



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201801723 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：106112466

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 14 日

(51)Int. Cl. : A61K31/40 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/04/14 歐洲專利局

16165258.1

(71)申請人：4 S C 製藥公司 (德國) 4SC AG (DE)

德國

(72)發明人：葛羅沛 曼弗瑞 GROPPPEL, MANFRED (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：1 共 33 頁

(54)名稱

瑞米司他在亞洲患者中之醫療應用

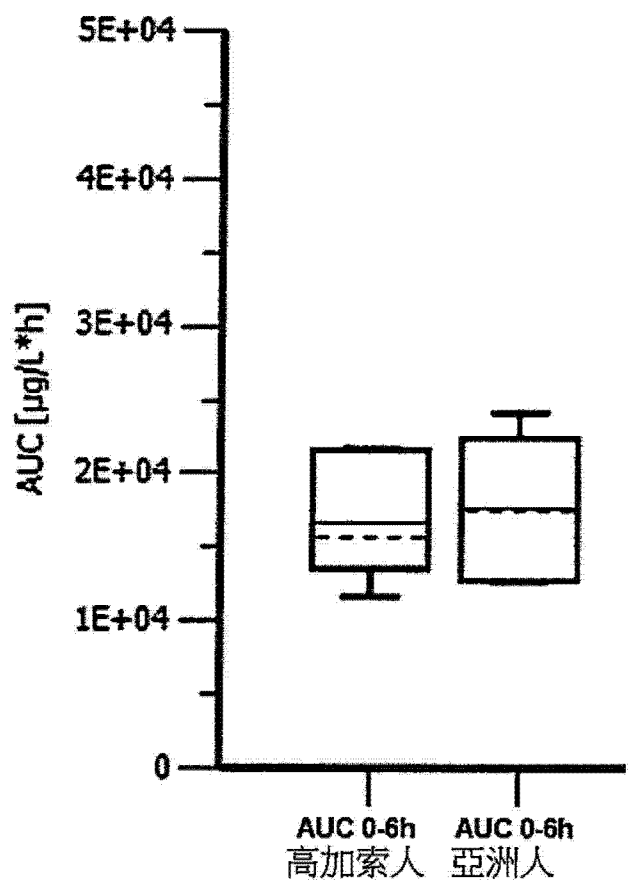
MEDICAL APPLICATION OF RESMINOSTAT IN ASIAN PATIENTS

(57)摘要

本發明涉及 HDAC 抑制劑瑞米司他(resminostat) (E)-3-[1-(4-二甲基胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺) 或其鹽或溶劑合物在人類受試者中治療良性或惡性瘤變之醫療應用，其中所述的人類受試者係亞洲人，並且其中所述治療包括將瑞米司他或其鹽或溶劑合物以少於 600 mg 瑞米司他的每日劑量給予所述人類受試者，並且給予所述人類受試者至少一種另外的化學治療劑。

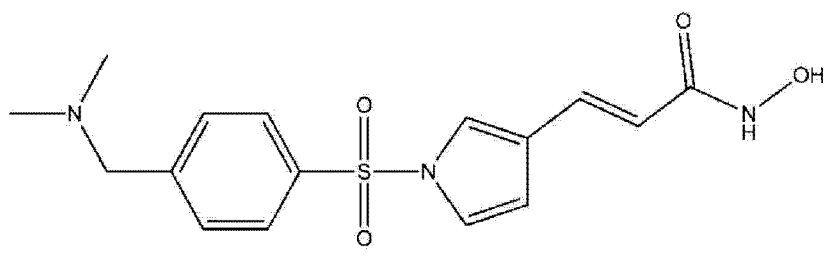
The invention relates to medical applications of the HDAC inhibitor resminostat ((E)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-benzenesulfonyl) -1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroxy-acrylamide) or a salt or solvate thereof in the treatment of benign or malignant neoplasia in a human subject, wherein said human subject is an Asian, and wherein said treatment comprises administering resminostat or a salt or solvate thereof to said human subject in a daily dose of less than 600 mg resminostat, and administering at least one further chemotherapeutic agent to said human subject.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：





201801723

申請日: 106/04/14

【發明摘要】

IPC分類: A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【中文發明名稱】

瑞米司他在亞洲患者中之醫療應用

【英文發明名稱】

MEDICAL APPLICATION OF RESMINOSTAT IN ASIAN
PATIENTS

【中文】

本發明涉及HDAC抑制劑瑞米司他(resminostat) (E)-3-[1-(4-二甲基胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺) 或其鹽或溶劑合物在人類受試者中治療良性或惡性瘤變之醫療應用，其中所述的人類受試者係亞洲人，並且其中所述治療包括將瑞米司他或其鹽或溶劑合物以少於600 mg瑞米司他的每日劑量給予所述人類受試者，並且給予所述人類受試者至少一種另外的化學治療劑。

【英文】

The invention relates to medical applications of the HDAC inhibitor resminostat ((E)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-benzenesulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroxy-acrylamide) or a salt or solvate thereof in the treatment of benign or malignant neoplasia in a human subject, wherein said human subject is an Asian, and wherein said treatment comprises administering resminostat or a salt or solvate thereof to said human subject in a daily dose of less than 600 mg resminostat, and administering at least one further chemotherapeutic agent to said human subject.

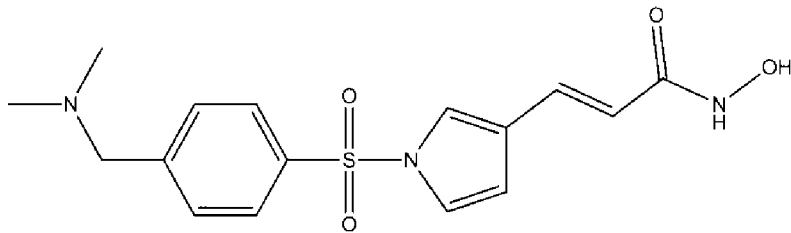
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

瑞米司他在亞洲患者中之醫療應用

【英文發明名稱】

MEDICAL APPLICATION OF RESMINOSTAT IN ASIAN PATIENTS

【技術領域】

本發明涉及HDAC抑制劑瑞米司他（resminostat）（(E)-3-[1-(4-二甲基胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺）或其鹽或溶劑合物在人類受試者中治療良性或惡性瘤變之醫療應用，其中所述人類受試者係亞洲人，並且所述治療包括將瑞米司他或其鹽或溶劑合物以少於600 mg的每日劑量給予所述人類受試者，並且給予所述人類受試者至少一種另外的化學治療劑。

【先前技術】

組蛋白脫乙酰酶（HDAC）係催化從特定組蛋白位點處，特別是在啟動子區和增強子區去除乙酰基基團的酶，該酶係調節細胞基因轉錄的必要部分。HDAC還以間接方式藉由介導非組蛋白蛋白質（如，DNA結合蛋白、轉錄因子、信號轉導子、DNA修復和伴侶蛋白）的乙酰化作用來調節基因表現（沃維瑞思 K（Ververis K）等人，生物製劑：靶標和療法（Biologics: Targets and Therapy）7: 47-60, 2013；維特 D（Vitt D）等人，靶向組蛋白乙酰化（Targeting histone acetylation），在RSC藥物發現系列第48期：藥物發現的表觀遺傳學（In: RSC Drug Discovery Series No. 48: Epigenetics for Drug Discovery），編輯：內薩 凱瑞（Nessa

Carey)，皇家化學學會（The Royal Society of Chemistry），2016）。

瑞米司他（(E)-3-[1-(4-二甲基胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺）係口服可用的HDAC抑制劑組蛋白脫乙酰基酶（HDAC）抑制劑。

IIa期SHELTER研究（針對關於臨床試驗的另外的資訊，可以在<https://clinicaltrials.gov>上搜索到）將瑞米司他作為單一療法和與索拉非尼（sorafenib）組合作為在一線索拉非尼療法下經證實的放射性疾病進展後的晚期HCC的二線治療來評估。該研究在單一療法和聯合療法二者均中滿足其主要終點。接受瑞米司他/索拉非尼聯合療法的患者顯示出在12週後的無進展存活率（PFSR）為70.0%和中位PFS為5.4個月，導致中位總生存期（OS）為8.1個月。

