



(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 I757367 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：106139404

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 15 日

(51)Int. Cl. : A61K45/06 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

(30)優先權：2016/11/15 美國

62/422,144

2017/03/31 美國

62/479,391

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：費洛提 史蒂芬妮 FERRETTI, STEPHANE (FR)；格雷羅 尼爾森 GUERREIRO, NELSON (AU)；潔伊 賽巴斯汀 JEAY, SEBASTIEN (FR)；朱利安 亞斯崔德 JULLION, ASTRID (BE)；米列 克里斯多福 MEILLE, CHRISTOPHE (FR)；沃斯那 詹斯 WUERTHNER, JENS (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2015/198266A1

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：8 共 56 頁

(54)名稱

HDM2-p53 交互作用抑制劑之劑量及療法

(57)摘要

本發明係關於用於治療癌症之 HDM2-p53 交互作用抑制劑，其中該藥物係藉由高劑量間歇性投藥療法投與。本發明具體而言係關於 HDM2-p53 交互作用抑制劑 HDM201 及關於 4 週週期之第 1 天、第 8 天投藥療法。

The present invention relates to HDM2-p53 interaction inhibitors for use in the treatment of cancer, wherein the drug is administered by a high dose intermittent dosing regimen. The present invention relates in particular to the HDM2-p53 interaction inhibitor HDM201 and the dosing regimen d1, d8 of a 4 week cycle.

指定代表圖：

TW I757367 B

[illegible]

【圖 1】



I757367

【發明摘要】

【中文發明名稱】

HDM2-p53交互作用抑制劑之劑量及療法

【英文發明名稱】

DOSE AND REGIMEN FOR HDM2-p53 INTERACTION INHIBITORS

【中文】

本發明係關於用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該藥物係藉由高劑量間歇性投藥療法投與。

本發明具體而言係關於HDM2-p53交互作用抑制劑HDM201及關於4週週期之第1天、第8天投藥療法。

【英文】

The present invention relates to HDM2-p53 interaction inhibitors for use in the treatment of cancer, wherein the drug is administered by a high dose intermittent dosing regimen.

The present invention relates in particular to the HDM2-p53 interaction inhibitor HDM201 and the dosing regimen d1, d8 of a 4 week cycle.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

HDM2-p53交互作用抑制劑之劑量及療法

【英文發明名稱】

DOSE AND REGIMEN FOR HDM2-p53 INTERACTION INHIBITORS

【技術領域】

本發明係關於用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該藥物係遵循高劑量間歇性投藥療法投與。

【先前技術】

p53會被多種潛在致瘤過程(包括異常生長信號、DNA損害、紫外光及蛋白激酶抑制劑)誘發並活化(Millard M等人*Curr Pharm Design* 2011；17:536-559)，而且調控控制細胞生長停止、DNA修復、細胞凋亡及血管生成之基因(Bullock AN及Fersht AR. *Nat Rev Cancer* 2001；1:68-76；Vogelstein B等人，*Nature Education* 2010；3(9):6)。

人類雙微體-2 (Human Double Minute-2；HDM2)係p53之最重要的調節劑之一。其直接結合至p53，從而抑制其轉活化，且隨後引導其進行細胞質降解(Zhang Y等人*Nucleic Acid Res* 2010；38:6544-6554)。

p53係人類癌症中最常見之不活化蛋白之一，經由TP53基因之直接突變(發現在約50%之所有人類癌症中) (Vogelstein, B等人*Nature* 2000；408:307-310)或經由抑制性機制(例如HDM2之過表現) (Zhao Y等人*BioDiscovery* 2013；8:4)。

已顯示HDM2-p53交互作用之強效選擇性抑制劑(亦稱為HDM2抑制劑或MDM2抑制劑，例如NVP-HDM201)在臨床前細胞及活體內模型中恢

復p53功能(Holzer P等人於AACR 2016提供之海報，摘要編號4855)。

針對HDM2抑制劑闡述不同投藥療法且在臨床研究中對其進行測試。例如，US2013/0245089揭示治療患有癌症之患者之方法，其係藉由向患者投與約800 mg/天至約3000 mg/天之量之4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-氯-2-氟-苯基)-3-(3-氯-2-氟-苯基)-4-氰基-5-(2,2-二甲基-丙基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-3-甲氧基-苯甲酸達28天治療週期之至多約7天(在第1-7天)之投與時段、然後約21天至約23天之停藥時段來實施。

B. Higgins等人之Clinical Cancer Research中之論文(2014年5月)揭示28天週期時間表，其中每週一次投與RG7388三次，之後停藥13天(28天週期時間表)，或其中在28天時間表之連續5天投與藥物。HDM2抑制劑之其他投藥療法揭示於WO 2015/198266中。

HDM2抑制劑及其如何製備揭示於(例如) WO2013/111105 或 WO2011/076786中。

【發明內容】

HDM2抑制劑藥物研發中之目標之一係發現確保效能且同時降低不良事件之發生風險之投與高劑量的投藥療法。

已驚人地發現，一種投藥療法特別是利用HDM2抑制劑治療實體腫瘤。亦發現此投藥療法可用於利用MDM2抑制劑治療血液腫瘤。

特定而言，本發明提供以下態樣、有利特徵及具體實施例，其分別單獨或呈組合物列示於以下條目中：

1. 一種用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，

其中在治療週期內之兩個不同投與日投與藥物，

其中第一投與日與第二投與日間隔一段短暫無投藥期，且第一或較

早治療週期之第二投與日與下一週期之第一投與日間隔一段長時間無投藥期，

其中該短暫無投藥期由4至8天組成，且該長時間無投藥期由13至27天組成，且

其中該治療由至少2個治療週期組成。

2. 如條目1之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該短暫無投藥期由4至8天組成，且該長時間無投藥期由18至22天組成。

3. 如條目1之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該短暫無投藥期由5至7天組成，且該長時間無投藥期由19至21天組成。

4. 如條目1之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該短暫無投藥期由6天組成，且該長時間無投藥期由20天組成。

5. 如條目1至4中任一項之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該抑制劑係選自依達奴林 (idasanutlin) (RG7388、RO5503781)、RG7775 (RO6839921)、AMG232、DS3032 (DS3032b)、ALRN-6924、ATSP-7041、CGM097及HDM201之群。

6. 如條目1至4中任一項之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該抑制劑係選自CGM097及HDM201之群。

7. 如條目1至4中任一項之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該抑制劑係CGM097。

8. 如條目1至4中任一項之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該抑制劑係HDM201。

9. 如條目7之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該

抑制劑係CGM097硫酸鹽。

10. 如條目8之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該抑制劑係HDM201琥珀酸。

11. 如條目8或10之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該等投與日之劑量係100 mg至200 mg。

12. 如條目8或10之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該投與日之該日劑量係100 mg至150 mg。

13. 如條目8或10之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該投與日之該日劑量係120 mg。

14. 如前述條目中任一項之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該癌症係TP53野生型腫瘤。

15. 如前述條目中任一項之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該癌症係實體腫瘤。

16. 如條目15之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該實體腫瘤係選自諸如脂肪肉瘤或軟組織肉瘤等肉瘤、諸如皮膚黑色素瘤或葡萄膜黑色素瘤等黑色素瘤、胚細胞瘤(例如神經胚細胞瘤)、結腸腫瘤、結腸直腸腫瘤、腎腫瘤及肝腫瘤。

17. 如前述條目中任一項之HDM2-p53交互作用抑制劑，其與促血小板生成素受體激動劑組合用於治療癌症。

18. 如條目17之HDM2-p53交互作用抑制劑，其與促血小板生成素受體激動劑組合用於治療癌症，其中該促血小板生成素受體激動劑係艾曲波帕(eltrombopag)。

19. 如前述條目中任一項之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑

制劑，其中該治療降低血液學毒性之風險。

20. 如條目19之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該等血液學毒性係選自血小板減少症、嗜中性球減少症、白血球減少症、淋巴球減少症、貧血之群。

21. 如條目19之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該血液學毒性係血小板減少症。

22. 如條目1至14中任一項之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該癌症係血液腫瘤。

23. 如條目22之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該血液腫瘤係白血病。

24. 如條目22之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該血液腫瘤係選自急性骨髓性白血病(AML)、骨髓發育不良症候群(MDS)及急性淋巴母細胞性白血病(ALL)。

25. 如條目22至24中任一項之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該血液腫瘤係復發/難治性血液腫瘤。

26. 如條目1至4中任一項之用於治療癌症之HDM2-p53交互作用抑制劑，其中該抑制劑係CGM097或HDM201，較佳HDM201，其中該投與日之該日劑量係100 mg至150 mg，較佳120 mg，且其中該癌症係復發/難治性TP53野生型血液腫瘤，其選自急性骨髓性白血病(AML)、骨髓發育不良症候群(MDS)及急性淋巴母細胞性白血病(ALL)，較佳AML。

本發明之較佳實施例係：

一種HDM2-p53交互作用抑制劑藥物HDM201，其用於治療實體腫瘤，其中該藥物係在4週(28天)治療週期之第1天及第8天投與，其中該治

療由至少2個治療週期組成，且每一投與日時該藥物之劑量係約120 mg。

本發明之另一較佳實施例係：

一種HDM2-p53交互作用抑制劑藥物HDM201，其用於治療血液腫瘤，其中該藥物係在4週(28天)治療週期之第1天及第8天投與，其中該治療由至少2個治療週期組成，且每一投與日時該藥物之劑量係約120 mg。

如上文所述之本發明之投藥療法提供等級3/4血小板減少症之高度有利之治療指數、低發病率，通常達成治療上相關之暴露、p53路徑活化(GDF-15上調)及臨床活性。

【圖式簡單說明】

在下文中，參照附圖詳細闡述本發明，在附圖中：

圖1圖解說明本發明之最佳投藥療法1B (列「Pref.」)及一些替代療法A1-E2。X1及X2係投與HDM2抑制劑藥物之當天。

圖2顯示針對利用療法1B以120 mg治療之患者估計之每週期的平均濃度。同類群組1：120 mg。同類群組2：120 mg，新變體。虛線：腫瘤停滯(SJSA-1細胞系)，點線：腫瘤停滯(脂肪肉瘤細胞系)。每一個別患者係由圓圈代表。

圖3顯示幾何平均濃度-時間曲線(療法1A，週期1，第1天)(PAS)。

圖4顯示第一週期期間之個別人類平均NVP-HDM201濃度(DDS)。個別C(平均值) = 週期1結束時之個別AUC模式除以週期1之持續時間(以小時表示)。平均劑量值 = 週期1結束時之總累積劑量除以週期1之持續時間(以天表示)。

圖5顯示基於如每一療法中測試之以下劑量建模之血小板動力學曲線(自頂部至底部依次)：Reg2C (D1-7 Q4wk)：25mg (6.25mg/d)；Reg2A

(D1-14 Q4wk): 20mg (10mg/d) ; Reg1B (第1、8天，Q4wk)：150mg (10.7 mg/d) ; Reg1A (D1 Q3wk): 350mg (16.7 mg/d)。

圖6圖解說明AML患者(具有可用之骨髓吸出物之患者)中骨髓(BM)吸出物之胚細胞百分比之最佳變化%。

*進行之治療；最佳變化%之數目係≥100；TF：治療失敗；CR：完全反應；CRi：血球計數未完全恢復之形態CR。日劑量：療法1A：250 mg、350 mg或400 mg。療法1B：150 mg。療法2A：20 mg、30 mg。療法2C：45 mg。

圖7顯示對於具有血液腫瘤之患者，第一治療週期期間之個別平均濃度對每療法之劑量。

120 ng/mL之列 = 自人類SJSA-1異種移植大鼠95%腫瘤消退。41 ng/mL之列 = 源自人類SJSA-1 (骨肉瘤)異種移植大鼠中TGI PK/PD建模之腫瘤停滯的平均濃度。19 ng/mL之列 =源自人類HSAX2655 (脂肪肉瘤) PDX大鼠中TGI PK/PD建模之腫瘤停滯的平均濃度。

平均劑量值之計算(mg/天)：

療法	日劑量(mg)	投與天數	每週期之總劑量(mg)	週期持續時間(天)	平均劑量(mg/天)
1A	250	1	250	21	11.9
	350	1	350	21	16.7
	400	1	400	21	19
1B	150	2	300	28	10.7
2A	20	14	280	28	10
	30	14	420	28	15
2C	45	7	315	28	11.3

圖8顯示根據療法1B經HDM201治療之肉瘤(脂肪肉瘤及其他肉瘤)患者最佳的自基線之變化%(以直徑之和表示)及最佳總體反應(2017年9月)。
PD：進展疾病，SD：穩定疾病，PR：部分反應。

【實施方式】

下文更詳細地闡述並例示本發明。

在一個態樣中，本發明提供：

一種用於治療癌症之**HDM2-p53**交互作用抑制劑，

其中在治療週期內之兩個不同投與日投與藥物，

其中第一投與日與第二投與日間隔一段短暫無投藥期，且第一或較早治療週期之第二投與日與下一週期之第一投與日間隔一段長時間無投藥期，

其中該短暫無投藥期由4至8天組成，且該長時間無投藥期由13至27天組成，且

其中該治療由至少2個治療週期組成。

「投與日」意指此係患者服用**HDM2**抑制劑藥物之日。患者可隨後在該日服用藥物作為一個單一劑量，或將日劑量分成較小部分，例如在早上服用日劑量之一半且在完全服用另一半。較佳地，劑量係以一個單一劑量服用。

