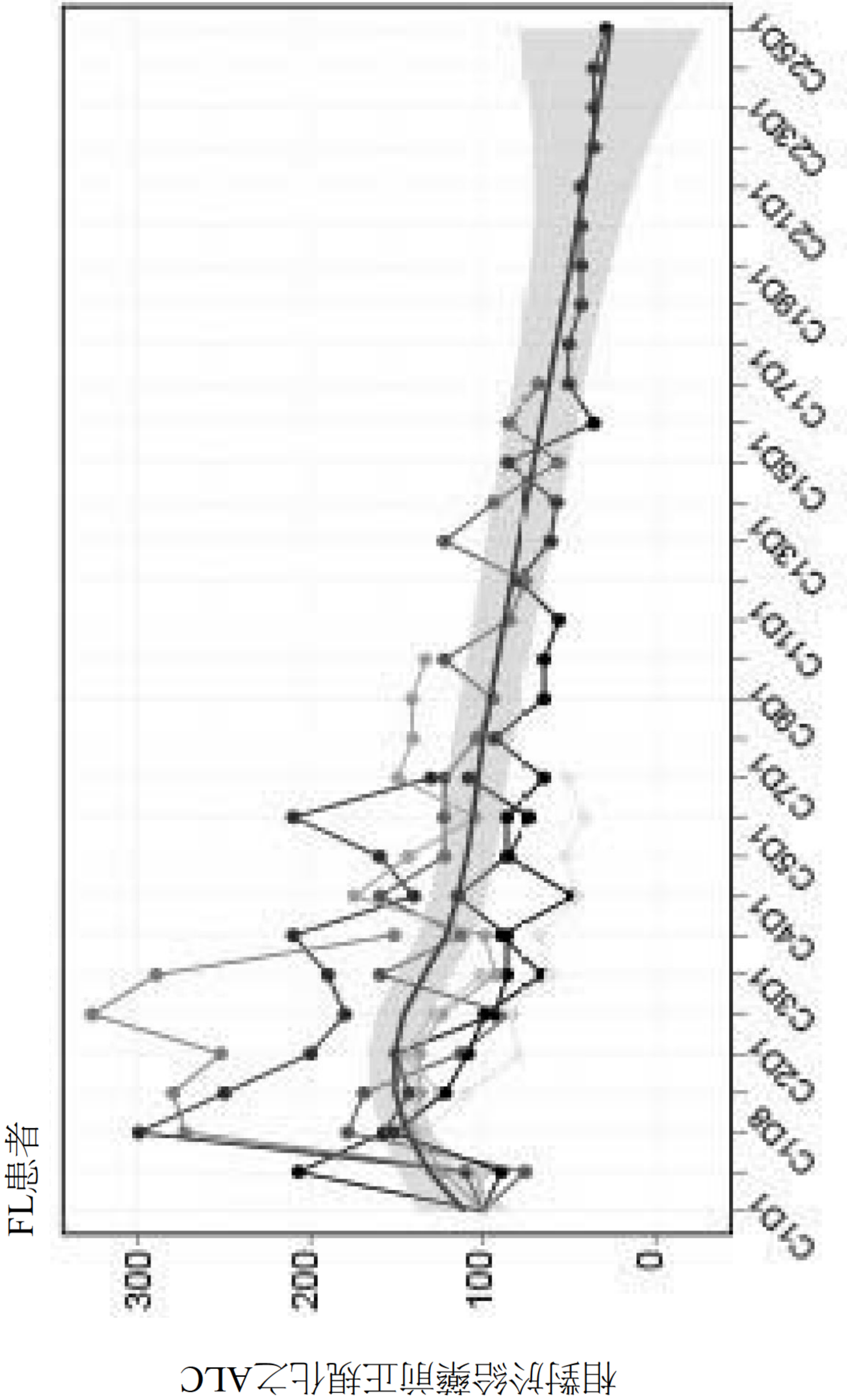
【圖5A】