在患有晚期SAPHIRE何杰金氏淋巴瘤（HL）患者的II期SAPHIRE試驗中，在單一療法中的瑞米司他已經展示出顯著的抗腫瘤活性，並且在大量預治療的患者群體中，總反應率為34%，54%的患者臨床受益，以及非常良好的安全性和耐受性。

此外，在I期劑量遞增方法中，在晚期結腸直腸癌（CRC）患者中研究了瑞米司他，評估了與標準化學療法FOLFIRI方案組合的瑞米司他。

最近，完成了調查瑞米司他在肝癌（HCC）和非小細胞肺癌（NSCLC）的適應症中的I/II二期試驗。與用對應的癌症藥物的單一療法相比，該等研究測試了在亞洲患者中與常規癌症藥物索拉非尼（在HCC中）和多西他賽（docetaxel）（在NSCLC中）聯合治療的瑞米司他。同樣，在亞洲患者的膽道癌和胰腺癌中進行I期臨床試驗。

索拉非尼（4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲醯基胺]苯氧基]-N-

甲 基 - 吡 啶 -2- 甲 醯 胺 ； 商 標 名 Nexavar®) ，
<https://en.wikipedia.org/wiki/Sorafenib> ，係來自多激酶抑制劑組的口服
 可用的蛋白質激酶抑制劑。已經在許多臨床研究中進行評估，並且迄今為
 止已經批准用於晚期腎細胞癌、晚期肝癌、和耐放射性碘晚期甲狀腺癌的
 治療。

已經描述了HDAC抑制劑引起生長停滯，隨後腫瘤細胞分化或凋
 亡，然而正常細胞不受影響。如在由馬克思 (Marks) 等人 (癌症自然評
 論 (Nature Reviews Cancer) ， 2001 ， 第1卷，第194-202頁) 的評論文章
 中所總結的，HDAC抑制劑在G1和/或G2期引起細胞週期停滯。在幾乎所
 有轉化的細胞類型 (包括源自血液病和上皮腫瘤的細胞系) 中，體外記錄
 了生長抑制作用。已經將HDAC抑制劑的生長抑制細胞機理描述為細胞週
 期抑制劑CDKN1A (p21) 表現的特異性誘導。此外，本評論文章總結了
 藉由HDAC抑制劑誘導荷瘤小鼠中的生長停滯。HDAC抑制劑的效力已經
 在各種癌症類型 (如乳癌、前列腺癌、肺癌以及胃癌、神經母細胞瘤、和
 白血病) 的動物模型中證明。

由HDAC抑制劑治療許多癌症類型已經在可獲得的文獻中進行了描
 述。HDAC抑制對在腫瘤相關過程中起關鍵作用的許多蛋白質 (如，
 HER2/neu 、 VEGF 、 raf-1 、 細胞週期蛋白 A 和 B 、 Bax 、 Bad 、 p53 、 c-
 myc 、 胱天蛋白酶3 、 p21 、 和 ER α) 的表現具有影響。根據由維拉-蓋瑞
 (Villar-Garea) 等人 (國際癌症雜誌 (Int. J. Cancer) : 112, 171-178
 (2004)) 的綜述，癌症應被認為係表觀遺傳以及遺傳性疾病，並且使用
 HDAC抑制劑的主要目標將是恢復藉由啟動子相關的組蛋白脫乙酰化作用
 已經轉錄沈默的那些腫瘤抑制基因的基因表現。德拉蒙德 (Drummond)

等人（藥理學與毒理學年評（Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.）2005. 45:495-528）綜述了在癌細胞中的組蛋白和非組蛋白底物的分子機制和結果，該組蛋白和非組蛋白底物係HDAC的效應蛋白，然而HDAC還促進除了組蛋白以外的若干關鍵蛋白質的乙醯化作用。根據所述的綜述，乙醯化作用係負責調節關鍵細胞內途徑的許多蛋白質的關鍵翻譯後修飾，並且該等底物中的許多係組織/發育特異的（EKLF、GATA-1、ER α 、MyoD）、致癌的（c-Myb）、腫瘤抑制性的（p53）、或甚至普遍存在的（TFIIE、TFIIF、TCF、HNF-4）轉錄因子。那些蛋白質的調整會導致誘導細胞週期停滯、分化、和凋亡，所有該等都是用於治療癌症的所期望的機制。凱利（Kelly）等人（調研藥物專家評論（Expert Opin Invest Drugs），11(12), 2002）提供了關於一般HDAC抑制劑的進一步的綜述，及其在癌症療法中的應用。

官方US NIH網站<http://clinicaltrials.gov>列出了（狀態：2016年2月）針對用HDAC抑制劑治療的癌症適應症的545例臨床試驗 lists，除其他之外，各種形式的白血病（例如，CML、CLL、AML）、骨髓增生異常綜合症、包括非何杰金氏氏淋巴瘤的淋巴瘤、多發性骨髓瘤、漿細胞腫瘤、一般實體瘤、小腸癌、間皮瘤、前列腺癌、乳癌（男性和女性）、肺癌（包括非小細胞和小細胞）、神經內分泌腫瘤、惡性上皮腫瘤、胰腺癌、皮膚癌（包括黑素瘤）、多發性骨髓瘤、子宮頸癌、腎細胞癌、頭頸癌、胃癌、卵巢癌、肝癌、結腸癌、直腸癌、胸腺瘤、輸卵管癌、腹膜癌、鼻咽癌、前庭神經鞘瘤、腦膜瘤、聽神經瘤、神經纖維瘤病2型、甲狀腺癌、尿路上皮癌、神經膠質瘤、腦癌、食道癌、星細胞瘤、間變性寡樹突細胞瘤、巨細胞性神經膠質母細胞瘤、神經膠質母細胞瘤、神經膠

質肉瘤、混合型神經膠質瘤、腦腫瘤、和卵巢癌。

WO 2005/087724 A2描述了某些N-磺醯基吡咯衍生物，其被描述用於製藥工業中，用於生產醫藥組成物。

WO 2007/39404 A1描述了新穎的N-磺醯基吡咯衍生物和該等N-磺醯基吡咯衍生物的某些鹽，其被描述用於製藥工業中，用於生產醫藥組成物。

WO 2009/112529 A1描述了N-磺醯基吡咯衍生物及其鹽的具體生產方法，它們被描述用於製藥工業中，用於生產醫藥組成物。

【發明內容】

現在已經發現，出乎意料的是，相比已經先前例如向西方/高加索人患者給予的那些，在瑞米司他治療下的亞洲患者可以受益於不同的劑量。

因此，本發明涉及HDAC抑制劑瑞米司他（(E)-3-[1-(4-二甲基胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺）或其鹽或溶劑合物在人類受試者中治療良性或惡性瘤變的醫療應用，其中所述人類受試者係亞洲人，並且所述治療包括將瑞米司他或其鹽或溶劑合物以少於600 mg的每日劑量給予所述人類受試者，並且給予所述人類受試者至少一種另外的化學治療劑。

本發明的某些實施方式在以下項目中列出：

1. 瑞米司他或其鹽或溶劑合物用於製造用於在人類受試者中治療良性或惡性瘤變的藥物中之用途，其中所述人類受試者係亞洲人，並且其中所述治療包括將瑞米司他或其鹽或溶劑合物以少於600 mg瑞米司他的每日劑量給予所述人類受試者，並且給予所述人類受試者至少一種另外的化學治療劑。

2. 瑞米司他或其鹽或溶劑合物用於在人類受試者中治療良性或惡性瘤變之用途，其中所述人類受試者係亞洲人，並且其中所述治療包括將瑞米司他或其鹽或溶劑合物以少於600 mg瑞米司他的每日劑量給予所述人類受試者，並且給予所述人類受試者至少一種另外的化學治療劑。

3. 用於在人類受試者中治療良性或惡性瘤變的瑞米司他或其鹽或溶劑合物，其中所述人類受試者係亞洲人，並且其中所述治療包括將瑞米司他或其鹽或溶劑合物以少於600 mg瑞米司他的每日劑量給予所述人類受試者，並且給予所述人類受試者至少一種另外的化學治療劑。