「無投與日」係期間患者未接受**HDM2**抑制劑藥物之彼等日。一個緊接一個且未間隔投與日之一系列無投與日形成「無投與時段」。患者可在無投與日接受其他藥物。因此，無投與意指僅未投與**HDM2**抑制劑藥物。

「由x至y天組成之時段」該時段之持續時間係x至y天長。例如，「由6天組成之時段」係6天長之時間段。

「在治療週期內之兩個不同投與日投與」意指每個治療週期僅具有兩個投與日，而非(例如)三個或更多個投與日，亦非僅一個投與日。換言之，治療週期由兩個不同投與日組成。「兩個不同投與日」意指兩日並不一起落在一個投與日，而是兩個分開、個別日，例如28天治療週期之第1

天及第8天。

術語「治療週期」指示形成一個具有投與日及無投與日之治療方案之日之數量及次序，隨後再次重複此治療方案。例如，具有投與日1及8之28天之治療週期意指在第1天、第8天、第29天、第36天、第57天、第64天、第85天、第92天等投與藥物。

本發明提供HDM2-p53交互作用抑制劑藥物或任何其醫藥上可接受之鹽，其用於治療癌症，

其中在治療週期內之兩個不同投與日投與藥物，

其中第一投與日與第二投與日間隔一段短暫無投藥期，且第一或較早治療週期之第二投與日與下一週期之第一投與日間隔一段長時間無投藥期，

其中該短暫無投藥期由4至8天組成，且該長時間無投藥期由13至27天組成，且

其中該治療由至少2個治療週期組成。

或者，本發明提供治療需要該治療之人類患者之癌症之方法，其包含投與有效量之HDM2-p53交互作用抑制劑藥物或任何其醫藥上可接受之鹽，

其中該治療之特徵在於在治療週期內之兩個不同投與日投與藥物，

且第一投與日與第二投與日間隔一段短暫無投藥期，且第一或較早治療週期之第二投與日與下一週期之第一投與日間隔一段長時間無投藥期，

且該短暫無投藥期由4至8天組成，且該長時間無投藥期由13至27天組成，且

該治療由至少2個治療週期組成。

作為又一替代方案，本發明提供HDM2-p53交互作用抑制劑藥物或

任何其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製備用於治療癌症藥劑，

其特徵在於在治療週期內之兩個不同投與日投與藥物，

且第一投與日與第二投與日間隔一段短暫無投藥期，且第一或較早治療週期之第二投與日與下一週期之第一投與日間隔一段長時間無投藥期，

且該短暫無投藥期由4至8天組成，且該長時間無投藥期由13至27天組成，且

該治療由至少2個治療週期組成。

作為又一替代方案，本發明提供用於治療癌症之藥劑，其HDM2-p53交互作用抑制劑藥物或任何其醫藥上可接受之鹽，

其特徵在於在治療週期內之兩個不同投與日投與藥物，

且第一投與日與第二投與日間隔一段短暫無投藥期，且第一或較早治療週期之第二投與日與下一週期之第一投與日間隔一段長時間無投藥期，

且該短暫無投藥期由4至8天組成，且該長時間無投藥期由13至27天組成，且

該治療由至少2個治療週期組成。

只要有臨床意義，即至少減少或控制腫瘤生長，且不良事件可耐受，則重複治療。本發明之治療由至少2個治療週期、較佳2至20個治療週期組成。然而，若有臨床意義，則繼續治療法超過第20個治療週期。

圖1圖解說明屬本發明之一些具體投藥療法。「Pref.」列提供最佳投藥療法。該投藥療法之治療週期由4週、即28天(第1天-第28天)組成。該圖中指示為「X1」(第一投與日)及「X2」(第二投與日)之投與日係在第

1天及第8天。此在X1與X2之間留下6天之無投與時段，即第2天至第6天(短暫無投藥期)，且在X2與下一治療週期之X1之間留下20天之無投與時段，即第9天直至第28天(長時間無投藥期)。則此實例中之第29天將為下一治療週期之第1天。

在本發明之實施例中，投與日X1及X2之劑量較佳相同，例如在第1天(X1)為120 mg且在第8天(X2)為120 mg。

在本發明之最佳投藥療法中，治療週期持續28天，即4週，且在第1天及第8天投用藥物HDM2抑制劑。此療法亦稱為「d1、d8 q4w」或類似縮寫型式。此最佳投藥療法在本文中亦稱為「療法1B」。

代替第二投與日最佳為第8天，該第二投與日或者可在第6、7、9或10天。

根據治療週期之長度(較佳3、4或5週)而定，此會導致較短暫或較長時間之無投藥期。例如，若治療週期之長度範圍係3至5週，則短暫無投藥期之範圍係4至8天，且長時間投藥期之範圍係13至27天。4週之治療週期最佳。

自如上文定義之短暫的及長時間無投藥期之彼等範圍所產生的所有可能之療法，圖1顯示列A1、A2、B1、B2、C1、C2、C3、D1、D2、E1、E2中之較佳選項。更佳之療法係A2、B1、B2、C1、C2、C3、D1、D2、E1。甚至更佳者係療法A2、B2、C2、D1、E1。甚至更佳者係療法B2、C2、D1。最佳者係療法C2，其等於如上文所提及之「療法1B」。

術語「HDM2抑制劑」，亦稱作「HDM2i」、「Hdm2i」、「MDM2抑制劑」、「MDM2i」、「Mdm2i」，在本文中表示以小於10 μM 、較佳小於1 μM 、較佳在nM範圍內之IC₅₀抑制HDM-2/p53或HDM-

4/p53交互作用的任何化合物，該 IC_{50} 係藉由時間解析螢光能量轉移(TR-FRET)分析量測。p53-Hdm2及p53-Hdm4交互作用之抑制係藉由時間解析螢光能量轉移(TR-FRET)來量測。螢光能量轉移(或Foerster共振能量轉移)闡述供體與受體5個螢光分子之間之能量轉移。對於此分析而言，經C-端生物素部分標記之MDM2蛋白質(胺基酸2-188)及MDM4蛋白質(胺基酸2-185)與用作供體螢光團之鎔標記之鏈黴抗生物素蛋白(Perkin Elmer, Inc., Waltham, MA, USA)組合使用。p53衍生之經Cy5標記之肽Cy5-TFSDLWKLL (p53 aa18-26)係能量受體。在340 nm激發供體10分子後，MDM2或MDM4與p53肽之間之結合交互作用誘導在665 nm之受體發射波長下的能量轉移及增強之反應。因抑制劑分子結合至MDM2或MDM4之p53結合位點破壞p53-MDM2或p53-MDM4複合物之形成造成在615 nm之供體發射增加。由時間解析模式中所量測之兩個不同螢光信號之15個原始數據計算比率計量之FRET分析讀出(計數率665 nm/計數率615 nm $\times$ 1000)。該分析可根據以下程序來實施：以下列方式實施測試：在白色1536w微量滴定板(Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Germany)中，以3.1 μ l之總體積，藉由在反應緩衝液(PBS、125 mM NaCl、0.001% Novexin (由碳水化合物聚合物(Novexin聚合物，其經設計以增加蛋白質之溶解度及穩定性；Novexin Ltd., ambridgeshire, United Kingdom)、0.01%明膠、0.2% Pluronic (來自環氧乙烷及環氧丙烷之嵌段共聚物，BASF, Ludwigshafen, Germany)、1 mM DTT組成)中，組合稀釋於90% DMSO/10% H₂O中之100 nl化合物(3.2%最終DMSO濃度)與2 μ l經鎔20標記之鏈黴抗生物素蛋白(最終濃度2.5 nM)，之後添加稀釋於分析緩衝液中之0.5 μ l MDM2-Bio或MDM4-Bio (最終濃度10 nM)。在室溫

下將溶液預培育15分鐘，之後添加分析緩衝液中之0.5 μ l Cy5-p53肽(最終濃度20 nM)。在室溫下培育10分鐘，然後讀取板。為量測樣品，使用具有以下設置30之Analyst GT多模式微量板讀取器(Molecular Devices)：二向分光鏡380 nm、激發330 nm、發射供體615 nm及發射受體665 nm。藉由使用XLfit曲線擬合來計算IC₅₀值。若未說明，則試劑係購自Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, USA。

在本發明之態樣中，HDM2抑制劑可選自(S)-1-(4-氯-苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(3-側氧基-六氫吡嗪-1-基)-反式-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-1-(4-氯-苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基-六氫吡嗪-1-基)-反式-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-1-(4-氯-苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(6-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基-六氫吡嗪-1-基)-反式-環己基甲基]-胺基}-吡啶-3-基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-1-(4-氯-苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(6-{甲基-[4-(3-甲基-4-側氧基-咪唑啉-1-基)-反式-環己基甲基]-胺基}-吡啶-3-基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-1-(4-氯-苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(5-{甲基-[4-(3-甲基-4-側氧基-咪唑啉-1-基)-反式-環己基甲基]-胺基}-吡嗪-2-基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

1-(4-氯-苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基-六氫吡嗪-1-基)-反式-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-

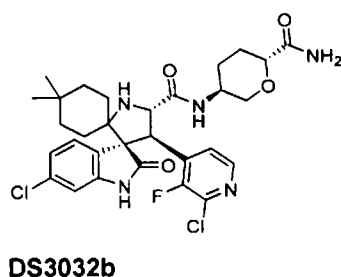
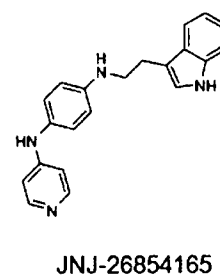
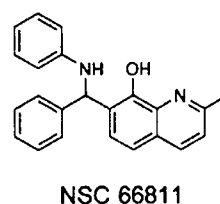
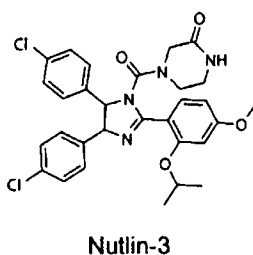
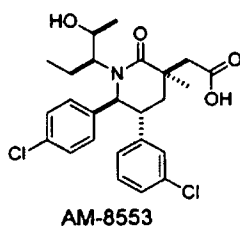
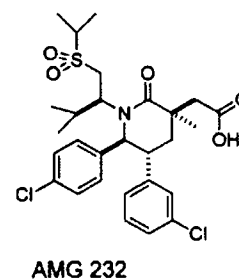
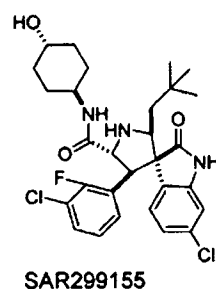
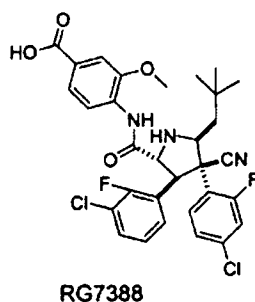
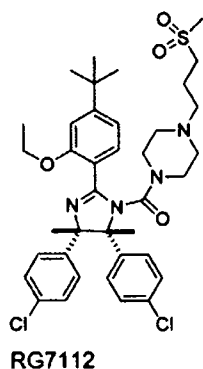
3-酮；

(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-6-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮；

4-[(S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-2-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-3-異丙基-6-側氧基-3,4,5,6-四氫-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-基]-苯甲腈；

(S)-5-(5-氯-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-6-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮；

(S)-5-(3-氯-4-氟苯基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-((R)-1-甲氧基丙-2-基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮；

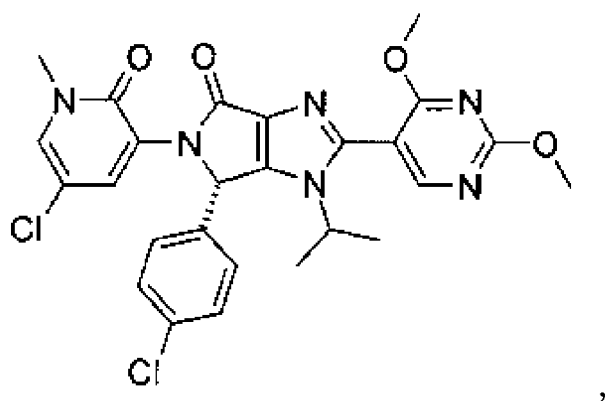


及

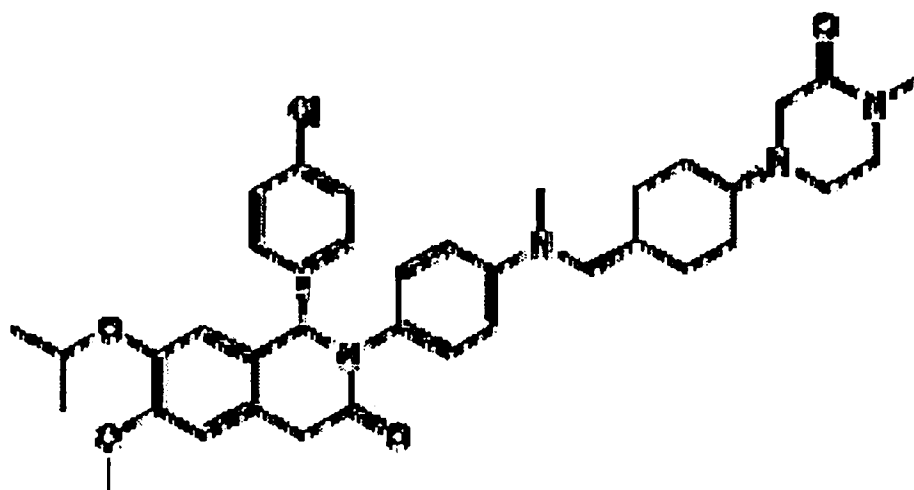
(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基-d6-嘧啶-5-基)-1-((R)-1-甲氧基丙-2-基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮；依達奴林(RG7388, RO5503781)；RG7775(RO6839921)；AMG232；DS3032 (亦稱作DS3032b)；ALRN-6924；ATSP-7041；CGM097；及HDM201。