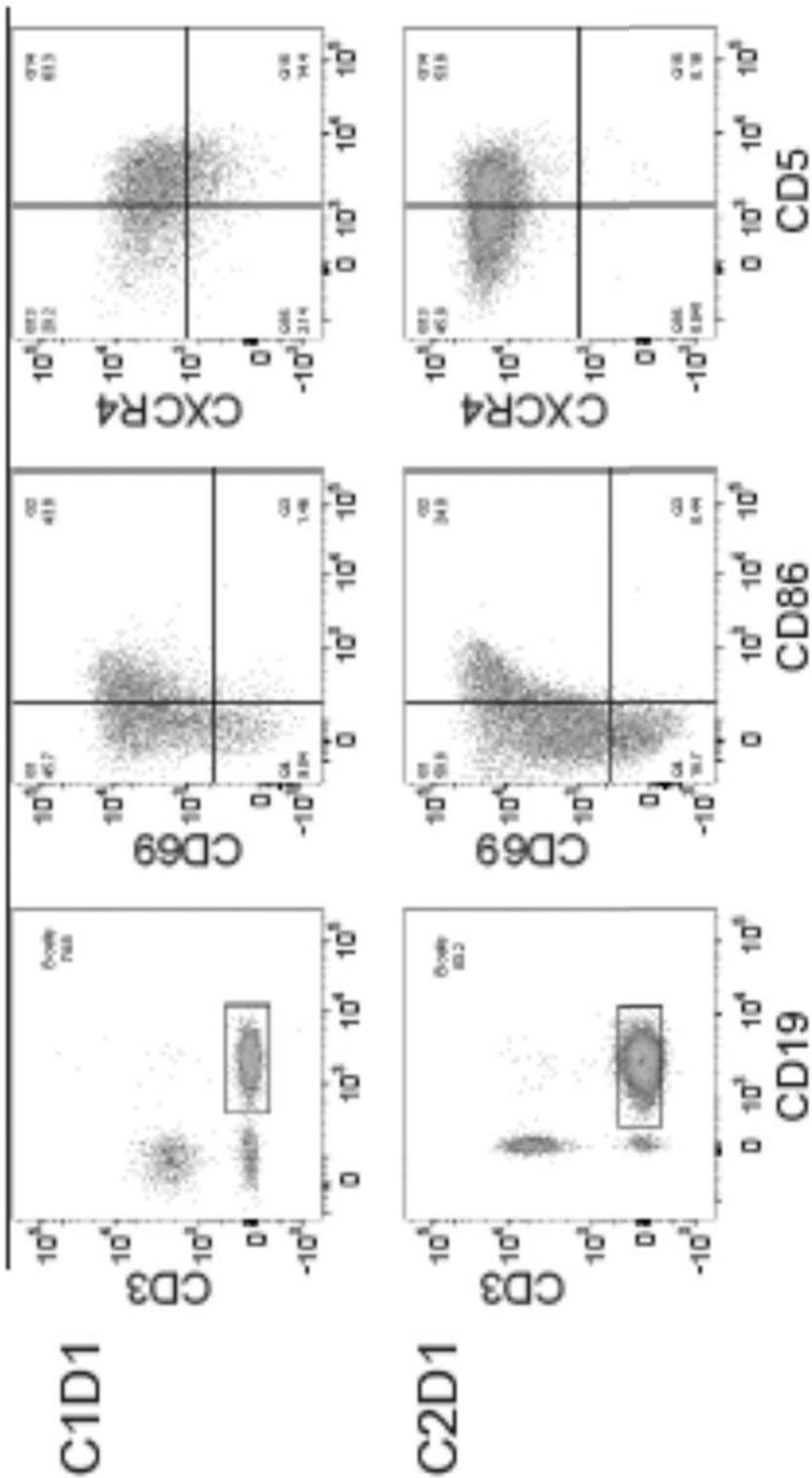
【圖5B】