4. 一種在對其有需要的人類受試者中治療良性或惡性瘤變之方法，其中所述人類受試者係亞洲人，並且其中所述方法包括將瑞米司他或其鹽或溶劑合物以少於600 mg瑞米司他的每日劑量給予所述人類受試者，並且給予所述人類受試者治療有效量的至少一種另外的化學治療劑。

5. 根據申請專利範圍1至5中任一項所述之用途、用於該用途的瑞米司他或其鹽或溶劑合物、或方法，其中所述的另外的化學治療劑係分子靶向劑。

6. 根據項目1至5中任一項所述之用途、用於該用途的瑞米司他或其鹽或溶劑合物、或方法，其中所述的另外的化學治療劑係VEGFR抑制劑。

7. 根據項目1至6中任一項所述之用於該用途的瑞米司他或其鹽或溶劑合物、用途或方法，其中所述的另外的化學治療劑係索拉非尼。

8. 根據項目1至7中任一項所述之用於該用途的瑞米司他或其鹽或溶劑合物、用途或方法，其中將索拉非尼以約800 mg的每日劑量給予所述人類受試者。

9. 根據申請專利範圍8所述之用於該用途的瑞米司他或其鹽或溶劑合物、用途或方法，其中所述治療包括將瑞米司他或其鹽或溶劑合物和索拉非尼按以下每兩週給藥方案來給予：

a：給予約400 mg瑞米司他的每日劑量持續5天，隨後停藥9天，和

b：給予約800 mg索拉非尼的每日劑量。

10. 根據申請專利範圍9所述之用於該用途的瑞米司他或其鹽或溶劑合物、用途或方法，其特徵在於瑞米司他和/或索拉非尼的毒性的降低和抗腫瘤活性的保持。

11. 根據項目1至10中任一項所述之用於該用途的瑞米司他或其鹽或溶劑合物、用途或方法，其中所述人類受試者係東南亞人或東北亞人基因群組的成員。

12. 根據項目1至10中任一項所述之用於該用途的瑞米司他或其鹽或溶劑合物、用途或方法，其中所述人類受試者係薩莫耶德人 (Samoyed)、蒙古人、西藏人、韓國人、日本人、愛奴人、華南人、吉蔑人、泰國人、印尼人、菲律賓人、或馬來西亞人基因群組的成員。

13. 根據項目1至10中任一項所述之用於該用途的瑞米司他或其鹽或溶劑合物、用途或方法，其中所述人類受試者係東北亞人基因群組的成員。

14. 根據項目1至10中任一項所述之用於該用途的瑞米司他或其鹽或溶劑合物、用途或方法，其中所述人類受試者係薩莫耶德人、蒙古人、西藏人、韓國人、日本人、或愛奴人基因群組的成員。

15. 根據項目1至10中任一項所述之用於該用途的瑞米司他或其鹽或溶劑合物、用途或方法，其中所述人類受試者係韓國人或日本人基因群組

的成員。

16. 根據項目1至15中任一項所述之用於該用途的瑞米司他或其鹽或溶劑合物、用途或方法，其中所述瑞米司他的鹽係瑞米司他甲磺酸鹽。

17. 根據項目1至16中任一項所述之用於該用途的瑞米司他或其鹽或溶劑合物、用途或方法，其中所述良性或惡性瘤變係癌症，特別是肝細胞癌。

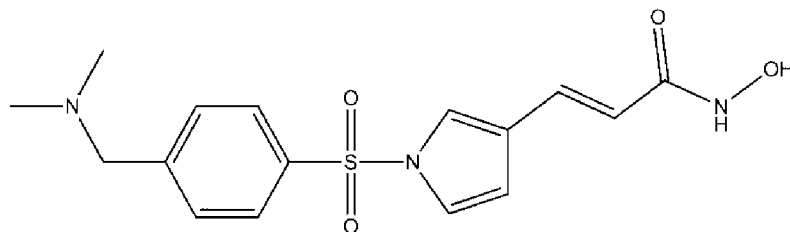
【圖式簡單說明】

圖1示出了在I期研究，或該等研究的I期部分中，西方人和亞洲人的800 mg群組的AUC_{0-6h}的比較（參見實例部分）。

【實施方式】

在本發明中，瑞米司他的每日劑量少於600 mg，特別是550 mg或更少、更特別是500 mg或更少、甚至更特別是500 mg或更少、甚至更特別是450 mg或更少、甚至更特別是400 mg或更少、甚至更特別是350 mg或更少、甚至更特別是300 mg或更少、甚至更特別是250 mg或更少、甚至更特別是200 mg或更少。

如本文中所使用，瑞米司他（它係國際非專有名，即INN）和(E)-3-[1-(4-二甲基胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺（它的化學名）可互換地使用，並且二者係指具有以下化學式的化合物：

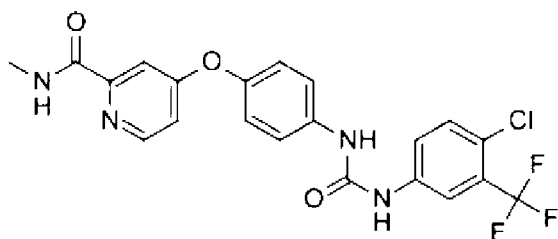


在本發明的具體的實施方式中，所述另外的化學治療劑係激酶抑制劑，特別是3類激酶抑制劑、RAF抑制劑、VEGFR抑制劑，特別是來自多

激酶抑制劑或酪胺酸激酶抑制劑組的VEGFR抑制劑，甚至更特別是選自下組的VEGFR抑制劑，該組由以下各項組成：舒尼替尼（Sunitinib）、索拉非尼、雷莫蘆單抗（Ramucirumab）、和瓦他拉尼（Vatalanib），又甚至更特別是索拉非尼。

如本文中所使用，分子靶向劑係藉由與一種或多種分子靶標（例如，患者中的蛋白質）的特異性相互作用而發揮作用的化學治療劑。這與藉由非特異性相互作用而發揮作用的試劑相反，例如像，藉由DNA嵌入或DNA修飾（如烷基化或DNA交聯）而發揮作用的一般細胞毒性劑。

如本文中所使用，索拉非尼（其係國際非專有名）和4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲醯基胺]苯氧基]-*N*-甲基-吡啶-2-甲醯胺（它的化學名）可互換地使用，並且二者係指具有以下化學式之化合物。索拉非尼還以其商標名Nexavar®而被熟知。



瑞米司他的適合的鹽係酸加成鹽或具有鹼的鹽。可以具體提及的是藥理學上可耐受的無機酸和有機酸，以及在藥學上通常使用的鹼。那些適合的鹽，在一方面，係水不溶性的並且，特別是，水溶性酸加成鹽，該等酸以等莫耳定量比例或者與其不同的比例用於鹽製劑中，特別是以等莫耳定量比例使用。在另一方面，具有鹼的鹽係 - 取決於取代 - 同樣是適合的，該等鹼以等莫耳定量的比例或者與其不同的比例用於鹽製劑中。藉由熟習該項技術者已知的方法將藥理學上不可耐受的鹽（其可以例如在工業規模製備瑞米司他期間作為過程產物而獲得）轉化為藥理學上可耐受的

鹽。根據本發明，例如當以結晶形式分離時，瑞米司他及其鹽可以包含不同量的溶劑。因此，在本發明的範圍內包括所有溶劑合物，並且特別地瑞米司他的所有水合物以及所有溶劑合物，並且特別地瑞米司他的所有水合物，特別地每分子瑞米司他或其鹽包含約0.5、1或2個溶劑合物或水分子的此類溶劑合物或水合物。

在本發明的上下文中具體的鹽係具有甲磺酸的瑞米司他的鹽，特別是處於約1：1的莫耳比。

可以製備瑞米司他及其鹽，例如，如分別在WO 2005/087724 A2、WO 2007/39404 A1、和WO 2009/112529 A1中詳細描述的。

索拉非尼係可商購的，並且其製備方法係熟知的。

本文提及的基因群組“亞洲人”“東南亞人、東北亞人、薩莫耶德人、蒙古人、西藏人、韓國人、日本人、愛奴人、華南人、吉蔑人、泰國人、印尼人、菲律賓人、或馬來西亞人”應理解為如在卡瓦利-斯福紮（Cavalli-Sforza）、麥諾茲（Menozzi）、和皮薩（Piazza），人類基因的歷史和地理（“The History and Geography of Human Genes”），1994，普林斯頓大學出版社（Princeton University Press）（ISBN: 9780691087504）中所分類的。