較佳地，HDM2抑制劑係選自依達奴林(RG7388、RO5503781)、RG7775 (RO6839921)、AMG232、DS3032 (DS3032b)、ALRN-6924、ATSP-7041、CGM097及HDM201。

更佳地，HDM2抑制劑係選自HDM201，即(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-6-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮，亦稱為(6S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮，



及CGM097，即(S)-1-(4-氯-苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基-六氫吡嗪-1-基)-反式-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮，亦稱為反式-1(S)-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-[4-[N-甲基-N-[4-(4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基)環己基甲基]胺基]苯基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-酮，



CGM097可以游離鹼或醫藥上可接受之鹽形式存在，較佳地，其係以硫酸鹽形式、更佳以硫酸氫鹽形式存在。CGM097鹽闡述於WO2012/066095中。

HDM201可以游離分子形式或以酸變體形式存在。酸變體可為由HDM201與酸形成之鹽，或HDM201酸複合物，或呈HDM201酸共晶體形式，較佳地，HDM201係以共晶體形式存在。較佳地，酸係琥珀酸。最佳地，HDM201係以琥珀酸共晶體形式存在。HDM201變體闡述於WO2013/111105中。

最佳地，HDM2抑制劑係HDM201。本發明之投藥療法尤其適用於HDM201。

本發明之投藥療法之兩個投與日之劑量尤其適用於HDM201。對於其他HDM2抑制劑而言，此劑量可能需要基於彼等其他HDM2抑制劑之每個治療週期之推薦總臨床劑量除以2來進行初始調整。隨後可基於利用該初始調整劑量之觀察臨床效能及毒物學發現進一步調整該初始調整劑量。

在本發明投與日之HDM2抑制劑之日劑量可為50 mg至400 mg，較佳80 mg至300 mg，更佳100 mg至200 mg，甚至更佳100 mg至180 mg，甚至更佳100 mg至150 mg，甚至更佳100 mg至130 mg，甚至更佳110 mg

至130 mg，最佳約120 mg。彼等劑量係指未慮及任何鹽形成物、複合物形成物或共晶體形成物之游離藥物分子。彼等日劑量尤其適用於HDM201作為HDM2抑制劑。

在本發明之實施例中，投與日X1及X2之劑量較佳相同，例如在第1天(X1)為120 mg且在第8天(X2)為120 mg。

此外，在本發明之實施例中，投與日X1及X2之劑量較佳係由患者作為單一劑量單元服用之單一劑量，例如在第1天(X1)時以一粒膠囊或一粒錠劑120 mg及在第8天(X2)時以一粒膠囊或一粒錠劑120 mg。

本發明之投藥療法尤其適用於實體腫瘤、尤其TP53野生型實體腫瘤。該等實體腫瘤可為(例如)肉瘤(例如脂肪肉瘤或軟組織肉瘤)、黑色素瘤或骨肉瘤，黑色素瘤(例如皮膚黑色素瘤(skin melanoma, cutaneous melanoma)或葡萄膜黑色素瘤)、胚細胞瘤(例如神經胚細胞瘤)、結腸腫瘤、結腸直腸腫瘤、腎腫瘤(腎細胞癌)、肝腫瘤(肝細胞癌)、睪丸癌。本發明之投藥療法甚至更尤其適用於肉瘤，例如脂肪肉瘤及其他肉瘤。

本發明之投藥療法具有如下優點：其降低血液學毒性(例如血小板減少症、嗜中性球減少症、白血球減少症、淋巴球減少症、貧血)之風險。本發明之投藥療法尤其適用於降低血小板減少症之風險。

包含HDM2-p53交互作用抑制劑之治療可與促血小板生成素受體激動劑組合，較佳地，該促血小板生成素受體激動劑係可以商標PROMACTA或REVOLADE獲得之艾曲波帕(INN)。此組合可進一步降低血球減少症、尤其血小板減少症及/或嗜中性球減少症之風險。

根據本發明，投與日之日劑量係100 mg至150 mg。舉例而言，日劑量可為100 mg、105 mg、110 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135

mg、140 mg、145 mg或150 mg。較佳地，日劑量係選自120 mg、125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg或150 mg。更佳地，日劑量係選自120 mg或150 mg。甚至更佳地，日劑量係120 mg。

作為本發明之又一態樣，提供：

HDM2-p53交互作用抑制劑與一或多種其他治療活性劑之組合，其用於治療癌症，

其中HDM2-p53交互作用抑制劑係在治療週期內之兩個不同投與日投與，

其中第一投與日與第二投與日間隔一段短暫無投藥期，且第一或較早治療週期之第二投與日與下一週期之第一投與日間隔一段長時間無投藥期，

其中該短暫無投藥期由4至8天組成，且該長時間無投藥期由13至27天組成，

其中該治療由至少2個治療週期組成。

其他治療活性劑較佳係抗癌劑。

在治療血液腫瘤(例如AML、MDS)時，該抗癌劑可選自

FLT3抑制劑(例如吉特瑞尼(gilterinib)、奎紮替尼(quizartinib))，

BCL2抑制劑(例如那維托克萊克斯(navitoclax)、維尼托克萊克斯(venetoclax))，

其他HDM2抑制劑(例如依達奴林)

去甲基化劑(HMA) (例如委丹紮(Vidaza) [氮胞苷、5-氮胞苷]、達珂(Dacogen) [地西他濱(decitabine)]、胍地西他濱(guadecitabine))，

蒽環(例如伊達比星(idarubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、多柔比

星(doxorubicin)、泛艾黴素(epirubicin))；

抗CD33抗體(例如滅髓瘤(Mylotarg) [吉妥珠單抗(gemtuzumab)]、瓦達土昔單抗(vadastuximab))

及其他試劑(例如AraC [阿糖胞苷(cytarabine, aracytine)])

在治療實體腫瘤(例如脂肪肉瘤或其他肉瘤、黑色素瘤或葡萄膜黑色素瘤)時，該抗癌劑可選自

CDK-4/6 抑制劑(例如瑞博西尼(ribociclib)、帕博西尼(palbociclib))，

蛋白激酶C抑制劑(例如賽利耐克(selinexor)、WO2017/029588中揭示之PKCi中之一或多者，即3-(1*H*.-吡啶-3-基)-4-[2-(4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-喹啉-4-基]-吡咯-2,5-二酮或其醫藥上可接受之鹽或3-胺基-*N*-(3-(4-胺基-4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲醯胺或其醫藥上可接受之鹽、3-胺基-*N*-(3-(4-胺基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲醯胺或其醫藥上可接受之鹽及3-胺基-*N*-(3-(4-胺基-4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲醯胺)，

及其他試劑(例如哈拉文(Halaven) [埃雷布林(eribulin)]、永得利斯(Yondelis) [曲貝替定(trabectedin)])。

實例

實例1

此實例提供支持1期試驗CHDM201X2101中具有實體腫瘤之患者之單一試劑HDM201的本發明之劑量及療法的臨床安全性及藥物動力學(PK)數據之概述。

於本文中，數據係在患有TP53野生型(WT)晚期實體腫瘤、在標準治療中進展或未進行標準治療之患者中對HDM201進行之此多中心、開放標籤、首次用於人體之I期研究揭示(NCT02143635)。

發現較佳在4週週期之d1及d8給予120mg HDM201 (方案1B)。日期係來自數據截止日期為2016年9月19日之單一治療法試驗。

研究之I期部分之主要目標係測定最大耐受劑量(MTD)及/或鑑別HDM201之較佳劑量。研究設計容許平行探索HDM201之兩種廣泛投藥策略在實體惡性病中之安全性、耐受性及臨床活性：間歇性高劑量療法(療法1A及1B)及延長之低劑量療法(療法2A及2C)。表1概述在實體腫瘤患者中評估之每一類別中之投藥療法。表2提供參與此研究之患者之基線特徵。

主要目標之終點係第一治療週期期間劑量限制性毒性(DLT)之發生率。儘管主要分析基於DLT率估計MTD，但最終較佳劑量測定利用超出週期1 DLT率之其他數據，包括晚期週期耐受性、PK、PD及抗腫瘤活性。

表1：實體腫瘤組中評估之HDM201投藥療法及劑量值

	投藥療法	劑量值 (患者之數目)	患者之總數
間歇性高劑量療法	1A (d1 Q3週)	12.5mg (n=1)	N=26
		25mg (n=1)	
		50mg (n=4)	
		100 mg (n=4)	
		200mg (n=5)	
		250mg (n=6)	
		350mg (n=5)	

延長之低劑量療法	1B (4週週期之d1、 d8)	120mg (n=9)	N=20
		150mg (n=8)	
		200mg (n=3)	
	2A (2週給藥/2週停 藥)	1mg (n=1)	N=20
		2mg (n=2)	
		4mg (n=4)	
		7.5mg (n=4)	
		15mg (n=4)	
		20mg (n=5)	
	2C (1週給藥/3週停 藥)	15mg (n=8)	N=19
		20mg (n=6)	
		25mg (n=5)	

患者群體

參與此研究之患者之特徵在於以下準則：

- 年齡≥18歲且儘管採用標準治療法但仍具有進展之局部晚期或轉移性實體惡性病或對其不存在有效標準治療法的患者
- 自篩選前不超過36個月收集之腫瘤生檢獲得之具有經記載TP53 WT狀態(至少在外顯子5-8中無突變)的腫瘤
- 根據實體腫瘤中之反應評估準則(RECIST) v1.1，可量測或不可量測(但可評估)之疾病
- 美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG)體能狀態≤2
- 先前未利用抑制p53-HDM2交互作用之化合物(例如RG7388或NVP-CGM097)治療
- 在研究治療之前≤2週，未利用靶向髓系之生長因子(例如G-CSF)治療

- 絕對嗜中性球計數>1,500/ μ L，血小板計數>100,000/ μ L，血紅素>9.0g/dL

表2提供參與此研究之患者之基線特徵。

表2：基線特徵(FAS)

特徵	療法1A (n=26)	療法1B (n=20)	療法2A (n=20)	療法2C (n=19)	所有療法 (N=85)
年齡(中值)，歲 範圍	62 18-80	63 31-78	60 38-76	57 37-74	60 18-80
性別(男性)，n (%)	9 (35)	11 (55)	15 (75)	13 (68)	48 (56)
種族，n (%)					
高加索人	14 (54)	14 (70)	14 (70)	15 (79)	57 (67)
黑種人	1 (4)	0	0	0	1 (1)
亞洲人	8 (31)	5 (25)	4 (20)	4 (21)	21 (25)
其他	2 (8)	1 (5)	2 (10)	0	5 (6)
丟失	1 (4)	0	0	0	1 (1)
WHO/ECOG PS* n (%)					
0	12 (46)	9 (45)	11 (55)	10 (53)	42 (49)
1	14 (54)	11 (55)	9 (45)	9 (47)	43 (51)
腫瘤類型，n (%)					
脂肪肉瘤	3 (12)	4 (20)	1 (5)	1 (5)	9 (11)
肉瘤(其他)	8 (31)	2 (10)	6 (30)	3 (16)	19 (22)
皮膚黑色素瘤	0	1 (5)	2 (10)	0	3 (4)
葡萄膜黑色素瘤	2 (8)	3 (15)	1 (5)	1 (5)	7 (8)
結腸	0	1 (5)	4 (20)	3 (16)	8 (9)
腎	0	0	1 (5)	1 (5)	2 (2)
其他	13 (50)	9 (45)	5 (25)	10 (53)	37 (44)
先前抗瘤療法之數 目，n (%)					
0	0	2 (10)	1 (5)	1 (5)	4 (5)
1	7 (27)	5 (25)	1 (5)	1 (5)	14 (16)
2	7 (27)	4 (20)	7 (35)	5 (26)	23 (27)
≥3	12 (46)	9 (45)	11 (55)	12 (63)	44 (52)

*WHO/ECOG PS：美國東岸癌症臨床研究合作組織/世界衛生組織

體能狀態

統計分析

依據Bayesian邏輯式迴歸模型(BLRM)，以藥物增量合併藥物過量控制(EWOC)原則指導劑量遞增的決定。

決定係基於自研究中評估之所有劑量值及療法獲得之數據的綜合，包括劑量限制性毒性、在第一治療週期期間之所有不良事件評價準則(CTCAE)等級 ≥ 2 毒性數據以及可評估患者之藥物動力學及藥效學。