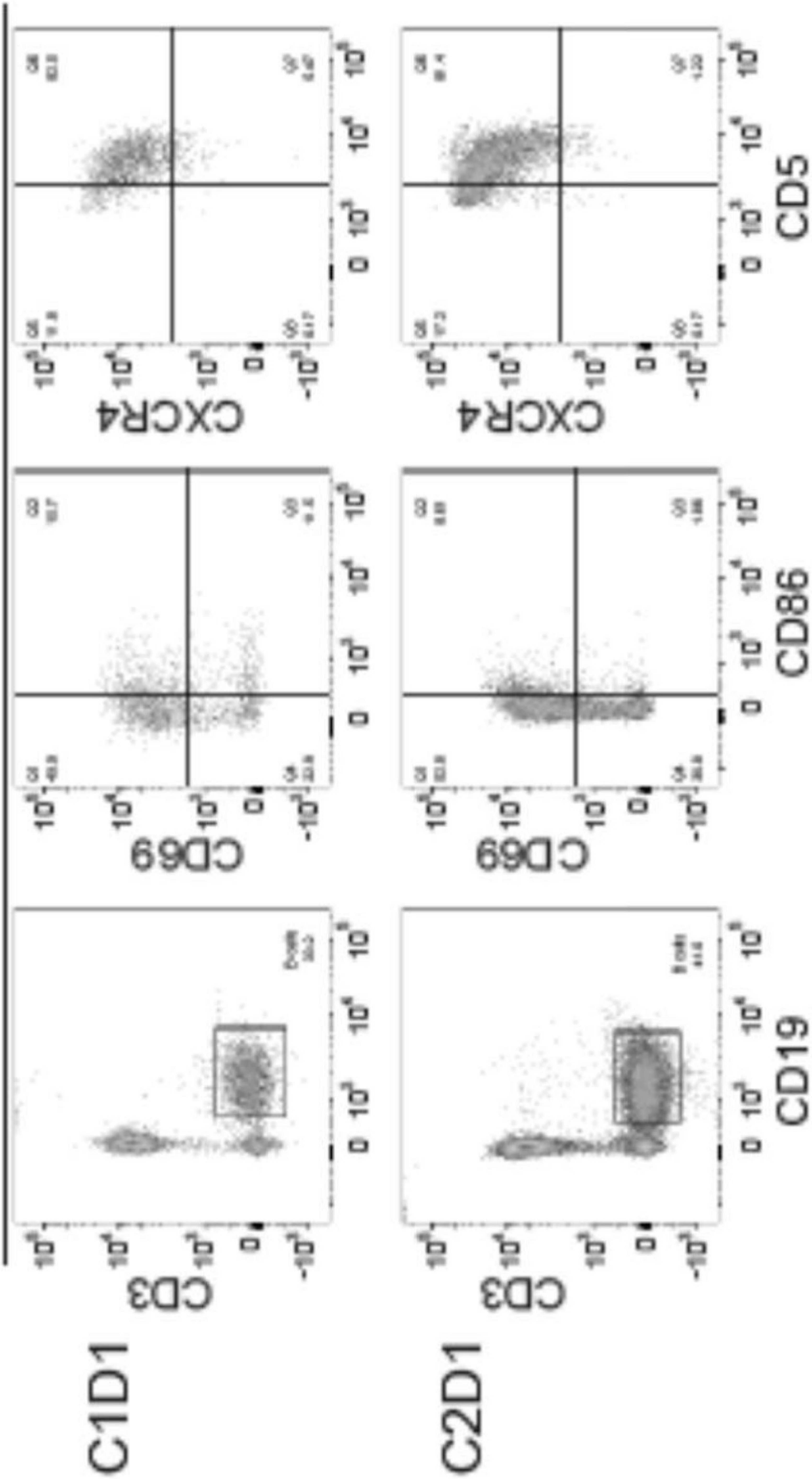
【圖6A】