本文中將術語“亞洲人”特別地定義為具有原住民起源或具有祖先的人，例如，具有至少一位在遠東或東南亞的具有原住民起源的父母，特別包括，例如中國、蒙古、臺灣、新加坡、韓國、日本、越南、柬埔寨、老撾、緬甸、泰國、馬來西亞、印尼、和菲律賓，但更特別是不包括印度次大陸。

在本發明中，受試者還可以基於其身體特徵和/或其原籍國或其祖先

的原籍國，藉由自我鑒定（例如藉由問卷調查）或藉由醫師分配而被指定為亞洲人，或包括如本文定義的亞洲人定義的任何具體的群體。

亞洲人血統還可以藉由已知文獻中所述的微衛星標記來確定。

在先前技術（包括在本文引用的參考文獻）中詳細描述了瑞米司他及其對應的鹽的，以及索拉非尼的生物學和醫藥學特性。

如本文中所使用的並且還被稱為惡性瘤變的癌症，係特徵在於腫瘤細胞轉移到不同器官或組織的醫學病症。用本發明的實施方式治療的惡性瘤變的實例包括實體瘤和血液腫瘤。實體瘤示例為乳房、膀胱、骨、腦、中樞和外周神經系統、結腸、內分泌腺（例如，甲狀腺和腎上腺皮質）、食道、子宮內膜、生殖細胞、頭頸部、腎臟、肝臟、肺、喉及咽下部、間皮瘤、卵巢、胰腺、前列腺、直腸、腎臟、小腸、軟組織、睪丸、胃、皮膚、輸尿管、陰道和外陰的腫瘤。惡性瘤變包括示例為視網膜母細胞瘤和威爾姆斯瘤的遺傳癌症。此外，惡性瘤變包括所述器官中的原發性腫瘤以及遠器官中相應的繼發性腫瘤（“腫瘤轉移”）。血液腫瘤示例為侵襲性和無痛形式的白血病和淋巴瘤，即非何杰金氏病、慢性和急性骨髓性白血病（CML/AML）、急性淋巴母細胞白血病（ALL）、何杰金氏病、多發性骨髓瘤以及T細胞淋巴瘤。還包括骨髓增生異常綜合症、漿細胞瘤變、伴腫瘤症候群、未知原發部位的癌症以及AIDS相關的惡性腫瘤。

在本發明的上下文中具體的癌症類型係肝細胞癌（HCC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、胰腺癌、膽道癌、和皮膚T細胞淋巴瘤（CTCL），更具體地HCC、CTCL和NSCLC。

通常，惡性腫瘤與良性腫瘤的區別在於四個生物學特性：結構、生長速率、侵入性生長、和藉由轉移的播散性生長。對於良性和惡性腫瘤二

者的共同之處在於細胞的異常增殖。因為HDAC抑制劑可以藉由細胞週期依賴性基因和蛋白質的調節來抑制增殖或誘導細胞週期停滯，其對於惡性腫瘤係已經證實的，顯然HDAC抑制劑還可以用於治療良性瘤變。

在本發明的上下文中的良性瘤變的具體形式係結腸息肉、腺瘤、乳頭狀瘤、囊腺瘤、肝細胞腺瘤、葡萄胎（hydatiform moles）、腎小管腺瘤、鱗狀細胞乳頭狀瘤、胃息肉、血管瘤、骨瘤、軟骨瘤、脂肪瘤、纖維瘤、淋巴管瘤、平滑肌瘤、橫紋肌瘤、星細胞瘤、痣、腦膜瘤、神經節瘤、和子宮內膜異位。針對關於子宮內膜異位和HDAC的資訊，參見生殖科學（Reprod Sci.）2012年5月；19(5): 483-92。

抗藥性對於標準的癌症療法的頻繁失敗係特別重要的。該抗藥性係藉由各種細胞和分子機制，比如藥物外排泵的過量表現、細胞靶蛋白內的突變、或由染色體易位形成的融合蛋白引起的。瑞米司他的商業適用性不限於患者的第一線治療。對癌症化學療法或靶標特異性的抗癌藥物具有抗性的患者還可以經受起用瑞米司他的持續例如第二或第三線治療週期的治療。藉由具有PML-RAR α 融合蛋白的急性早幼粒細胞白血病患者（其對用類視色素的標準療法有抗性）給出了一突出的實例。藉由用HDAC抑制性藥物，如瑞米司他治療，可以使該等患者對類視色素再次敏感。

在本發明中，可以同時地、順序地、或單獨地給予瑞米司他和至少一種另外的化學治療劑。

在本發明的進一步上下文中，術語“活性劑”係指對疾病或醫學症狀施加醫療效果（例如，其緩解）的化合物，並且所述術語特別地包括瑞米司他和索拉非尼。

在本發明的實施方式中，可以將該活性劑提供於包括一種或多種所

述活性劑和藥學上可接受的載體或稀釋劑的醫藥組成物中。特別地，可以將瑞米司他和索拉非尼提供於相同的醫藥組成物（又稱固定組合）或單獨的醫藥組成物（例如，以兩種單獨的片劑）中。

在藥物產品的背景下可以提供此類醫藥組成物，該藥物產品的背景包括例如一種或多種醫藥組成物和包裝材料。所述包裝材料通常包括標籤或包裝插頁，其指出一種或多種活性劑可用於治療本文詳述的疾病。該包裝材料、標籤、和包裝插頁在其他情況下相似於或類似於通常被認為的具有相關實用性的藥物的標準包裝材料、標籤、和包裝插頁的物品。

藉由本身已知的和熟習該項技術者熟知的方法製備根據本發明的醫藥組成物。作為醫藥組成物，該等活性劑按原樣使用，抑或較佳的是與適合的藥物助劑和/或賦形劑，例如以片劑、包衣片劑、膠囊、囊片、栓劑、貼劑（例如像TTS）、乳劑、懸浮液、凝膠、或溶液的形式組合使用，該活性劑含量有利地處於0.1%和95%之間，並且其中藉由適當選擇助劑和/或賦形劑，可以實現完全適合於該活性劑和/或適合於所期望起的作用的藥物給予形式（例如，緩釋形式或腸溶形式）。

熟習該項技術者由於他/她的專業知識而熟悉適用於所期望的藥物配製物，製劑或組成物的助劑、媒介物、賦形劑、稀釋劑、載體或佐劑。除了溶劑之外，可以使用凝膠形成劑，軟膏基質和其他賦形劑（例如抗氧化劑、分散劑、乳化劑、防腐劑、增溶劑、著色劑、錯合劑、或促滲劑）。

取決於有待於治療的良性或惡性瘤變的特定類型，可以視情況將通常被給予以治療所述的良性或惡性瘤變的另外的治療活性劑，與瑞米司他和索拉非尼共同給予。

此類另外的治療活性劑的實例係用於癌症療法的已知的化學療法抗

癌劑，該等化學療法抗癌劑包括但不限於：(i) 烷基化劑/胺甲醯化劑，如環磷醯胺（Endoxan®）、異環磷醯胺（Ifosfamid）（Holoxan®）、噻替派（Thiotepa）（ThiotehpaLederle®）、美法侖（Alkeran®）、或氯乙基亞硝基脲（BCNU）；(ii) 鉑衍生物，如順鉑（Platinex® BMS）、奧沙利鉑（oxaliplatin）或卡鉑（carboplatin）（Cabroplat® BMS）；(iii) 抗有絲分裂劑/微管蛋白抑制劑，如長春花屬生物鹼（長春新鹼（vincristine）、長春花鹼（vinblastine）、長春瑞賓（vinorelbine）），紫杉烷類，如紫杉酚（紫杉醇®），泰索帝（Taxotere）（多西他賽®）和類似物，以及新配製物及其綴合物；(iv) 拓撲異構酶抑制劑，如蔥環類藥物（示例為多柔比星/艾黴素注射劑（Adriblastin）®），表鬼臼毒素（epipodophyllotoxine）（示例為依託泊苷（Etoposide）/凡畢複（Etopophos）®）和喜樹鹼類似物（示例為拓撲替康（Topotecan）/和美新（Hycamtin）®）；(v) 嘧啶拮抗劑，如5-氟脲嘧啶（5-FU）、卡培他濱（Capecitabine）（希羅達（Xeloda）®）、阿糖胞嘧啶/胞嘧啶阿拉伯糖苷（阿列克桑（Alexan）®）、或吉西他濱（Gemcitabine）（健擇（Gemzar）®）；(vi) 嘌呤拮抗劑，如6-巰基嘌呤（Puri-Nethol®）、6-硫鳥嘌呤或氟達拉濱（fludarabine）（福達華（Fludara）®）、以及最後（vii）葉酸拮抗劑，如胺甲喋呤（Farnitrexat®）。