劑量遞增及療法選擇中亦慮及週期2血液學毒性。

劑量/療法調整

在利用單一試劑HDM201之實體腫瘤中評估之4種投藥療法中，發現間歇性高劑量療法1B (4週週期之d1及d8)具有最有利之治療指數。在所有測試之劑量中，此療法中等級3/4血小板減少症最低，且在120mg之選擇RDE下治療之患者中未出現(參見表3-1)。最常見之非血液學毒性係胃腸，但在4種療法中評估之任何劑量值下皆不是劑量限制的。藥物動力學數據展現，基於臨床前數據之PK/PD建模，對於療法1B於120mg劑量值下達成治療相關之暴露，且由以此劑量治療之患者中臨床效能之觀察(1名患者具有長期持續PR，1名患者具有未確認之PR且1名患者具有SD)進一步支持。120mg劑量亦在由支持劑量遞增之Bayesian邏輯式迴歸模型(BLRM)推薦之有利劑量範圍內。因此，以120 mg之劑量之療法1B被認為係最佳之劑量及療法。

詳細臨床概述

在數據截止時(2016年9月19日)，在所評估之4種投藥療法中，85名具有實體腫瘤之患者經HDM201治療(參見表1)。所有評估療法中之劑量限制性毒性主要與骨髓抑制有關。

在所有劑量限制性血球減少症中，在各療法中，等級3/4嗜中性球減

少症及血小板減少症係最常觀察到的(表3)。因此，4種療法中等級3/4血球減少症(最重要的是，血小板減少症)之比較發病率係通知選擇用於擴大之療法及劑量的關鍵因素。

發現在研究期間，HDM201誘導之骨髓抑制可以延遲發作(超過週期1)。因此，亦在研究過程期間使用非結合靈敏性模型將週期2中出現之劑量限制性血液學毒性作為劑量遞增決定之因素。表4概述在實體腫瘤中評估之所有療法中週期1期間之劑量限制性毒性的數量及週期2中之劑量限制性血液學毒性。

首先以劑量遞增評估間歇性高劑量療法1A及延長之低劑量療法2A。在達成預測治療相關之暴露之劑量值下，兩種療法皆具有不利之DLT率及延遲血液學毒性。因此，開發探索兩種額外療法之同類群組：間歇性高劑量療法1B及延長之低劑量療法2C。在療法2C中，在暴露低於基於PK/PD建模預測有效之彼等暴露之劑量值下觀察到DLT。

根據療法1B以3個不同劑量值(120 mg、150 mg及200 mg)治療20名患者。由於療法1B中之研究治療而報告為懷疑之最常見之AE (所有等級)係噁心(12名患者，60.0%)、血小板減少症/血小板計數減少(9名患者，45.0%)、嗜中性球減少症/嗜中性球計數減少(8名患者，40.0%)及嘔吐(5名患者，25.0%)。此組之9名患者(45.0%)經歷懷疑與治療有關之至少一種CTCAE等級3/4AE。認為懷疑與研究治療相關之三種最常見之CTCAE等級3/4AE係：嗜中性球減少症/嗜中性球計數減少(6名患者，30.0%)、脂酶增加(3名患者，15%)及血小板減少症/血小板計數減少(2名患者，10.0%)。在以150 mg之劑量治療之一名患者中觀察到一個符合DLT準則之延長嗜中性球減少症的事件(在第22天發作並持續18天)。更多詳情參見

表5。在所評估之4種療法中，療法1B具有等級3/4血小板減少症之最低總體發生率(表3)。

於120 mg之較佳劑量(療法1B)下，無等級3/4血小板減少症AE之病例(參見表3-1)。在此劑量值下，沒有由於血小板減少症導致之劑量中斷或中止，且患者無需血小板轉輸。在所有療法中，等級3/4嗜中性球減少症之發病率相似，且在120 mg劑量值下，9名患者中有2名觀察到該發病率。在此劑量值下，無非血液劑量限制性毒性或等級3/4 AE。

重要的是，在120mg之較佳劑量下觀察到有意義之臨床活性(療法1B)。在以此劑量治療之9名患者中，在患有軟組織肉瘤之患者中存在1個PR (持續18週且在截止日期結束時仍進行)，在患有脂肪肉瘤之患者中存在1個未確認之PR及1個SD (持續8週)，指示在此劑量及時間表下達成治療相關之暴露。

表3：懷疑與研究藥物相關之所有血球減少症不良事件 - 實體腫瘤

療法(n)	嗜中性球減少症/ 嗜中性球計數減少*		白血球減少症/ 白血球計數減少*		貧血		血小板減少症/ 血小板計數減少*	
	所有等級 n(%)	G3/4 n(%)	所有等級 n(%)	G3/4 n(%)	所有等級 n(%)	G3/4 n(%)	所有等級 n(%)	G3/4 n(%)
療法1A (n=26)	9 (34.6)	8 (30.7)	9 (34.6)	5 (19.2)	10 (38.5)	3 (11.5)	12 (46.2)	8 (30.8)
療法1B (n=20)	8 (40.0)	6 (30.0)	5 (25.0)	1 (5.0)	5 (25.0)	0	9 (45.0)	2 (10.0)
療法2A (n=20)	5 (25.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	6 (30.0)	4 (20.0)	10 (50.0)	7 (35.0)
療法2C (n=19)	3 (15.8)	2 (10.5)	2 (10.5)	1 (5.3)	4 (21.1)	3 (15.8)	8 (42.1)	3 (15.8)
RDE (療法 1B 120mg) (n=9)	2 (22.2)	2 (22.2)	3 (33.3)	0	2 (22.2)	0	4 (44.4)	0
*包括優先項之組合								

表4：實體腫瘤中之治療週期1 DLT及週期2血液劑量限制性毒性

	投藥療法	劑量值(n)	DLT (週期1)	血液劑量限制性毒性 (週期2)
間歇性高劑 量療法	1A (d1 Q3週)	12.5mg (n=1)	0	0
		25mg (n=1)	0	0
		50mg (n=4)	0	1
		100 mg (n=4)	0	0
		200mg (n=5)	0	1
		250mg (n=6)	0	1
		350mg (n=5)	2	2
	總計(%)	N=26	2 (7.7%)	5 (19.2%)
	1B (4週週期之d1、 d8)	120mg (n=9)	0	2
		150mg (n=8)	1	1
		200mg (n=3)	0	數據在臨床截止時不可 用
	總計(%)	N=20	1 (5%)	3 (15%)
延長之低劑 量療法	2A (2週給藥/2週停 藥)	1mg (n=1)	0	0
		2mg (n=2)	0	0
		4mg (n=4)	0	0
		7.5mg (n=4)	0	0
		15mg (n=4)	0	1
		20mg (n=5)	0	4
	總計(%)	N=20	0 (0%)	5 (25%)
	2C (1週給藥/3週停 藥)	15mg (n=8)	0	1
		20mg (n=6)	0	0
		25mg (n=5)	2	0
	總計(%)	N=19	2 (10.5%)	1 (5.3%)

表5：依照優先項及治療懷疑與研究藥物相關之所有等級及等級3/4

不良事件 - 實體腫瘤 -療法1B

MEDDRA優先項	HDM201 1B 120 mg N=9		HDM201 1B 150 mg N=8		HDM201 1B 200 mg N=3		所有 個體 N=20	
	所有等級	等級3/4	所有等級	等級3/4	所有等級	等級3/4	所有等級	等級3/4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
-總計	9 (100)	4 (44.4)	7 (87.5)	4 (50.0)	3 (100)	1 (33.3)	19 (95.0)	9 (45.0)
噁心	7 (77.8)	1 (11.1)	4 (50.0)	0	1 (33.3)	0	12 (60.0)	1 (5.0)
嗜中性球減少症	2 (22.2)	2 (22.2)	4 (50.0)	3 (37.5)	0	0	6 (30.0)	5 (25.0)
貧血	2 (22.2)	0	2 (25.0)	0	1 (33.3)	0	5 (25.0)	0
腹瀉	3 (33.3)	0	2 (25.0)	0	0	0	5 (25.0)	0
血小板減少症	1 (11.1)	0	4 (50.0)	2 (25.0)	0	0	5 (25.0)	2 (10.0)
嘔吐	3 (33.3)	0	2 (25.0)	0	0	0	5 (25.0)	0
食欲下降	1 (11.1)	0	3 (37.5)	0	0	0	4 (20.0)	0
疲勞	1 (11.1)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (33.3)	0	4 (20.0)	1 (5.0)
脂酶增加	1 (11.1)	0	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (20.0)	3 (15.0)
血小板計數減少	3 (33.3)	0	1 (12.5)	0	0	0	4 (20.0)	0
腹痛	1 (11.1)	0	2 (25.0)	0	0	0	3 (15.0)	0
嗜中性球計數減少	0	0	3 (37.5)	2 (25.0)	0	0	3 (15.0)	2 (10.0)
白血球計數減少	2 (22.2)	0	1 (12.5)	0	0	0	3 (15.0)	0
無力	1 (11.1)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (10.0)	0
血肌酸磷酸激酶增加	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0	0	0	2 (10.0)	1 (5.0)
血肌酸酐增加	1 (11.1)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (10.0)	0
白血球減少症	1 (11.1)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	2 (10.0)	1 (5.0)
淋巴球減少症	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	2 (10.0)	1 (5.0)
丙胺酸轉胺酶增加	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
脫髮	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
澱粉酶增加	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (5.0)	0
血膽紅素增加	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
脫水	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
乾性皮膚	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
味覺異常	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
眼疼	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
毛囊炎	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0

	HDM201 1B 120 mg N=9		HDM201 1B 150 mg N=8		HDM201 1B 200 mg N=3		所有 個體 N=20	
	所有等級	等級3/4	所有等級	等級3/4	所有等級	等級3/4	所有等級	等級3/4
MEDDRA優先項	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
γ-麩胺醯基轉移酶增加	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
頭痛	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
高鉀血症	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
低鈣血症	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
流行性感冒樣疾病	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
嗜睡	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
單核球增多	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
肌肉骨骼疼痛	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
肌痛	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
神經痛	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
水腫	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (5.0)	0
口腔念珠菌病	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
搔癢症	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
重量減輕	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0

-優先項係以<所有等級>欄之下降頻率排序，如<所有個體>欄中所報告。
-在一種治療下多次發生AE之個體在AE類別中對於該治療僅計數一次。
-具有多個不良事件之個體在總行中僅計數一次。
-僅報告在治療期間或在最後研究藥療法之30天內發生之AE。

安全性

通常在週期2期間發生之劑量限制性毒性係嗜中性球減少症及血小板減少症

研究藥物相關之所有等級不良事件(AE；在所有患者之≥10%中發生)提供於表6中。

表6：由於組合之治療療法懷疑與研究藥物相關之不良事件(所有等級，在 $\geq 10\%$ 中發生)

優先項，n (%)	所有療法 (N=85)	
	所有等級	等級3/4
噁心	44 (52)	1 (1)
血小板減少症	27 (32)	14 (16)
貧血	25 (29)	10 (12)
疲勞	19 (22)	2 (2)
食欲下降	19 (22)	2 (2)
嘔吐	19 (22)	0
嗜中性球減少症	18 (21)	15 (18)
血小板計數減少	15 (18)	7 (8)
腹瀉	13 (15)	0
白血球減少症	12 (14)	8 (9)
白血球計數減少	11 (13)	3 (4)

最常見之非血液學毒性係胃腸，但在4個方案中評估之任何劑量值下皆不是劑量限制的；最常見之所有等級胃腸AE係噁心(44/85；52%)，其嚴重程度大部分係輕度至中度

研究藥物相關之特別感興趣之等級3/4AE示於表3中。所有治療療法均觀察到懷疑與研究藥物相關之等級3/4血液學毒性，在高達約35%患者中發生。等級3/4血小板減少症在療法1B中最低。

臨床PK

已在整個劑量遞增過程中評估藥物動力學數據。已在研究過程中評估兩種HDM201藥物變體(關於其他詳情，參見方案)。非分室PK分析顯示在整個劑量範圍(2 mg至350 mg)內達到最大血漿濃度之中值時間在2.0 h至5.8 h範圍內。初步劑量比例性評價顯示在所研究之劑量範圍內近似劑

量比例PK(AUClast及Cmax)。對於大多數劑量同類群組，AUClast及Cmax之患者間可變性(CV%幾何平均值)係低至中等的(6%至58.5%)。此外，使用群體方法對所有可用之HDM201濃度進行綜合分析。HDM201之PK最佳係由具有延遲零階及一階吸收過程及線性清除之一分室PK模型來闡述。體重鑑別為分佈之表觀中心體積(Vc/F)之統計顯著共變量，其中Vc/F隨著體重增加而增加。

為了進一步支持HDM201之較佳劑量，使用分室PK建模來估計利用療法1B以120 mg治療之9名患者之每個週期的個別平均濃度(圖2)。對於大多數患者(9名中之7名)，每個週期之估計平均藥物濃度接近或高於自臨床前數據之PKPD建模測定之每個週期之 ≈ 41 ng/mL之最保守平均腫瘤停滯濃度(人類SJSA-1異種移植大鼠模型)。