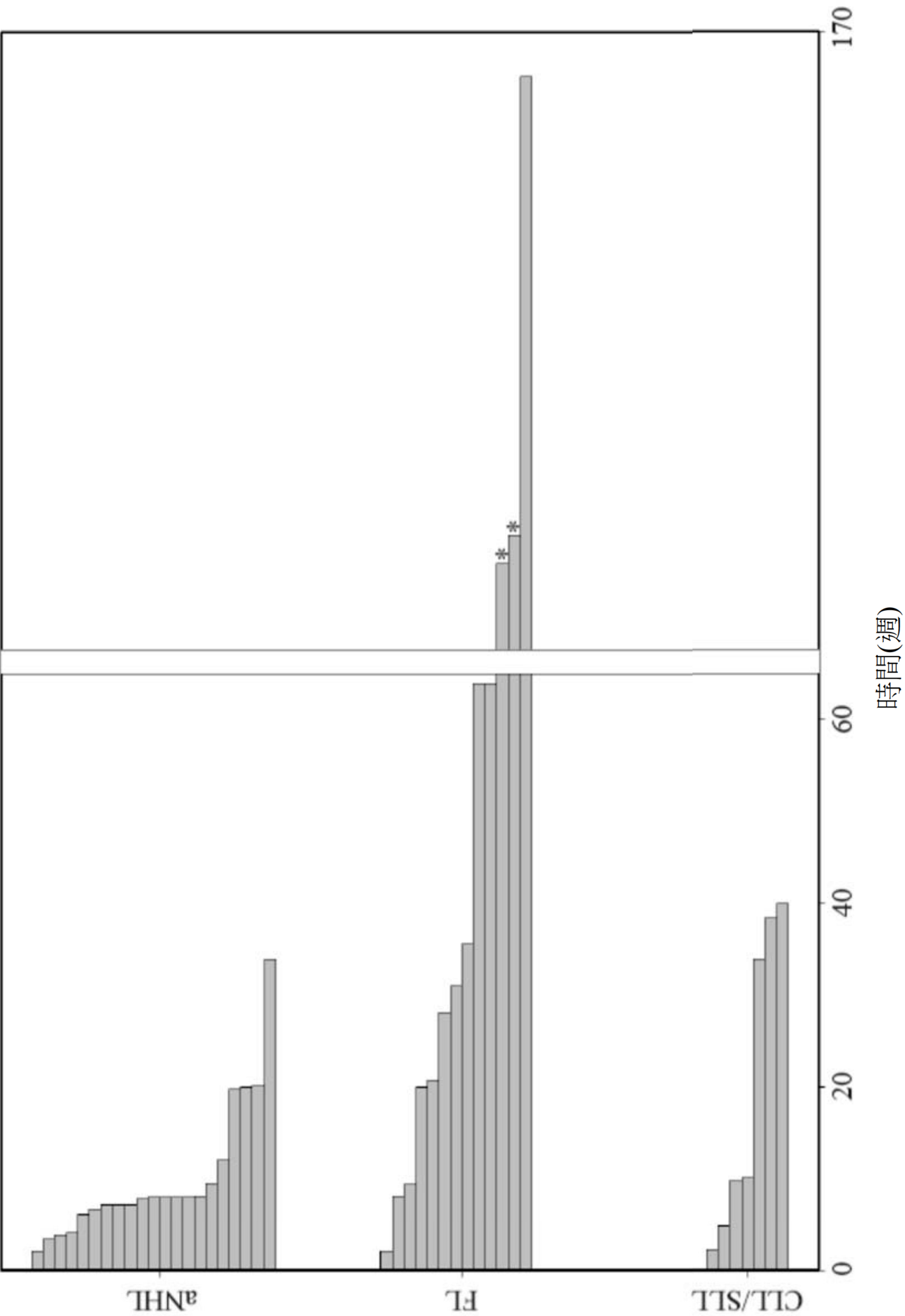
【圖6B】