用於實驗或標準癌症療法的靶標特異性抗癌藥物類別的實例包括但不限於：(i) 激酶抑制劑，例如像格列衛（Glivec）（伊馬替尼（Imatinib）®）、ZD-1839/易瑞沙（Iressa）（吉非替尼（Gefitinib）®）、SU11248（索坦（Sutent）®）、或OSI-774/特羅凱（Tarceva）（埃羅替尼（Erlotinib）®）；(ii) 蛋白酶體抑制劑，如PS-341（萬珂（Velcade）®）；

(iii) 熱休克蛋白 90 抑制劑，如 17-烯丙基胺基格爾德黴素（17-allylaminogeldanamycin）（17-AAG）；(iv) 血管靶向劑（VTA）和抗血管形成藥物，如 VEGF 抗體阿瓦斯丁（Avastin）（貝伐單抗（Bevacizumab）®）或 KDR 酪胺酸激酶抑制劑 PTK787/ZK222584（瓦他拉尼（Vatalanib）®）；(v) 單株抗體類，如赫賽汀（Herceptin）（曲妥珠單抗（Trastuzumab）®）或莫須瘤（MabThera）/美羅華（Rituxan）（利妥昔單抗（Rituximab）®）、突變體以及單株抗體和抗體片段的綴合物；(vi) 基於寡核苷酸的療法，如 G-3139/根納三思（Genasense）（奧利莫森（Oblimersen）®）；(vii) 蛋白酶抑制劑；(viii) 激素療法，如抗雌激素類（例如它莫西芬（Tamoxifen））、抗雄激素類（例如氟他胺（Flutamide）或康士德（Casodex））、LHRH 類似物（例如亮丙瑞林（Leuprolide）、戈舍瑞林（Goserelin）、或曲普瑞林（Triptorelin）），以及芳香酶抑制劑。

可以用於聯合療法的其他已知的抗癌劑包括博萊黴素（bleomycin）、類視色素（如全反式維甲酸（ATRA））、DNA 甲基轉移酶抑制劑（如 2-去氧胞苷衍生物）、地西他濱（Decitabine）（迪卡根（Docagen®））、阿拉諾新（alanosine）、細胞介素（如白細胞介素-2）、干擾素類（如干擾素 α 2 或干擾素- γ ）、TRAIL、DR4/5 激動性抗體、FasL 和 TNF-R 激動劑，和最後不同於如在本發明中描述的磺醯基吡咯衍生物的組蛋白脫乙酰酶抑制劑，如 SAHA、PXD101、MS275、MGCD0103、縮酚酸肽/FK228、NVP-LBH589、丙戊酸（VPA）和丁酸鹽。

作為在本文提及的輔助療法中與根據本發明的化合物組合使用的示例性抗癌劑，可以提及以下藥物，而不限於此：5 FU、放線菌素 D、阿巴

瑞克 (abarelix)、阿昔單抗 (abciximab)、阿柔比星 (aclarubicin)、阿達帕林 (adapalene)、阿倫單抗 (alemtuzumab)、六甲蜜胺 (altretamine)、胺魯米特 (aminoglutethimide)、胺普立糖 (amiprilose)、胺柔比星 (amrubicin)、阿那曲唑 (anastrozole)、安西他濱 (ancitabine)、青蒿素 (artemisinin)、硫唑嘌呤 (azathioprine)、巴厘昔單抗 (basiliximab)、苯達莫司汀 (bendamustine)、比卡魯胺 (bicalutamide)、博萊黴素 (bleomycin)、溴尿苷 (broxuridine)、白消安 (busulfan)、卡培他濱 (capecitabine)、卡鉑 (carboplatin)、卡波醌 (carboquone)、卡莫司汀 (carmustine)、西曲瑞克 (cetorelix)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、氮芥 (chlormethine)、順鉑 (cisplatin)、克拉屈濱 (cladribine)、氯米芬 (clomifene)、環磷醯胺 (cyclophosphamide)、達卡巴嗪 (dacarbazine)、達利珠單抗 (daclizumab)、更生黴素 (dactinomycin)、柔紅黴素 (daunorubicin)、地洛瑞林 (deslorelin)、右雷佐生 (dexrazoxane)、多西他賽 (docetaxel)、去氧氟尿苷 (doxifluridine)、多柔比星 (doxorubicin)、屈洛昔芬 (droloxifene)、屈他雄酮 (drostanolone)、依地福新 (edelfosine)、依氟鳥胺酸 (eflornithine)、乙嘧替氟 (emitefur)、表柔比星 (epirubicin)、環硫雄醇 (epitiostanol)、依他鉑 (eptaplatin)、愛必妥 (erbitux)、雌莫司汀 (estramustine)、依託泊苷 (etoposide)、依西美坦 (exemestane)、法屈唑 (fadrozole)、非那雄胺 (finasteride)、氟尿苷 (floxuridine)、氟胞嘧啶 (flucytosine)、氟達拉濱 (fludarabine)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、氟他胺 (flutamide)、福美斯坦 (formestane)、膦甲酸 (foscarnet)、磷雌酚 (fosfestrol)、福莫司汀

(fotemustine)、氟維司群 (fulvestrant)、吉非替尼 (gefitinib)、吉西他濱 (gemcitabine)、格列衛 (glivec)、戈舍瑞林 (goserelin)、胍立莫司 (gusperimus)、赫賽汀 (herceptin)、依達比星 (idarubicin)、碘苷 (idoxuridine)、異環磷醯胺 (ifosfamide)、伊馬替尼 (imatinib)、英丙舒凡 (improsulfan)、英利昔單抗 (infliximab)、伊立替康 (irinotecan)、蘭瑞肽 (lanreotide)、來曲唑 (letrozole)、亮丙瑞林 (leuprorelin)、洛鉑 (lobaplatin)、洛莫司汀 (lomustine)、美法侖 (melphalan)、巯嘌呤 (mercaptopurine)、胺甲喋呤 (methotrexate)、美妥替呱 (meturedopa)、米鉑 (miboplatin)、米非司酮 (mifepristone)、米替福新 (miltefosine)、米立司亭 (mirimostim)、米托胍脲 (mitoguazone)、二溴衛矛醇 (mitolactol)、絲裂黴素 (mitomycin)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、咪唑立賓 (mizoribine)、莫特沙芬 (motexafin)、那托司亭 (nartograstim)、奈拔珠單抗 (nebazumab)、奈達鉑 (nedaplatin)、尼魯米特 (nilutamide)、尼莫司汀 (nimustine)、奧曲肽 (octreotide)、奧美昔芬 (ormeloxifene)、奧沙利鉑 (oxaliplatin)、紫杉醇 (paclitaxel)、帕利珠單抗 (palivizumab)、培門冬酶 (pegaspargase)、培非格司亭 (pegfilgrastim)、噴曲肽 (pentetreotide)、噴司他丁 (pentostatin)、培磷醯胺 (perfosfamide)、呱泊舒凡 (piposulfan)、吡柔比星 (pirarubicin)、普卡黴素 (plicamycin)、潑尼莫司汀 (prednimustine)、丙卡巴肼 (procarbazine)、丙帕鍺 (propagermanium)、丙螺氯銨 (prospidium chloride)、雷替曲塞 (raltitrexed)、雷莫司汀 (ranimustine)、豹蛙酶 (ranpirnase)、拉布立酶 (rasburicase)、雷佐生 (razoxane)、利妥昔單