治療療法1A之單一劑量(第1天) (12.5-350 mg)後NVP-HDM201之代表性幾何平均值血漿濃度-時間曲線提供於圖3中。

口服吸收快(中值Tmax 2-5.8小時)且不隨劑量組變化(2-350 mg)。

平均血漿暴露(AUClast及Cmax)隨著劑量增加而增加，在單次及重複劑量之後與劑量比例性無重大偏差。

通常截至第8天達到NVP-HDM201穩態，且每日投藥後累積有限。

在第1天單一劑量(50-350 mg)後估計之中值半衰期介於13.7小時至23.1小時之範圍內。

暴露之患者間可變性(CV%幾何平均值)通常係低至中等的。使用NVP-HDM201之分室群體PK建模來估計週期1之個體平均血漿濃度，並允許與藉由PK/PD腫瘤生長建模得到之腫瘤停滯之臨床前平均濃度進行比較。結果示於圖4中。

與療法2A/2C相比，利用療法1A/1B達到之平均血漿濃度更接近於95%腫瘤消退所需之預測之臨床前靶標有效值(125 ng/mL) (圖5中之上方虛線)且接近或高於自人類SJSA-1異種移植大鼠模型之PK/PD建模測定之 ≈ 41 ng/mL (虛線)之最保守平均腫瘤停滯濃度的估計平均濃度(圖4)。

濃度 ≈ 19 ng/mL之虛線代表源於脂肪肉瘤(HSAX2655)患者之異種移植大鼠模型之臨床前數據的PK/PD建模索測定的平均腫瘤停滯。

濃度29.4 ng/mL之虛線代表自SJSA-1細胞系中之細胞活性所測定之IC₅₀值。

統計分析

此研究利用Bayesian邏輯式迴歸模型(BLRM)來支持劑量遞增並估計HDM201的MTD及/或測定較佳劑量。藥物增量合併藥物過量控制(escalation with overdose control; EWOC)之BLRM能夠納入可用之先前資訊並基於關於臨床研究中觀察到之觀察劑量限制性毒性(dose limiting toxicities; DLT)之新資訊更新模型參數。在療法1A及1B之劑量遞增過程中，使用DLT發生率更新模型並支持下一劑量之決定。DLT係按照方案之表6-3定義，並且係在第一週期治療期間發生之事件。當在研究過程期間，HDM201誘導之骨髓毒性明顯主要發生在週期2期間時，使用包括週期1 DLT及週期2中之血液學劑量限制性AE之非束縛靈敏性模型(所有血球減少症均等地加權)來指引劑量遞增/RDE測定。另外，隨時根據對研究中評估之所有劑量值之相關數據作綜合判斷，包括來自可評估患者之低等級毒性、PK及PD數據(若可用)。

使用以療法1B (劑量值120 mg、150 mg及200 mg)治療之患者之週期1 DLT事件數據的BLRM之結果支持高達400 mg HDM201之遞增。按

照方案分析及靈敏性分析，120 mg之中值DLT率分別為3.5%及25.7%。因此，考慮到臨床相關之等級3/4血小板減少症之發生率較低、可管控之嗜中性球減少症以及在此劑量下觀察到之有意義之臨床活性，發現120mg為較佳劑量。

效能

在數據截止時，接受高劑量間歇性療法之2/46 (4%)患者達成PR (接受療法1A之1名患者具有STS-內膜肉瘤；接受療法1B之1名患者具有STS-血管外皮細胞瘤) (表7)。接受高劑量間歇性療法之15/46 (33%)患者及接受低劑量延長療法之14/39 (36%)患者達成SD (表7)。

儘管在所有投藥療法中皆觀察到有意義之疾病控制(DCR：34%)，但僅在療法1A及1B中觀察到PR，表明高劑量間歇性療法更具活性。

截至2017年9月，對於肉瘤患者(脂肪肉瘤及其他肉瘤)已經觀察到強的抗腫瘤效能。在根據療法1B利用HDM201治療之21名肉瘤患者中，5名患者顯示部分反應(PR)，且11名顯示穩定疾病(SD)。疾病僅在5名患者中進展(PD) (參見圖8)。

表7：最佳總體反應(FAS) (2016年11月)

BOR， n (%)	療法1A (n=26)	療法1B (n=20)	療法2A (n=20)	療法2C (n=19)
CR	0	0	0	0
PR	1 (4)	1 (5)	0	0
SD	8 (31)	7 (35)	7 (35)	7 (37)
PD	14 (54)	12 (60)	12 (60)	10 (53)
未知	3 (12)	0	1 (5)	2 (11)
ORR	1 (4)	1 (5)	0	0
95% CI	0.1-19.6	0.1-24.9	0.0-16.8	0.0-17.6
DCR	9 (35)	8 (40)	7 (35)	7 (37)
95% CI	17.2-55.7	19.1-63.9	15.4-59.2	16.3-61.6

BOR：最佳總體反應；CI，信賴區間；CR：完全反應；DCR：疾病控制率(CR或PR或SD)；FAS：全分析集；ORR：總體反應率(CR或PR)；PD：進展性疾病；PR：確認之部分反應；SD：穩定疾病；BOR係基於調查者使用RECIST 1.1對疾病狀態之評價；CR及PR係藉由在首次符合反應之準則後不小於4週實施之重複評價來確認。95% CI係使用精確(Clopper-Pearson)間隔來計算。

在低劑量延長療法2A及2C中，在32週治療結束時疾病穩定或更佳之患者之中值相對劑量強度(RDI)係相似的。在2個高劑量間歇性療法中，療法1B具有更有利之RDI，支持其在治療相關劑量下之總體更佳耐受性(表8)。

表8在32週治療結束時具有至少穩定疾病之患者之相對劑量強度概述(SAS)

第一32週治療期間之相對劑量強度	療法1A (n=20)	療法1B (n=20)	療法2A (n=13)	療法2C (n=19)
N	11 (55)	8 (40)	7 (53.8)	9 (47.4)
中值	0.73	0.87	0.97	1
範圍	0.33-1	0.5-1	0.72-1.42	0.61-1

SAS，安全性分析集。

n = 所治療患者之總數，僅包括相應療法中之治療組：

療法1A：≥100mg；療法1B：≥120 mg；療法2A：≥7.5mg；療法2C：≥15mg

N = 具有至少一種SD或PR或CR之患者或出於除PD外之原因中斷治療之患者的數目

實例2：詳細藥物動力學數據

5.1.2.1.1 成人患者中之單一治療法[HDM201X2101]

已在具有實體腫瘤及血液學惡性病之患者中之進行性單一藥劑I期臨床試驗(HDM201X2101)中評估HDM201之PK。患者在3週週期中之第1天經單一劑量治療(q3w，療法1A)，在4週週期中之第1天及第8天經單一劑量治療(4週週期之d1及d8，療法1B)，或在4週週期中之前7或14天每日投藥(分別療法2C [q.d.，1週給藥/3週停藥]或療法2A [q.d.，2週給藥/2週停藥])。在單一劑量及重複投與後執行PK評價。血漿濃度-時間曲線之非分室分析之初步PK參數係根據療法及腫瘤類型概述(數據截止2016年4月1日)。實體腫瘤患者中療法2A (對於1 mg至20 mg之劑量，週期1之第1天及第14天)及療法1A (對於12.5 mg至350 mg之劑量，週期1之第1天)之PK參數概述為代表每日及較不頻繁投藥療法之PK (表9、10及11)。

表9：單一劑量後HDM201每日療法2A之主要PK參數之概述(固體惡性病)

治療(第1天) AUClast (ng*hr/mL)、Cmax (ng/mL)、Tmax (hr)

HDM201 2A，1 mg (N=1) N=1 N=1 N=1

134.3 7.9 8.0

HDM201 2A，2 mg (N=2) N=2 N=2 N=2

169.1 (31.5) 12.0 (23.7) 3.4

HDM201 2A，4 mg (N=4) N=4 N=4 N=4

192.6 (29.1) 17.6 (22.8) 2.5

HDM201 2A，7.5 mg (N=4) N=4 N=4 N=4

598.1 (49.8) 39.0 (43.9) 5.8

HDM201 2A，15 mg (N=4) N=4 N=4 N=4

1301.6 (71.0) 91.5 (56.9) 3.1

HDM201 2A , 20 mg (N=5) N=5 N=5 N=5

2300.9 (33.3) 163.6 (15.9) 2.0

值係幾何平均值(%CV)，Tmax除外，其提供中值。

AUClast係自0-24h計算

表10：第14天HDM201每日療法2A之主要PK參數之概述(固體惡性病)

治療(第14天) AUClast (ng*hr/mL) Cmax (ng/mL) Tmax (hr)

HDM201 2A , 1 mg (N=1) N=1 N=1 N=1

99.5 14.9 4.0

HDM201 2A , 2 mg (N=2) N=2 N=2 N=2

109.3 (6.0) 17.5 (4.9) 3.9

HDM201 2A , 4 mg (N=4) N=3 N=3 N=3

155.0 (21.7) 25.6 (23.9) 4.0

HDM201 2A , 7.5 mg (N=4) N=2 N=2 N=2

221.7 (44.7) 36.1 (43.6) 3.9

HDM201 2A , 15 mg (N=4) N=4 N=4 N=4

688.8 (29.2) 106.0 (27.9) 3.0

HDM201 2A , 20 mg (N=5) N=4 N=4 N=4

1264.0 (26.3) 214.5 (21.4) 4.0

值係幾何平均值(%CV)，Tmax除外，其提供中值。

AUClast係自0-24h計算

表11：單一劑量後HDM201 q3w療法1A之主要PK參數之概述(固體惡性病)

治療(第1天) AUClast (ng*hr/mL) Cmax (ng/mL) T1/2 (hr) Tmax (hr)

HDM201 1A , 12.5 mg (N=1) N=1 N=1 N=1 N=1

1483.1 118.0 7.2 3.2

HDM201 1A , 25 mg (N=1) N=1 N=1 N=1 N=1

1773.6 100.0 31.1 2.1

HDM201 1A , 50 mg (N=4) N=4 N=4 N=4 N=4

8028.8 (25.6) 467.0 (13.0) 11.8 (27.9) 3.0

HDM201 1A , 100 mg (N=4) N=4 N=4 N=3 N=4

14287.0 (58.5) 663.3 (30.1) 16.3 (21.6) 3.5

HDM201 1A , 200 mg (N=5) N=5 N=5 N=4 N=5

26255.2 (56.2) 1168.8 (43.7) 15.1 (102.7) 3.0

HDM201 1A , 250 mg (N=6) N=6 N=6 N=5 N=6

23850.1 (38.5) 1072.6 (36.3) 15.3 (43.8) 3.5

HDM201 1A , 350 mg (N=5) N=5 N=5 N=4 N=5

50527.1 (24.3) 1936.4 (40.5) 15.1 (47.1) 4.1

值係幾何平均值(%CV)，Tmax除外，其提供中值。

AUClast係自0-24h計算

在經口投藥(HDM201膠囊，禁食)後，在整個劑量範圍(2 mg至350 mg)內達到最大血漿濃度之中值時間在2.0小時至5.8小時範圍內。利用每日投藥療法，通常截至第8天達成HDM201穩態，且累積小於2倍。單一劑量(50 mg至350 mg)後估計之平均T1/2介於11.8 h至16.3小時之範圍內。初步劑量比例性評價顯示在第1天單一劑量(1 mg至350 mg)時及在第14天

多個劑量(1 mg至30 mg q.d.)後研究之劑量範圍內之近似劑量比例PK (AUClast及Cmax)。對於大多數劑量同類群組，AUClast及Cmax之患者間可變性(CV%幾何平均值)係低至中等的(6%至58.5%)。

此外，個體PK數據最佳係由具有延遲零階及一階吸收過程之一分室PK模型來闡述(數據截止2016年4月1日)。表觀經口清除率(CL/F)及中心分室之分佈之表觀體積(Vc/F)之平均群體估計值分別係6.18 L/h及119 L (相對標準誤差為7%)，且個體間可變性為48% (CL/F)及30% (Vc/F)。體重鑑別為關於Vc/F之統計上顯著之共變量。

實例3：血小板減少症之PK/PD模型

基於隨時間之個體PK及血小板計數數據，確立PK/PD模型。

PK模型：具有雙相吸收之1分室。

PD模型：針對血小板減少症經調整之Friberg模型，包括PLT轉輸及對HDM201對增殖細胞及調控之效應。

數據庫：

n= 73名個體

1301個PK觀察

1023個PD血小板觀察

427個PD GDF15觀察

圖5中顯示之血小板動力學曲線係基於如每一療法中測試之以下劑量(在圖5中自頂部至底部依次為)建模：

Reg2C (D1-7 Q4wk)：25mg ((25 mg x 7個投與日) / 28天週期 = 6.25mg/天)

Reg2A (D1-14 Q4wk)：20mg ((20 mg x 14個投與日) / 28天週期 =

10mg/天)

Reg1B (第1、8天，Q4wk)：150mg ((150 mg x 2個投與日) / 28天週期 = 10.7 mg/天)