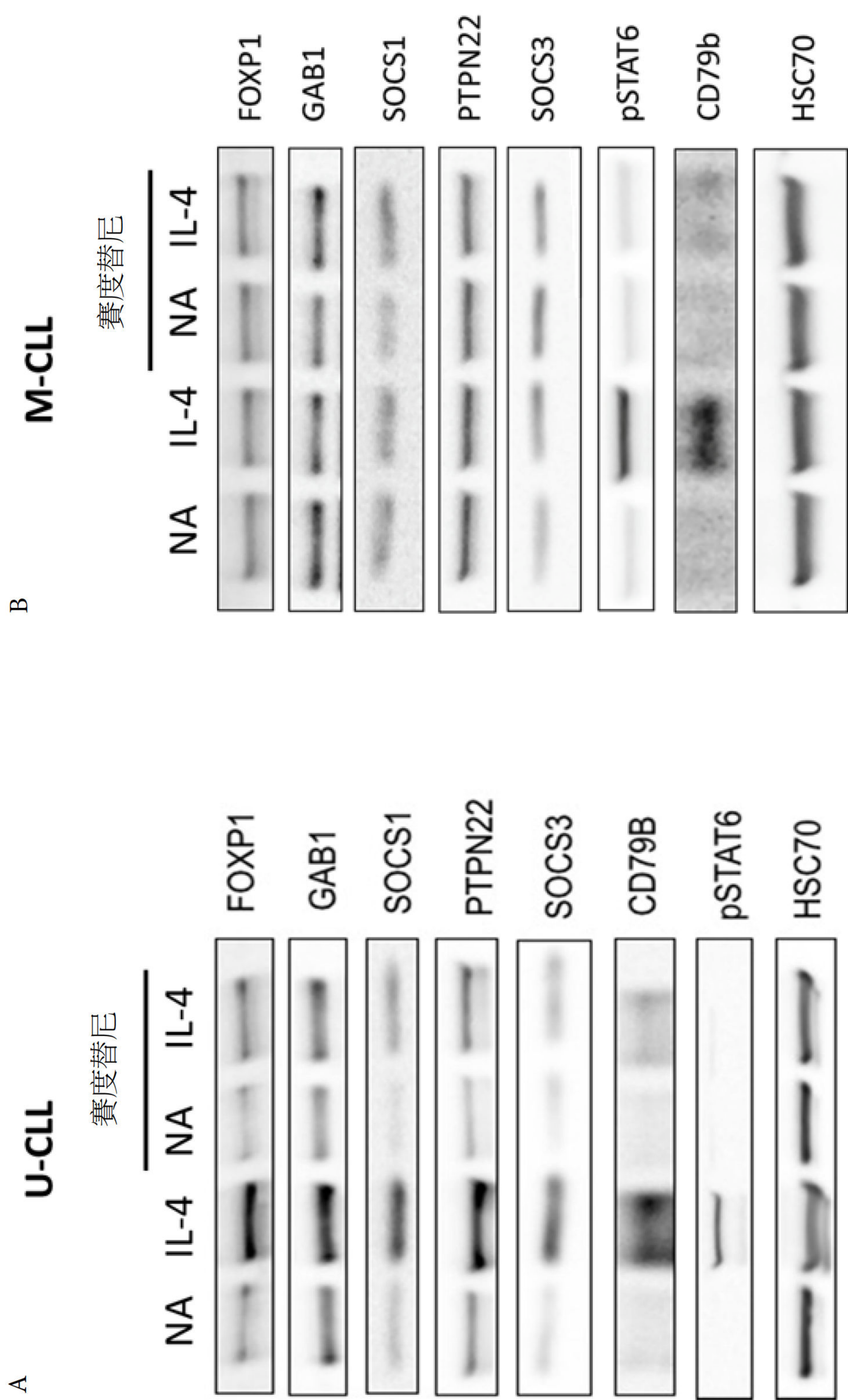
【圖7A】