抗 (rituximab)、利福平 (rifampicin)、利曲舒凡 (ritrosulfan)、羅莫肽 (romurtide)、魯伯斯塔 (ruboxistaurin)、沙格司亭 (sargramostim)、沙鉑 (satraplatin)、雷帕黴素 (sirolimus)、索布佐生 (sobuzoxane)、螺莫司汀 (spiromustine)、鏈脲黴素 (streptozocin)、他莫昔芬 (tamoxifen)、他索納明 (tasonermin)、喃氟啉 (tegafur)、替莫泊芬 (temoporfin)、替莫唑胺 (temozolomide)、替尼泊苷 (teniposide)、睾內酯 (testolactone)、噻替派 (thiotepa)、胸腺法新 (thymalfasin)、硫咪嘌呤 (tiamiprine)、拓撲替康 (topotecan)、托瑞米芬 (toremifene)、曲妥珠單抗 (trastuzumab)、曲奧舒凡 (treosulfan)、三亞胺醌 (triaziquone)、三甲曲沙 (trimetrexate)、曲普瑞林 (triptorelin)、曲洛磷胺 (trofosfamide)、烏瑞替派 (uredepa)、戊柔比星 (valrubicin)、維替泊芬 (verteporfin)、長春花鹼 (vinblastine)、長春新鹼 (vincristine)、長春地辛 (vindesine)、長春瑞賓 (vinorelbine) 和伏氯唑 (vorozoleH)。

可以用於聯合療法的其他已知的抗癌劑包括常被稱為免疫檢查點抑制劑或短檢查點抑制劑的藥劑，即抑制抑制性檢查點分子的藥劑，如抑制性檢查點分子腺苷A2A受體 (A2AR)、B7-H3 (也稱為CD276)、B7-H4 (也稱為VTCN1)、B和T淋巴細胞衰減子 (BTLA，也稱為CD272)、細胞毒性T-淋巴細胞相關的蛋白4的簡稱 (CTLA-4，也稱為CD152)、吲哚胺2,3-雙加氧酶 (IDO)、殺傷細胞免疫球蛋白樣受體 (KIR)、淋巴細胞活化基因-3 (LAG3)、程式性死亡1受體 (PD-1)、以及程式性死亡1受體配位基 (PD-L1)、T細胞免疫球蛋白結構域、和黏蛋白結構域3 (TIM-3)、T細胞活化的V結構域Ig抑制劑 (VISTA，也稱為C10或f54)。這樣的

檢查點抑制劑的實例包括MGA271（由宏基因公司（MacroGenics））、伊匹木單抗（Ipilimumab）（Yervoy[®]）、曲美木單抗（Tremelimumab）（以前係Cp-675,206）、裡瑞露單抗（Lirilumab）、BMS-986016（由BMS）、BMS-936559/MDX-1105（由BMS）、派姆單抗（Pembrolizumab）（Keytruda[®]）、納武單抗（Nivolumab）（Opdivo[®]）、加利昔單抗（Galiximab）、IMP321（由免疫泰普公司（Immunetep））、BMS-663513（由BMS）、PF-05082566（由輝瑞公司）、IPH2101（由英內特製藥公司（Innate Pharma）/BMS）、KW-0761（由協和麒麟公司（Kyowa Kirin））、CDX-1127（由賽爾戴克斯治療公司（CellDex Therapeutics））、MEDI-6469（由醫學免疫公司（MedImmune）/阿斯利康公司（AstraZeneca））、MEDI4736（由阿斯利康公司）、CP-870,893（由基因泰克公司（Genentech））、皮立珠單抗（Pidilizumab）、MPDL3280A（由基因泰克公司）、AMP-514（由醫學免疫公司/AZ）、MEDI4736（由醫學免疫公司/AZ）、AUNP 12 肽（由澳瑞基因（Aurigene）和皮爾法伯公司（Pierre Fabre））、MSB0010718C（由默克雪蘭諾公司（Merck Serono））。

在實踐本發明中，並且取決於以上提及的它們的用途的細節、特徵、或目的，可以將根據本發明的活性劑按單獨地、順序地、同時地或按時間順序交叉地（例如，以組合的單位劑型、以單獨的單位劑型或接近離散的單位劑型、以固定的或非固定的組合、以多部分套組（kit）、或以混合物）以聯合療法來給予。

“固定組合”被定義為一種組合，其中第一活性成分（例如瑞米司他）和至少一種另外的活性成分（例如索拉非尼）一起以一個單位劑量或

以單個實體存在。“固定組合”的一個實例係一種醫藥組成物，其中所述的第一活性成分和所述的另外的活性成分以混合物存在用於同時給予，如以單個配製物。“固定組合”的另一個實例係藥物組合，其中所述的第一活性成分和所述的另外的活性成分以一個單位而不是以混合物存在。

“多部分套組”被定義為一組合，其中所述的第一活性成分和所述的另外的活性成分以多於一個單位存在。“多部分套組”的一個實例係一組合，其中所述的第一種活性成分和所述的另外的活性成分係單獨存在的。可以將多部分套組的組分按單獨地、順序地、同時地或按時間順序交叉地給予。

根據本發明的組合或多部分套組的第一活性成分和另外的活性成分能按以下形式被提供：作為單獨的配製物（即彼此獨立地），將其隨後放在一起用於在聯合療法中同時、順序、單獨、或按時間順序交叉使用；或按組合包的單獨的組分一起包裝和呈現，用於在聯合療法中同時、順序、單獨、或按時間順序交叉使用。

根據本發明的組合或多部分套組的第一活性成分和另外的活性成分的藥物配製物的類型可以是類似的，即兩種成分都被配製於獨立的片劑或膠囊中，或可以不同，即適合不同的給予形式，例如像，一種活性成分被配製為片劑或膠囊，並且另一種被配製為用於例如靜脈給予。

本發明的另一方面係一種組合，該組合包括以非固定的形式，瑞米司他或其鹽，特別是瑞米司他甲磺酸鹽（即甲烷磺酸鹽），和一種或多種技術已知的標準療法，特別是技術已知的化學療法或靶標特異性抗癌劑，如上述提及的那些，特別是索拉非尼用於在療法中以任何順序，順序、單

獨、同時、或按時間順序交叉使用。視情況，所述的組合包括其在療法中的用途的說明書。

本發明的另一方面係一種聯合製劑，例如像多部分套組，其包括瑞米司他或其鹽和藥學上可接受的載體或稀釋劑的製劑；另外的活性成分，特別是索拉非尼，和藥學上可接受的載體或稀釋劑的製劑；以及視情況在療法中同時、順序、單獨、或按時間順序交叉使用的說明書。

本發明的另一方面係一種多部分套組，其包括一個劑量單位的瑞米司他或其鹽、一個劑量單位地另外的活性成分，特別是索拉非尼，以及視情況在療法中按同時、順序、或單獨使用的說明書。

本發明的另一方面係一種藥物產品，其包括瑞米司他，或包括所述化合物的一種或多種醫藥組成物；和一種或多中技術已知的治療劑，特別是索拉非尼，或包括所述治療劑的一種或多種醫藥組成物，用於在療法中按同時、順序、或單獨使用。視情況，本藥物產品包括在所述療法中使用的說明書。

本發明的另一方面係一種作為單一劑型的醫藥組成物，其以混合物包括瑞米司他或其鹽、另外的活性成分，該另外的活性成分係技術已知的治療劑，特別是索拉非尼，以及任選的藥理學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

本發明的另一方面係一種商業包裝，其包括瑞米司他或其鹽連同與一種或多種技術已知的標準治療劑，特別是索拉非尼同時，順序或分開使用的說明書。

此外，根據本發明的組合可以用於良性或惡性瘤變的術前或術後治療。

在進一步的補充，可以將根據本發明的組合與放射療法組合使用，特別地在使患者對標準放射療法敏感方面。

根據本發明的組合和根據本發明的醫藥組成物的給予可以按任何本領域可用的普遍接受的給予模式進行。適合的給予模式的示例性實例包括靜脈內、口、鼻、腸胃外、局部、經皮和直腸遞送。較佳的是口服和靜脈內遞送。