Reg1A (D1 Q3wk)：350mg ((350 mg x 1個投與日) / 21天週期 = 16.7 mg/天)

基於此建模，1B具有展現單一試劑活性之療法之最佳之總體血小板動力學曲線。

臨床研究中利用療法1B 150mg首次發生G4血小板減少症僅在100天後發生。

向1B中添加艾曲波帕可以減輕隨後週期之血小板恢復之相對延遲及降低之峰。

實例4：藥物產品

該藥物產品由直接填充至硬明膠膠囊(HGC)中之HDM201琥珀酸原料藥組成，且不含任何其他賦形劑。藥物產品係以四個劑量強度提供：1 mg、2.5 mg、10 mg及100 mg (基於游離形式之重量)，意欲經口使用。1 mg強度膠囊係「3號」黃色HGC，2.5 mg強度膠囊係「3號」瑞典橙色HGC，10 mg強度膠囊係「1號」灰色HGC，且100 mg係「0號」瑞典橙色HGC。藥物產品包裝於兒童防護之感應密封高密度聚乙烯(HDPE)瓶中。

實例5：血液腫瘤之療法1B

此實例提供1期試驗CHDM201X2101之臨床數據之概述(數據截止日期為2016年12月7日)，其展現劑量療法「1B」亦適於治療具有血液腫瘤之患者。

於本文中，數據係自具有晚期TP53野生型(WT)白血病之患者中HDM201之自此多中心、開放標籤、首次用於人體I期研究揭示。

臨床研究設計容許平行探索在劑量遞增期間HDM201之兩種廣泛投藥策略之安全性、耐受性及臨床活性(效能)：間歇性高劑量療法(療法1A及1B)及延長之低劑量療法(療法2A及2C)。表1概述在具有血液腫瘤之患者中評估之每一類別中之投藥療法。

表1 血液學惡性病中評估之HDM201投藥療法及劑量值

	投藥療法	劑量值(患者之數目)	患者之總數
間歇性高劑量療法	1A (d1 Q3W)	250mg (3)	16
		350mg (4)	
		400mg (8個AML；1個ALL)	
	1B (d1、d8 Q4W)	150mg (6)	6
延長之低劑量療法	2A (2週給藥/ 2週停藥)	20mg (3)	7
		30mg (4)	
	2C (1週給藥/ 3週停藥)	45mg (7個AML；1個ALL)	8

在數據截止時，在評估之4種投藥療法中，總共37名患者(35個AML及2個ALL)經HDM201治療(參見表1)。在療法1B中，6名具有AML之患者在28天治療週期之d1及d8經150 mg劑量之HDM201治療。

表2提供彼等患者之特徵。

表2 患者特徵

	Reg 1A (n=16)	Reg 1B (n=6)	Reg 2A (n=7)	Reg 2C (n=8)
中值年齡，歲(範圍)	70 (23-81)	71 (64-83)	63 (26-72)	75 (41-81)
男性，n (%)	10 (63)	1 (17)	7 (100)	7 (88)
ECOG PS，n (%)				
0	2 (13)	0 (0)	4 (57)	0 (0)
1	13 (81)	5 (83)	2 (29)	7 (88)
2	1 (6)	1 (17)	1 (14)	1 (13)
AML患者之病史	n=15	n=6	n=7	n=7
中值先前治療療法，n (範圍)	TBC	TBC	TBC	TBC
初始診斷時之WHO分類，n (%)				
AML (BM胚細胞>30%)	8 (53)	6 (100)	6 (86)	3 (43)
具有多譜系發育不良之AML (BM胚細胞21-30%)	6 (40)	0 (0)	1 (14)	4 (57)
初始診斷時之細胞遺傳學，n (%)				
有利的	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
中間的	3 (20)	2 (33)	1 (14)	2 (29)
不利的	3 (20)	0 (0)	1 (14)	2 (29)
未知	3 (20)	2 (33)	1 (14)	0 (0)
丟失	6 (40)	2 (33)	4 (57)	3 (43)
先前同種異體幹細胞移植，n (%)	2 (13)	1 (17)	1 (14)	0 (0)

患者群體之特徵進一步在於以下納入準則：

患者(男性或女性)≥18歲。

ECOG體能狀態0-2。

預期t(15;17)之急性前骨髓細胞性白血病(APL)之復發/難治性AML (重新或繼發性AML)，或先前因被認為並非標準誘導治療法之適當候選者而未經治療之患者

在僅劑量遞增中，根據修訂之國際預後評分系統(IPSS-R)，高風險及極高風險之MDS，其用先前治療法(例如阿紮胞苷(azacitidine)及地西

他濱(decitabine))失敗(IPSS-R評分> 4.5之患者)。

在僅劑量遞增中，復發/難治性急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL或T-ALL)，包括Ph+ ALL，或被認為係不適於標準誘導治療法之候選者之先前未經治療之患者。可考慮納入在MRD監督中顯示復發之早期標記之具有Ph+ ALL之患者，只要排除或不可給予其他治療法(例如TKI)即可。

患者之腫瘤係TP53wt，其特徵在於至少在外顯子5、6、7及8中無突變，且p53狀態係自在簽署主要ICF之前不超過3個月收集之骨髓樣品獲得。

血液腫瘤中療法1B之安全性及耐受性特性

表3及4提供關於投藥療法1B與其他間歇性高劑量療法及延長之低劑量療法比較之安全性及耐受性資訊。

對於療法1B，僅發現1例劑量限制性毒性(DLT)。發現所有等級及等級3/4不良事件之發生皆相對較低。

表3 血液腫瘤中週期1 DLT

	投藥療法	劑量值(可評估患者之數目)	DLT
間歇性高劑量療法	1A (d1 Q3W)	250mg (3)	0
		350mg (4)	0
		400mg (9)	4
	總計	N=16	4: - 感染G3、GVHd再活化G3、 口炎G3 - 低磷酸鹽血症G4 - 蛛網膜下出血(致命性) - 低磷酸鹽血症G4
	1B (d1、d8 Q4W)	150mg (6)	1
	總計	N=6	1: - 急性腎損傷G4
延長之低劑量療法	2A (2週給藥/2週停藥)	20mg (3)	0
		30mg (3)	0
	總計	N=6	0
	2C (1週給藥/3週停藥)	45mg (8)	1
	總計	N=8	1 - 腫瘤溶解症候群G4

表4 依照優先項及治療之懷疑與研究藥物相關之所有等級及等級3/4

不良事件-血液腫瘤

MEDDRA優先項	HDM201療法		HDM201療法		HDM201療法		HDM201療法		所有	
	1A		1B		2A		2C		所有	
	個體		個體		個體		個體		個體	
	N=16		N=6		N=7		N=8		N=37	
	所有	等級	所有	等級	所有	等級	所有	等級	所有	等級
	等級	3/4	等級	3/4	等級	3/4	等級	3/4	等級	3/4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
-總計	15	12	5	5	5	3	8	5	33	25
	(93.8)	(75.0)	(83.3)	(83.3)	(71.4)	(42.9)	(100)	(62.5)	(89.2)	(67.6)
噁心	10	0	4	0	3	0	3	0	20	0
	(62.5)		(66.7)		(42.9)		(37.5)		(54.1)	
血小板減少症/ 血	8	8	3	3	2	2	5	5	18	18
小板計數減少	(50.0)	(50.0)	(50.0)	(50.0)	(28.6)	(28.6)	(62.5)	(62.5)	(48.6)	(48.6)
貧血	6	4	2	2	3	2	5	3	16	11
	(37.5)	(25.0)	(33.3)	(33.3)	(42.9)	(28.6)	(62.5)	(37.5)	(43.2)	(29.7)
嗜中性球減少症/	6	6	1	1	1	1	4	3	12	11
嗜中性球計數減	(37.5)	(37.5)	(16.7)	(16.7)	(14.3)	(14.3)	(50.0)	(37.5)	(32.4)	(29.7)
少										
發熱性嗜中性球	4	4	2	2	2	2	3	3	11	11
減少症	(25.0)	(25.0)	(33.3)	(33.3)	(28.6)	(28.6)	(37.5)	(37.5)	(29.7)	(29.7)
食欲下降	4	0	1	0	1	0	4	0	10	0
	(25.0)		(16.7)		(14.3)		(50.0)		(27.0)	
腫瘤溶解症候群	7	7	0	0	1	1	1	1	9	9
	(43.8)	(43.8)			(14.3)	(14.3)	(12.5)	(12.5)	(24.3)	(24.3)
嘔吐	5	0	0	0	1	0	1	0	7	0
	(31.3)				(14.3)		(12.5)		(18.9)	
腹瀉	4	0	0	0	0	0	2	0	6	0
	(25.0)						(25.0)		(16.2)	
疲勞	4	0	0	0	0	0	2	0	6	0
	(25.0)						(25.0)		(16.2)	
無力	2	0	1	0	0	0	2	0	5	0
	(12.5)		(16.7)				(25.0)		(13.5)	
發燒	3	0	0	0	1	0	0	0	4	0
	(18.8)				(14.3)				(10.8)	
白血球計數減少	1 (6.3)	0	0	0	1	1	2	2	4	3 (8.1)
					(14.3)	(14.3)	(25.0)	(25.0)	(10.8)	
澱粉酶增加	3	0	0	0	0	0	0	0	3 (8.1)	0
	(18.8)									
脂酶增加	3	2	0	0	0	0	0	0	3 (8.1)	2 (5.4)
	(18.8)	(12.5)								
急性腎損傷	1 (6.3)	0	1	1	1	0			3 (8.1)	1 (2.7)
			(16.7)	(16.7)	(14.3)					
血肌酸酐增加	1 (6.3)	0	0	0	1	0	1	1	3 (8.1)	1 (2.7)
					(14.3)		(12.5)	(12.5)		
血液磷增加	1 (6.3)	0	1	0	0	0	0	0	3 (8.1)	0

MEDDRA優先項	HDM201療法		HDM201療法		HDM201療法		HDM201療法		所有	
	1A		1B		2A		2C		個體	
	個體		個體		個體		個體		個體	
	N=16		N=6		N=7		N=8		N=37	
	所有	等級	所有	等級	所有	等級	所有	等級	所有	等級
	等級	3/4	等級	3/4	等級	3/4	等級	3/4	等級	3/4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
高膽紅素血	1 (6.3)	0	(16.7)	1	0	1	0	0	0	3 (8.1) 0
高磷酸鹽血症	1 (6.3)	0	(16.7)	1	0	(14.3)	0	1	0	3 (8.1) 0
腹痛	2	0	(16.7)	0	0	0	(12.5)	0	0	2 (5.4) 0
心房震顫	(12.5)	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.4) 0
血膽紅素增加	(12.5)	1 (6.3)	0	1	0	0	0	0	0	2 (5.4) 0
C-反應蛋白增加	1 (6.3)	0	(16.7)	0	0	1	0	0	0	2 (5.4) 1 (2.7)
便秘	0	0	(16.7)	1	0	(14.3)	(14.3)	1	0	2 (5.4) 0
消化不良	1 (6.3)	0	(16.7)	0	0	1	0	(12.5)	0	2 (5.4) 0
γ-麩胺鹽基轉移酶增加	2	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.4) 1 (2.7)
一般身體健康劣化	(12.5)	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.4) 0
牙齦出血	(12.5)	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.4) 0
頭痛	(12.5)	1 (6.3)	0	1	0	0	0	0	0	2 (5.4) 0
高尿酸血症	2	1 (6.3)	(16.7)	2	0	1	0			2 (5.4) 1 (2.7)
低鈣血症	(12.5)	2	(33.3)	0	0	(14.3)	0	0	0	2 (5.4) 0
低磷酸鹽血症	(12.5)	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.4) 2 (5.4)
低鈉血症	(12.5)	1 (6.3)	(12.5)	1	0	0	0	0	0	2 (5.4) 0
白血球減少症	1 (6.3)	0	(16.7)	0	0	0	0	0	0	2 (5.4) 2 (5.4)
全身乏力	(12.5)	2	(12.5)	0	0	0	0	0	0	2 (5.4) 0
口腔出血	1 (6.3)	0	0	0	1	0	0	0	0	2 (5.4) 0
全部血球減少症	(14.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.4) 0
口炎	(12.5)	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.4) 0
	0	0	1	1	0	0	1	1	2 (5.4) 2 (5.4)	
			(16.7)	(16.7)			(12.5)	(12.5)		
	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	1	0	2 (5.4) 1 (2.7)	
							(12.5)			

MEDDRA優先項	HDM201療法		HDM201療法		HDM201療法		HDM201療法		所有	
	1A		1B		2A		2C		個體	
	個體		個體		個體		個體		個體	
	N=16		N=6		N=7		N=8		N=37	
	所有	等級	所有	等級	所有	等級	所有	等級	所有	等級
	等級	3/4	等級	3/4	等級	3/4	等級	3/4	等級	3/4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腹部不適	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
上腹部痛	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
關節痛	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
非典型肺炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
陰莖頭炎念珠菌病	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
血液鹼性磷酸酶增加	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
血液尿酸增加	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.7)
骨髓衰竭	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	1 (2.7)	1 (2.7)
心力衰竭	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
蜂窩織炎	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.7)
慢性移植物抗宿主病	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.7)
結膜出血	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
咳嗽	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
病毒性膀胱炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
巨細胞病毒感染	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (2.7)	0
呼吸困難	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.7)
鼻出血	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.7)	0
移植物抗宿主病	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
血紅素減少	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
高血糖症	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
高鉀血症	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.7)
低白蛋白血症	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
低鎂血症	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
低血鉀	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
低血壓	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
感染	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.7)
感染性舌炎	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.7)	0
流行性感冒樣疾病	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
鐵超負荷	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0