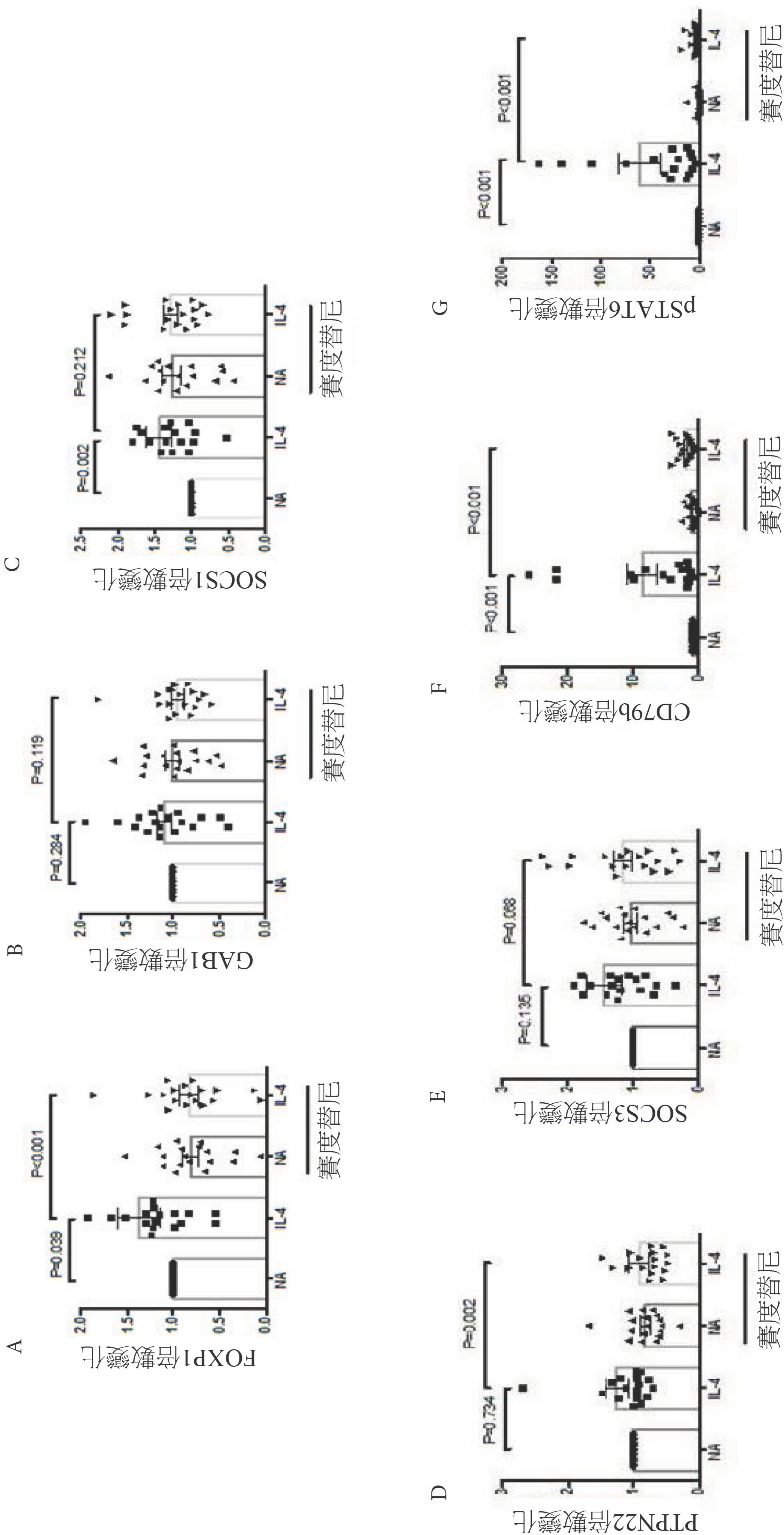
【圖7B】