在本發明的實施方式中，劑量係指關於所述化合物的游離形式（即所述化合物的游離酸形式或游離鹼形式）的化合物的量。因此，這種游離酸或游離鹼形式的加和物、鹽等實際將以對應的更高劑量給予，以便於說明反離子或加成配偶體的重量。例如，關於瑞米司他甲磺酸鹽，“400 mg瑞米司他的劑量”涉及（經過四捨五入的）510 mg瑞米司他甲磺酸鹽 - 包括400 mg瑞米司他游離鹼和110 mg甲磺酸（瑞米司他的分子量 = 349,4；瑞米司他甲磺酸鹽的分子量 = 445,5；因此 $400 : 349,4 * 445,5 = 510$ ）。

已經詳細描述了本發明，本發明的範圍不僅限於所描述的特徵或實施方式的那些。如對於熟習該項技術者將明顯的是，可以在技術已知的知識的基礎上和/或，具體地，在本發明的揭露內容（例如，明確的，隱含的或固有的揭露內容）的基礎上，在不偏離如所附申請專利範圍的範圍所定義的本發明的精神或範圍的情況下，對所描述的本發明進行修飾、類比、變化、推導、同化和改編。

在本發明中，活性劑的給予可以遵循一定的方案，其可以包括每日給予活性劑的時間段和不給予活性劑的時間段。例如，這樣的方案可以由以下重複週期組成：5天給予活性劑（或瑞米司他）隨後9天不給予活性劑

(“休息期”)(14天週期)，5天給予活性劑(或瑞米司他)隨後16天的休息期(21天週期)，或14天給予活性劑(或瑞米司他)隨後7天的休息期(21天週期)。

[實例]

以下實施方式用於進一步說明本發明而不限制本發明。

臨床研究：

首個在人類中的研究(FIM；7341/EM-001)：這係一項在患有晚期惡性腫瘤的患者中口服給予瑞米司他的開放標記的、劑量遞增的、I期研究。本研究在英國進行。包括患有對於標準療法難治的或無標準療法存在的組織學或細胞學記錄的原發性或轉移性實體瘤的患者。腫瘤係進行性的(新的或進行性的病變或上升的PSA)。此外，患者將具有良好的行為狀態(ECOG 0-1)，足夠的肝、腎、心臟和骨髓功能，並且具有大於12週的估計的預期壽命。用瑞米司他的治療由以下組成：在14-天的治療週期期間內在第一天至第五天每日一次口服給予，隨後是休息9天。用遞增劑量的瑞米司他來治療患者的順序群組，包括7名患者以800 mg。

SAPHIRE(4SC-201-2-2009)：這係一個在患有晚期何杰金氏氏淋巴瘤(HL)的患者中口服給予瑞米司他的開放標記的，II期研究。該研究的主要目的是確定瑞米司他的重複口服劑量的客觀反應率(ORR)。次要目的是評估用瑞米司他治療的安全性和耐受性、效力、藥物動力學和藥效動力學。終點包括OS、PFS、TTP、和反應期(DOR)。該研究在捷克共和國、波蘭和羅馬尼亞的5個中心進行。本研究包括基於國際工作組(IWG)反應標準，患有經組織學或細胞學證實的復發性或難治性HL的患者。患者應該具有良好的行為狀態(ECOG 0-1)和足夠的肝、腎、心

臟和骨髓功能。在本研究的主要部分期間，在14-天治療週期期間內，在第1天至第5天用600 mg或800 mg 瑞米司他每日一次來治療患者，隨後休息9天。治療患者至少12週（6個治療週期）或直到腫瘤進展。12週後，沒有進行性疾病的患者可以選擇在該研究的後續部分中繼續用瑞米司他治療長達一年。

SHORE (4SC-201-3-2010)：這係在患有晚期結腸直腸癌（**CRC**）的患者中口服給予瑞米司他的開放標記**I/II**期研究。將瑞米司他與標準**FOLFIRI**方案組合給予。該研究的**I**期劑量遞增部分在德國的2個中心進行。本研究包括患有經組織學或細胞學證實的晚期**CRC**的患者。患者應該已經接受先前針對晚期**CRC**的治療，並且已經預期在第二線或第三線療法中用**FOLFIRI**進行化學療法。主要的資格標準包括**ECOG 0-2**的行為狀態，足夠的肝、腎、心臟和骨髓功能，以及 ≥ 12 週的預期壽命。治療由以下組成：在14-天的治療週期期間內第1天至第5天每日一次或兩次口服給予瑞米司他，隨後休息9天。在每個瑞米司他治療週期的第3天和第4天給予**FOLFIRI**。在劑量遞增期間，用遞增劑量治療順序組群的3-8名患者，其中的8名患者每日接受2 x 400 mg瑞米司他 + **FOLFIRI**。

研究YHI-1001-ST-01：這係在患有晚期實體瘤的亞洲患者中口服給予瑞米司他的開放標記**I**期研究。該研究的主要目的是基於劑量限制性毒性（**DLT**）和安全性，確定在亞洲患者群體中的瑞米司他的最大耐受劑量（**MTD**）。次要目的是評估瑞米司他的重複口服劑量的藥物動力學、藥效動力學、和效力。本研究在日本的一個單個中心進行。本研究包括患有經組織學或細胞學證實的晚期實體瘤的患者，該等患者經歷了失敗的標準療法或對其沒有可用的治療選擇。主要的資格標準包括**ECOG 0-1**的行為狀

態，足夠的肝、腎、心臟和骨髓功能，以及大於12週的預期壽命。在14天的治療週期期間，在第1天至第5天每日一次用400 mg (N = 3)、600 mg (N = 3)、或800 mg (N = 6)的遞增劑量的瑞米司他治療順序組群的3-6名患者，隨後休息9天。總計，將12名患者治療至少2個治療週期，或直至腫瘤進展或患者停藥。

研究YHI-1001-HCC-02：這係一項在患有晚期HCC的先前未用系統性的化學療法（第一線療法）治療的患者中的開放標記的、多中心I/II期研究，以確定MTD並且以評估在亞洲患者群體中與索拉非尼組合的瑞米司他的安全性和效力。該研究在日本和韓國進行。主要的資格標準包括ECOG 0-1的行為狀態，足夠的肝、腎、心臟和骨髓功能，以及大於12週的預期壽命。

在I期部分，用400 mg (N = 3) 或600 mg (N = 6) 的遞增劑量的瑞米司他與800 mg索拉非尼組合來治療順序組群的3-6名患者。治療由以下組成：在14天的治療週期期間，給予5天400 mg每日劑量的瑞米司他，隨後停藥9天，並且給予800 mg每日劑量的索拉非尼。總計，將9名患者治療至少2個治療週期，或直至腫瘤進展或患者停藥。在400 mg瑞米司他的劑量下，2名患者實現了部分反應（PR），並且1名患者患有穩定的疾病（SD）。在600 mg瑞米司他的劑量下，沒有患者實現PR，並且4名患者患有SD。在600 mg瑞米司他的劑量下，觀察到僅一種劑量限制性毒性，其為4級血小板減少症。在下表3中示出在前2個週期期間觀察到的並且涉及瑞米司他給予的主要毒性。

血漿樣品的收集和製備：

將靜脈血樣品（2 ml）收集在3 ml K₂EDTA真空採血管（BD公司

(Becton Dickinson) 13 x 75 mm) 中，然後小心旋轉8-10次，並且置於冰上。血液收集後15分鐘內，將樣品在2700 x g並且 + 4°C下離心10 min。將上清液(血漿)轉移至聚丙烯管中，並且立即在-80°C下冷凍。