	HDM201療法 1A 個體 N=16		HDM201療法 1B 個體 N=6		HDM201療法 2A 個體 N=7		HDM201療法 2C 個體 N=8		所有 個體 N=37	
MEDDRA優先項	所有 等級 n (%)	等級 3/4 n (%)	所有 等級 n (%)	等級 3/4 n (%)	所有 等級 n (%)	等級 3/4 n (%)	所有 等級 n (%)	等級 3/4 n (%)	所有 等級 n (%)	等級 3/4 n (%)
唇水腫	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
黃斑水腫	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.7)
水腫	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
末梢水腫			1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
口腔病	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
四肢疼痛	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
肺炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
尿頻	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
疹	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
紅斑疹	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
丘疹	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
直腸出血	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
腎衰竭	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (2.7)	1 (2.7)
皮膚脫落	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
蛛網膜下出血	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.7)
重量減輕	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0

-優先項以<所有等級>欄之下降頻率排序，如<所有個體>欄中所報告。
-在一種治療下多次發生AE之個體在AE類別中對於該治療僅計數一次。
-具有多個不良事件之個體在總行中僅計數一次。
-僅報告在治療期間或在最後研究藥療法之30天內發生之AE。

血液腫瘤中療法1B之抗腫瘤活性/效能

表5及6及圖6提供投藥療法1B與其他療法比較之效能資訊。遵循療法1B治療之一名患者顯示CRi且由此展現療法1B亦在血液腫瘤中有效。在骨髓(BM)吸出物之胚細胞百分比之最佳變化百分比(圖6)中，此CRi患者顯示最強之正面效應。

表5a 抗腫瘤活性(2017年3月)

BOR , n (%)	療法1A (n=15)	療法1B (n=6)	療法2A (n=7)	療法2C (n=7)	總計 (N=35)
CR	2 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	3 (9)
CRi	0 (0)	1 (17)	0 (0)	3 (43)	4 (11)
ORR (CR+CRi+PR)	2 (13)	1 (17)	0 (0)	4 (57)	7 (20)

BOR，最佳總體反應；CR，完全反應；CRi，血球計數未完全恢復之形態CR；ORR，總體反應率

表 5b 抗腫瘤活性(2017年9月)

	療法1A	療法1B	療法2A	療法2C
劑量遞增	250 mg (3)：1個CR 350 mg (4)：- 400 mg (9)：1個CR	150 mg (6)：1個CRi 120 mg (6)：1個CR	3名患者，20mg (3)：- 4名患者：30 mg (4)：- -	45 mg (8)：1個CR，3個CRi
劑量擴大	6名患者，250 mg：1個CRi	(擴大尚未開始)	(未擴大)	45 mg (17)：1個CR，1個CRi

括號中之數字，患者之數目；CR，完全反應；CRi，血球計數未完全恢復之形態CR

表6a 具有CR/CRi之AML患者之特徵(2017年3月)

療法	劑量	年齡 (歲)	診斷時之 細胞遺傳學	達到CR/Cri 之時間(週)	自C1D1之計數 恢復時間(天)	CR/CRi 之持續時間 (天)
CR患者						
高劑量：1A	250 mg	81	中間的	7	48	50
高劑量：1A	400 mg	71	中間的	6	40	23
低劑量：2C	45 mg	75	丟失	5	32	152
CRi患者						
高劑量：1B	150 mg	83	中間的	11	NA	51
低劑量：2C	45 mg	80	丟失	7	NA	40
低劑量：2C	45 mg	70	不利的	12	NA	1*
低劑量：2C	45 mg	79	中間的	4	NA	1 [†]

*在出現CRi時患者撤回同意

[†]在數據截止時患者進行中

表6b 更新之表(2017年9月)，具有CR/CRi之AML患者之特徵

	療法	HDM 劑量	性別/ 年齡	初始診斷時之 WHO分類	達到 CR/CRi 之時間(週)	自C1D1 之計數恢 復時間(天)	CR/CRi 之持續時 間(天)
利用 HDM201 達成之CR	Reg 1A	250mg	女性 /81	具有MDS相關 變化之AML	7	48	50
	Reg 1A	400mg	男性 /71	AML	6	40	23
	Reg 1B	120mg	男性 /67	AML	4	28	45
	Reg 2C	45mg	男性 /76	AML	5	32	152
	Reg 2C	45mg	女性 /71	具有MDS相關 變化之AML	4	30	41
利用 HDM201 達成之CRi	Reg 1B	150mg	女性 /83	具有MDS相關 變化之AML	11	NA	51
	Reg 1A	250mg	女性 /73	AML	3	NA	67
	Reg 2C	45mg	女性 /80	具有多譜系發 育不良之AML	7	NA	40
	Reg 2C	45mg	男性 /70	AML	12	NA	1
	Reg 2C	45mg	男性 /79	具有MDS相關 變化之AML	4	NA	62
	Reg 2C	45mg	女性 /72	具有多譜系發 育不良之AML	4	NA	105

迄今為止經治療之小數目之患者中已經觀察到之2個CR/CRi結果展現在根據療法1B投藥時，HDM201在AML患者中具有強抗腫瘤活性。

臨床PK

已在整個臨床研究過程中評估藥物動力學數據。非分室PK分析顯示在整個劑量範圍(2 mg至350 mg)內達到最大血漿濃度之中值時間在2.0小時至5.8小時範圍內。初步劑量比例性評價顯示在所研究之劑量範圍內近似劑量比例PK (AUClast及Cmax)。對於大多數劑量同類群組，AUClast及Cmax之患者間可變性(CV%幾何平均值)係低至中等的(6%至58.5%)。此外，使用群體方法對所有可用之HDM201濃度進行綜合分析。HDM201之PK最佳係由具有延遲零階及一階吸收過程及線性清除之一分室PK模型來闡述。體重鑑別為分佈之表觀中心體積(Vc/F)之統計顯著共變量，其中Vc/F隨著體重增加而增加。

使用分室PK建模來估計遵循四種不同療法治療之血液腫瘤患者在週期1期間之個別平均濃度(圖7)。對於具有量測之PK之所有患者而言，週期1期間估計之平均藥物濃度高於自臨床前數據之PKPD建模(人類SJSA-1異種移植物大鼠模型)測定之每週期之約41 ng/mL的最保守平均腫瘤停滯濃度。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種HDM201用於製造用以治療癌症之藥劑之用途，

其中該藥劑係在治療週期內之兩個不同投與日投與，

其中第一投與日與第二投與日間隔一段短暫無投藥期，且第一或較早治療週期之第二投與日與下一週期之第一投與日係間隔一段長時間無投藥期，

其中該短暫無投藥期由4至8天組成，且該長時間無投藥期由13至27天組成，且

其中該治療係由至少2個治療週期組成。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該短暫無投藥期由4至8天組成，且該長時間無投藥期由18至22天組成。

【第3項】

如請求項1之用途，其中該短暫無投藥期由5至7天組成，且該長時間無投藥期由19至21天組成。

【第4項】

如請求項1之用途，其中該短暫無投藥期由6天組成，且該長時間無投藥期由20天組成。

【第5項】

如請求項1之用途，其中該抑制劑係HDM201琥珀酸。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該等投與日之日劑量係100 mg

至200 mg。

【第7項】

如請求項6之用途，其中該等投與日之日劑量係100 mg至150 mg。

【第8項】

如請求項7之用途，其中該等投與日之日劑量係120 mg。

【第9項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該癌症係TP53野生型腫瘤。

【第10項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該癌症係實體腫瘤。

【第11項】

如請求項10之用途，其中該實體腫瘤係選自肉瘤，黑色素瘤，胚細胞瘤，結腸腫瘤，結腸直腸腫瘤，腎腫瘤及肝腫瘤。

【第12項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該藥劑與促血小板生成素受體激動劑組合使用或進一步包含促血小板生成素受體激動劑。

【第13項】

如請求項12之用途，其中該促血小板生成素受體激動劑係艾曲波帕(eltrombopag)。

【第14項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該治療可降低血液學毒性之風險。

【第15項】

如請求項14之用途，其中該血液學毒性係選自由血小板減少症、嗜

中性球減少症、白血球減少症、淋巴球減少症及貧血組成之群。

【第16項】

如請求項15之用途，其中該血液學毒性係血小板減少症。

【第17項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該癌症係血液腫瘤。

【第18項】

如請求項17之用途，其中該血液腫瘤係白血病。

【第19項】

如請求項17之用途，其中該血液腫瘤係選自急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia ; AML)、骨髓發育不良症候群(myelodysplastic syndrome ; MDS)及急性淋巴母細胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia ; ALL)。

【第20項】

如請求項17之用途，其中該血液腫瘤係復發/難治性血液腫瘤。

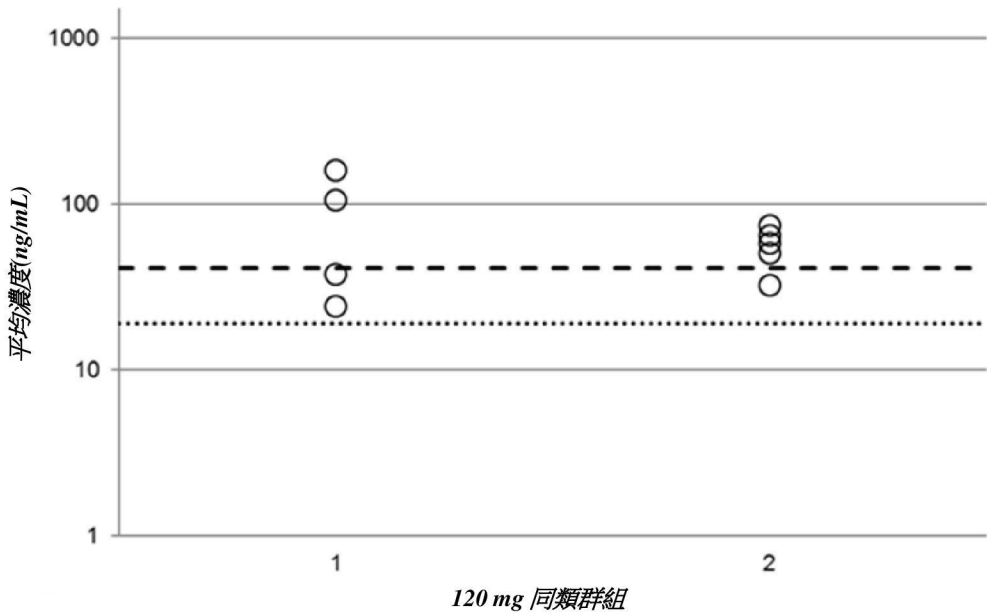
【第21項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該等投與日之劑量係100 mg至150 mg，且其中該癌症係復發/難治性*TP53*野生型血液腫瘤，該腫瘤係選自急性骨髓性白血病(AML)、骨髓發育不良症候群(MDS)及急性淋巴母細胞性白血病(ALL)。

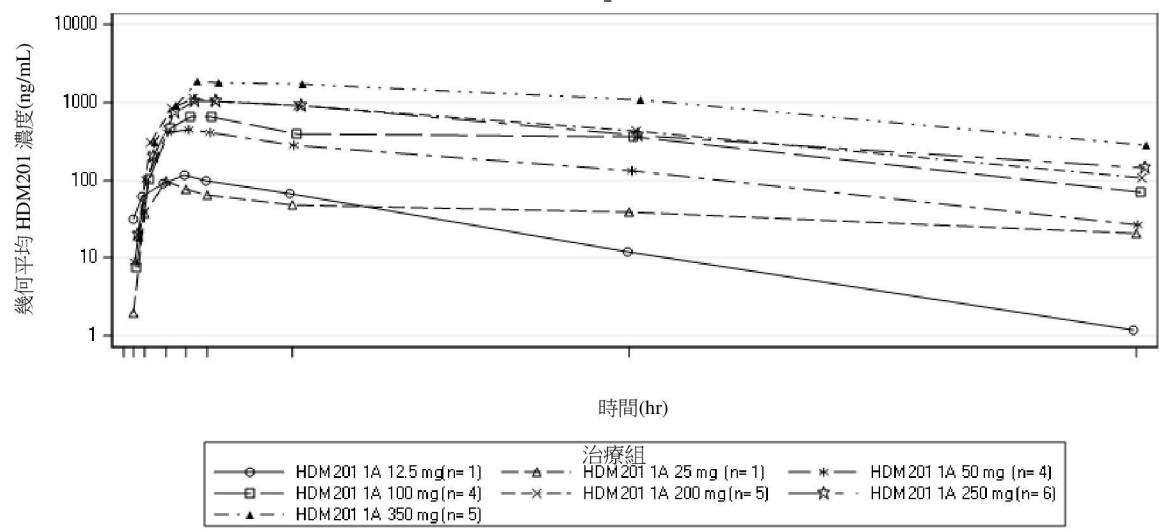
【發明圖式】

週	1							2								3								4							5					
天	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	
Pref.	X	1	2	3	4	5	6	X	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2							
Gen.	X	1				X	2	X	2	X	2	X	2																							
A1	X	1	1	2	3	4	X	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1												
A2	X	1	2	3	4	X	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2						
B1	X	1	2	3	4	5	X	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2							
B2	X	1	2	3	4	5	X	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2								
C1	X	1	1	2	3	4	5	6	X	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	1												
C2	X	1	1	2	3	4	5	6	X	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2							
C3	X	1	2	3	4	5	6	X	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	
D1	X	1	2	3	4	5	6	7	X	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1							
D2	X	1	2	3	4	5	6	7	X	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	
E1	X	1	2	3	4	5	6	7	8	X	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1								
E2	X	1	2	3	4	5	6	7	8	X	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	