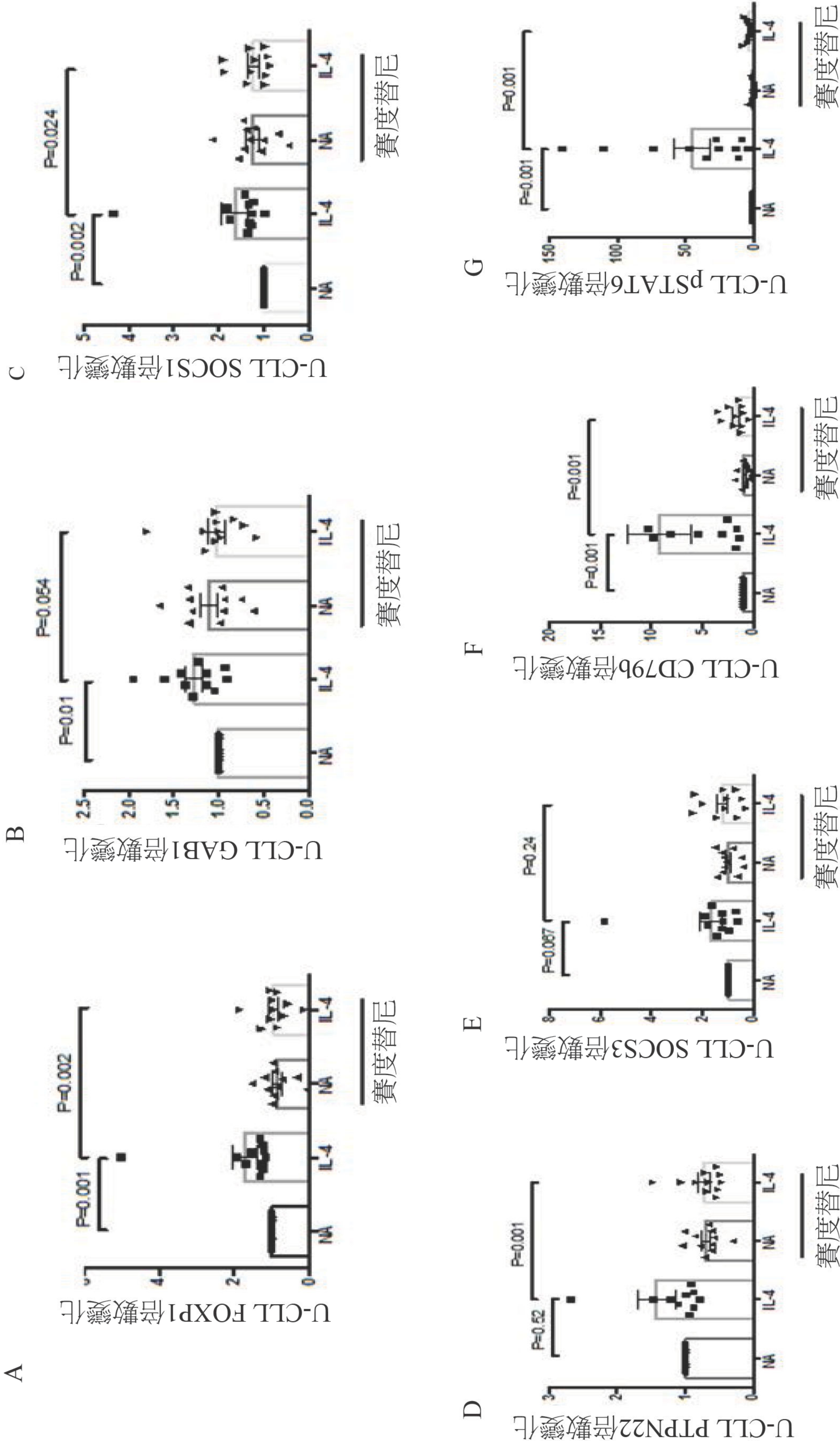
【圖8】