PK測量：

對於每個PK測量，將200 µL的人血漿樣品添加至在96孔深孔塊中的50 µL的內標工作溶液(在人血漿中的20 µg/L D₆-瑞米司他[二(三-氘代-甲基)-胺基甲基-衍生物])中。隨後，將600 µL的二異丙醚/異戊醇(80/20 v/v)吸取至每個腔中。將深孔塊密封後，劇烈自動混合(5 min)，隨後進行離心(5 min，3000 rpm)。將來自每個孔的500 µL的有機層(上層)轉移至第二個深孔板中。在氮氣流下蒸發後，將殘餘物用30 µL的DMSO和30 µL的水複水。將10 µL注入2 µL的樣品環中，用於HPLC-MS/MS分析。在Luna (Phenomenex®) C18、5 µm、100 Å、50 mm x 2 mm分析柱上，以0.5 mL/min的流速在雙列模式下使用柱切換技術進行色譜分析。流動相A：在包含0.2%甲酸的水中的5 mM甲酸銨(315.3 mg/L)，v/v；流動相B：在包含0.2%甲酸的乙腈/水95/5 (v/v)中的5 mM甲酸銨(315.3 mg/L)，v/v；

梯度： 時間(分鐘) %溶劑B

0.00	5
1.00	5
3.00	50
3.01	100
4.00	100
4.01	5

在API 3000（MDS Sciex）三極四極質譜儀上在MRM模式（多反應監測）下用TurboIonSpray®介面進行質譜分析。該質譜儀在正離子模式中使用在5 mM水性甲酸銨中從4.75%至95%乙腈的線性梯度進行操作。針對瑞米司他的經選擇的先質和產物離子分別是處於m/z 350.0和m/z 317.0。針對內標的經選擇的先質和產物離子分別是處於m/z 356.2和m/z 323.0。基於200 µL人血漿，針對BYK409578的定量下限（LLOQ）為0.100 µg/L，並且定量上限（ULOQ）為100 µg/L。使用加權直線回歸分析（1/x²；濃度平方加權），該標準曲線係線性的。該校準曲線的相關係數（r）範圍從0.9965至0.9988。

不良事件

在FIM劑量探索研究和在YHI-1001-ST-01劑量探索研究二者中，記錄了涉及瑞米司他給予的不良事件。關於血球減少的結果在下表中示出。

[表1]：研究FIM；7341/EM-001 - 西方/高加索人患者

劑量	100/200 mg N = 3/3		400 mg N = 3		600 mg N = 3		800 mg N = 7	
等級	全部 等級	等級 ≥ 3	全部 等級	等級 ≥ 3	全部 等級	等級 ≥ 3	全部 等級	等級 ≥ 3
貧血	-	-	-	-	1	-	-	-
血栓- 血球減少	-	-	1	-	-	-	-	-

[表2]：研究YHI-1001-ST-01 - 日本患者

劑量	400 mg N = 3		600 mg N = 3		800 mg N = 6	
等級	全部 等級	等級 3/4	全部 等級	等級 3/4	全部 等級	等級 3/4
淋巴球減少症	2	-	1	-	1	-
淋巴球減少症	1	-	2	2	6	2
嗜中性球減少症	1	-	2	1	2	1

血小板減少症	2	-	2	-	5	3
白血球減少症	1	-	3	1	2	1

[表3]：研究YHI-1001-HCC-02 - 日本患者

劑量	400 mg N = 3		600 mg N = 6	
等級	全部 等級	等級 3/4	全部 等級	等級 3/4
血小板減少症	100%	-	83%	50%
淋巴球減少症	33%	-	67%	17%
白血球減少症	-	-	50%	-

根據I期部分的結果，與索拉非尼組合的400 mg瑞米司他的劑量示出比600 mg瑞米司他的劑量更高的有效性和耐受性。

然而在西方患者中僅發生一例血球減少，當用瑞米司他治療時更多亞洲患者發生此類事件。

特別地，600 mg/天的劑量示出亞洲患者中血球減少的增加，該病在西方患者中沒有觀察到，並且然而400 mg/天在亞洲患者中係耐受良好的。

西方人/亞洲人的PK比較

探索性數據分析和AUC值的確定係基於使用軟體程式WinNonLin對下列研究進行的非室間分析（NCA）進行的。來自在第一週期，第1天的亞洲和西方I期患者（合併的FIM、SAPHIRE和SHORE對比研究YHI-1001-ST-01）的對應的800 mg組群的AUC_{0-6h}的比較結果係在平均AUC西方人對比亞洲人之間無顯著差異（雙尾t檢驗）。結果示出於圖1中。

該等結果示出對亞洲患者耐受性的影響獨立於藥物動力學影響。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種以瑞米司他(resminostat)或其鹽或溶劑合物於製造用於在人類受試者中治療良性或惡性瘤變的藥物中之用途，其中該人類受試者係亞洲人，並且其中該治療包括將瑞米司他或其鹽或溶劑合物以少於600 mg瑞米司他的每日劑量給予該人類受試者，並且給予該人類受試者至少一種另外的化學治療劑。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該另外的化學治療劑係分子靶向劑。

【第3項】

如請求項1或2之用途，其中該另外的化學治療劑係VEGFR抑制劑。

【第4項】

如請求項1或2之用途，其中該另外的化學治療劑係索拉非尼(sorafenib)。

【第5項】

如請求項1或2之用途，其中將索拉非尼以約800 mg的每日劑量給予該人類受試者。

【第6項】

如請求項5之用途，其中該治療包括將瑞米司他或其鹽或溶劑合物和索拉非尼按以下每兩週給藥方案來給予：

a：給予約400 mg瑞米司他的每日劑量持續5天，隨後停藥9天，
和

b：給予約800 mg索拉非尼的每日劑量。

【第7項】

如請求項6之用途，其中降低瑞米司他與/或索拉非尼的毒性及保持抗腫瘤活性。

【第8項】

如請求項1或2之用途，其中該人類受試者係東南亞人或東北亞人基因群組的成員。

【第9項】

如請求項1或2之用途，其中該人類受試者係薩莫耶德人、蒙古人、西藏人、韓國人、日本人、愛奴人、華南人、吉蔑人、泰國人、印尼人、菲律賓人、或馬來西亞人基因群組的成員。

【第10項】

如請求項1或2之用途，其中該人類受試者係東北亞人基因群組的成員。

【第11項】

如請求項1或2之用途，其中該人類受試者係薩莫耶德人、蒙古人、西藏人、韓國人、日本人、或愛奴人基因群組的成員。

【第12項】

如請求項1或2之用途，其中該人類受試者係韓國人或日本人基因群組的成員。

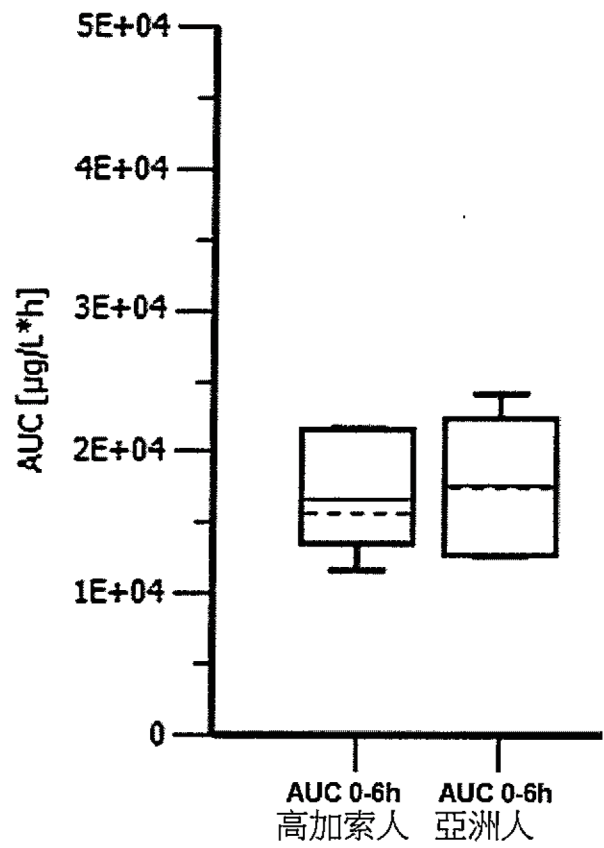
【第13項】

如請求項1或2之用途，其中該瑞米司他之鹽係瑞米司他甲磺酸鹽。

【第14項】

如請求項1或2之用途，其中該良性或惡性瘤變係癌症，特別是肝細胞癌。

【發明圖式】



【圖 1】