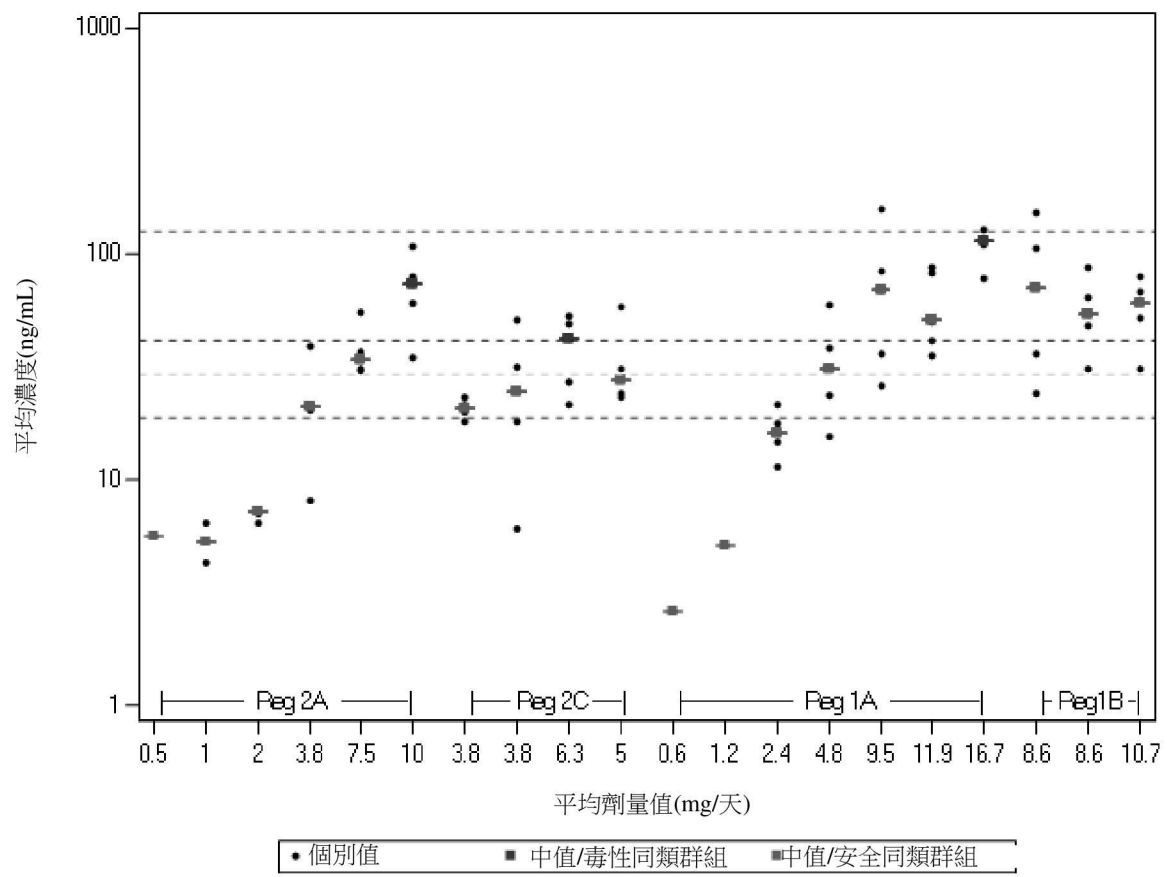
【圖 1】



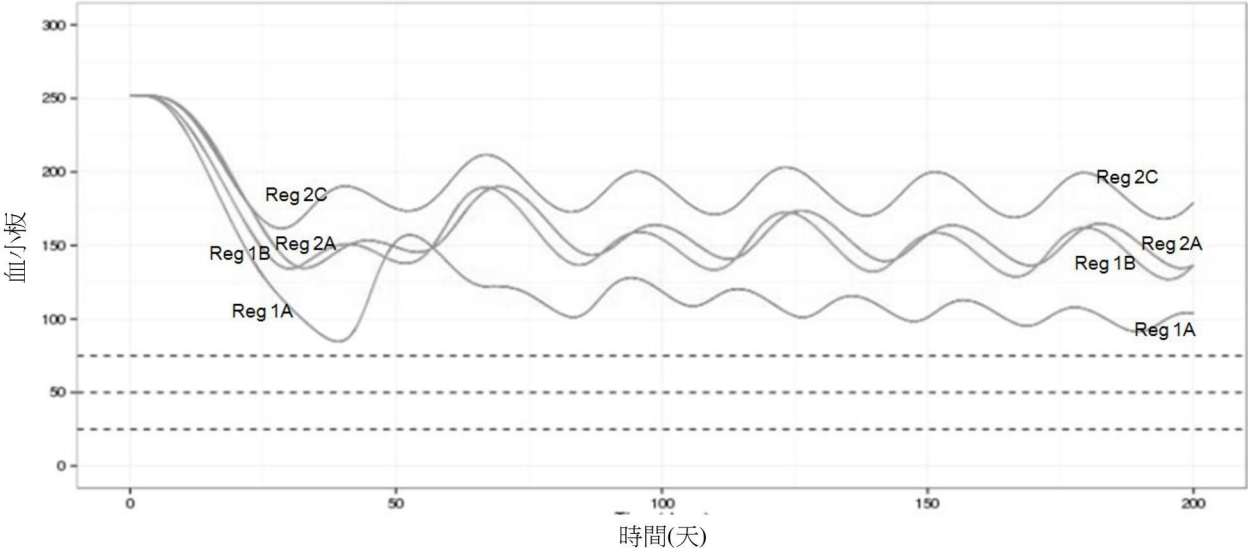
【圖 2】



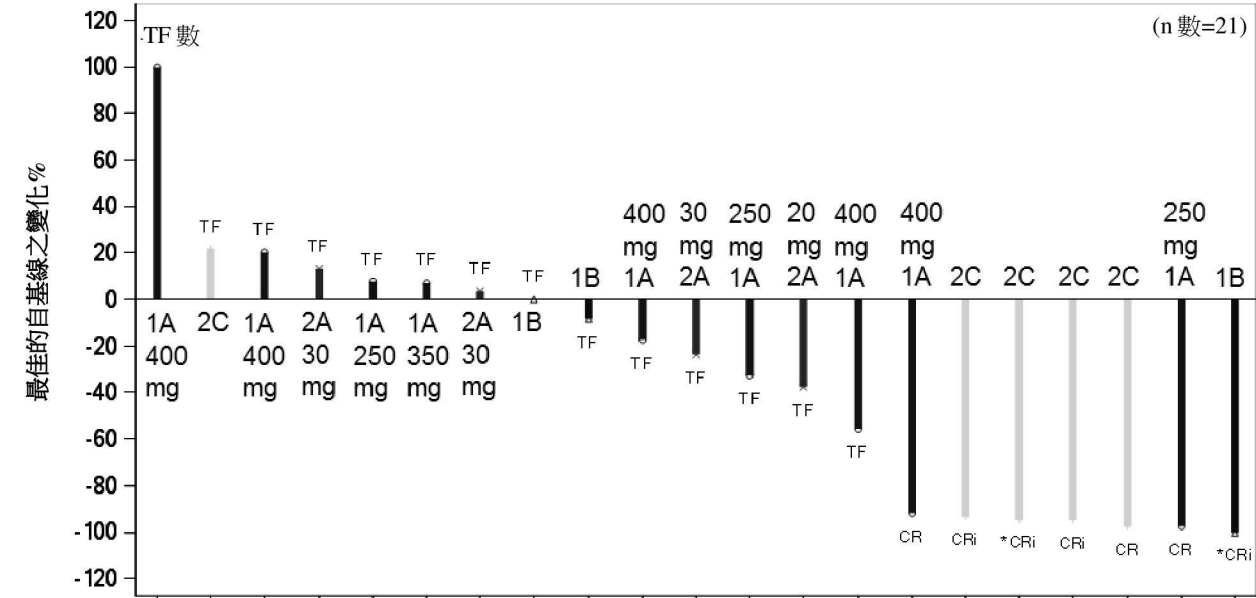
【圖 3】



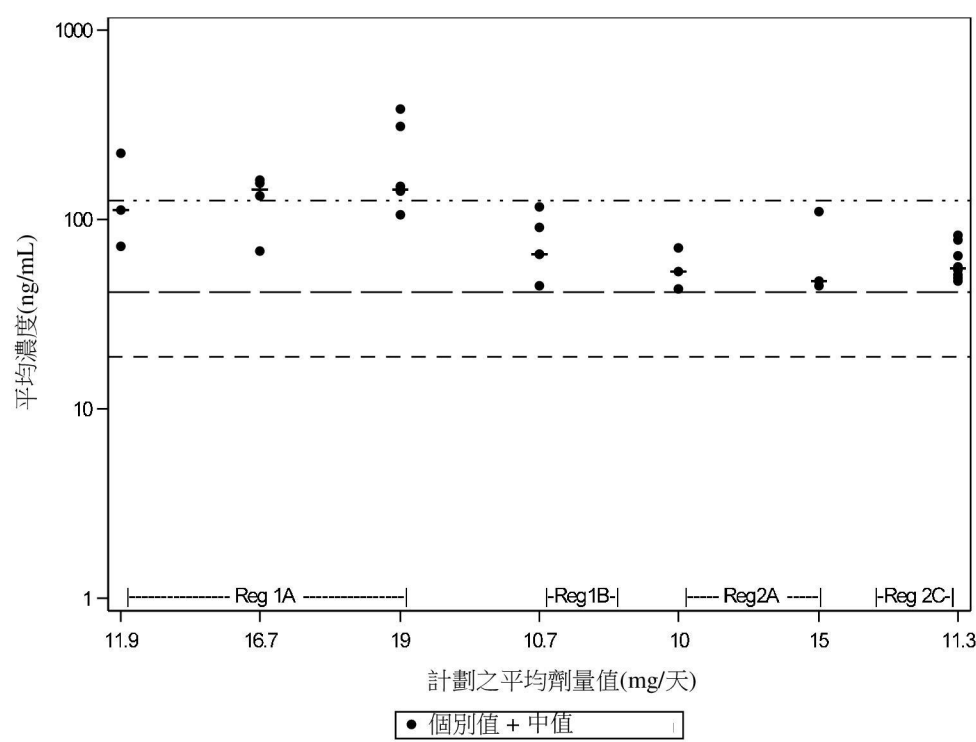
【圖4】



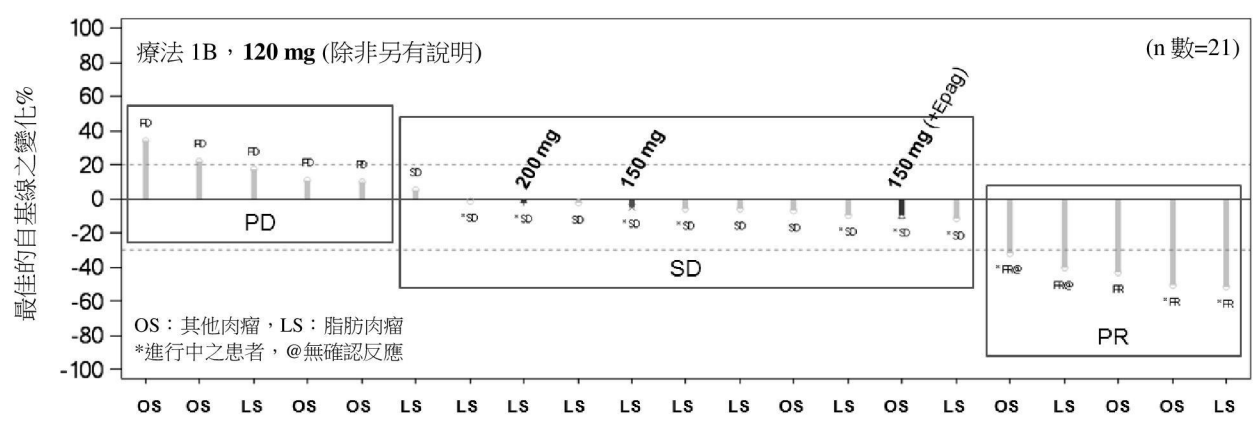
【圖 5】



【圖6】



【圖 7】



【圖8】