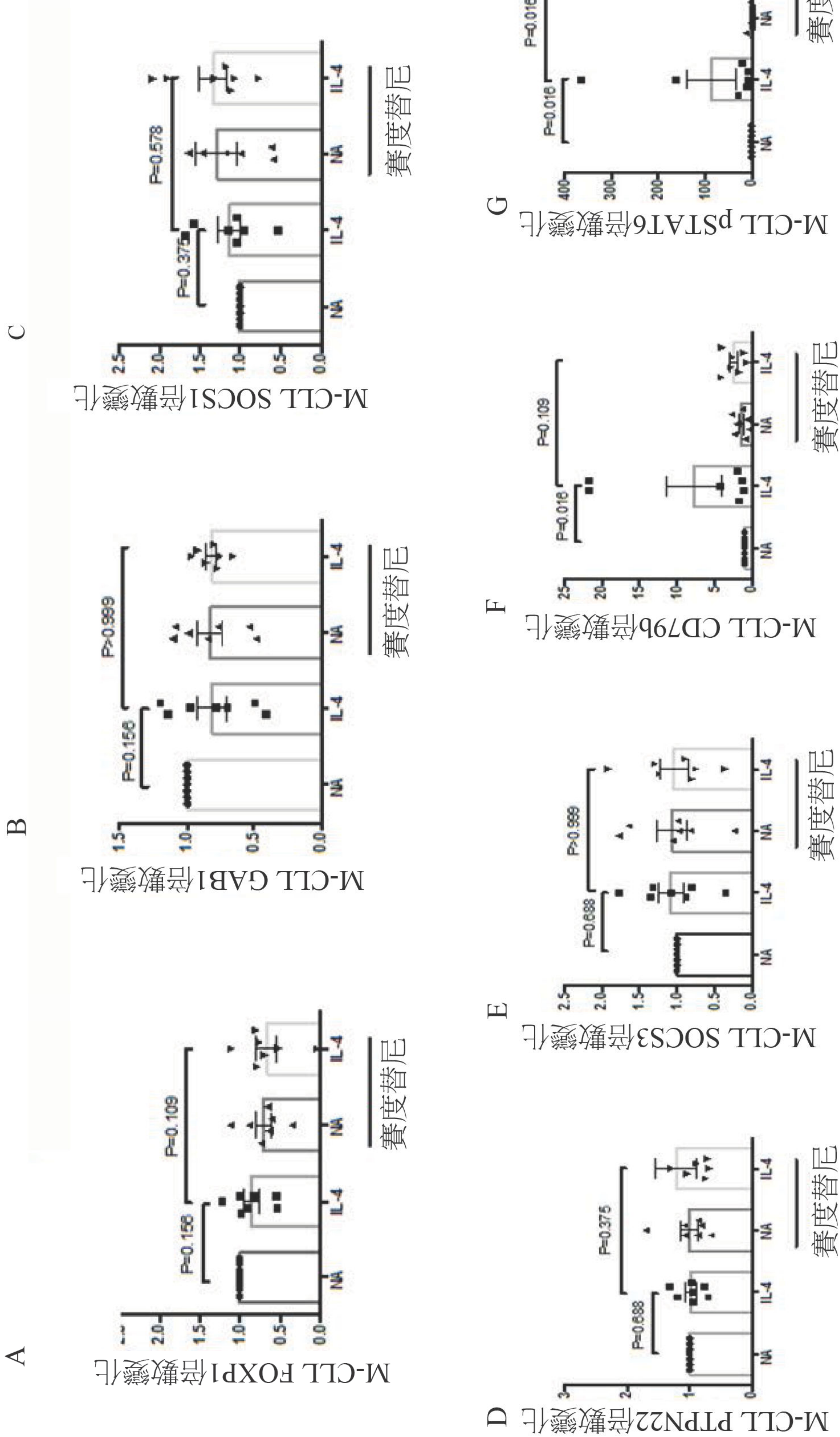
【圖9】



【圖10】



【圖11】



【圖12】