I868139

(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 I868139 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：109116854 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 05 月 21 日

(51)Int. Cl.： ***A61K31/505 (2006.01)*** ***A61P17/00 (2006.01)***
A61P37/08 (2006.01)

(30)優先權：2019/05/23 美國 62/851,996

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士

(72)發明人：巴塔查亞 索維克 BHATTACHARYA, SOUVIK (IN)；比斯 布魯諾 BIETH, BRUNO (FR)；卡班斯基 麥西 CABANSKI, MACIEJ (PL)；塞尼 布魯諾 CENNI, BRUNO (CH)；德 巴克 史蒂芬 DE BUCK, STEFAN (BE)；卡爾 馬丁 KAUL, MARTIN (DE)；金西卡 亞文 KINHIKAR, ARVIND (US)；拉迪沃維奇 安德里亞納 RADIVOJEVIC, ANDRIJANA (RS)；塞弗林 湯瑪士 SEVERIN, THOMAS (DE)；斯托里姆 朱利安 STORIM, JULIAN (DE)；維塔利蒂 加拉米 亞歷山大 VITALITI GARAMI, ALESSANDRA (CH)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2015/079417A1

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：11 共 78 頁

(54)名稱

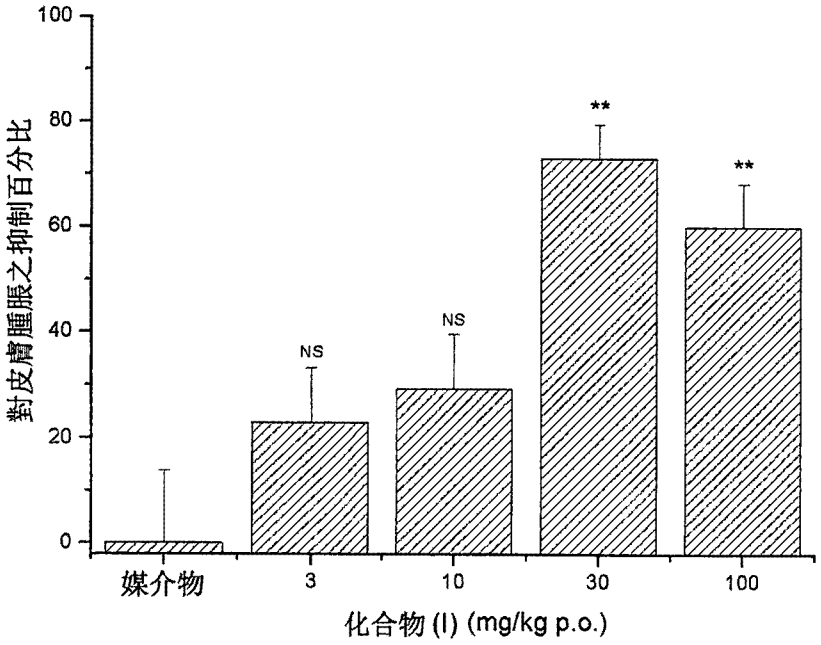
使用布魯頓酪胺酸激酶抑制劑治療慢性自發性蕁麻疹之方法

(57)摘要

本揭露關於使用具有式(I)之化合物或其藥學上可接受的鹽治療慢性自發性蕁麻疹之方法。本文還揭露了用於治療慢性自發性蕁麻疹患者之具有式(I)之化合物或其藥學上可接受的鹽，以及用於所揭露之用途及方法之藥物、給藥方案、藥物配製物、劑型和套組。

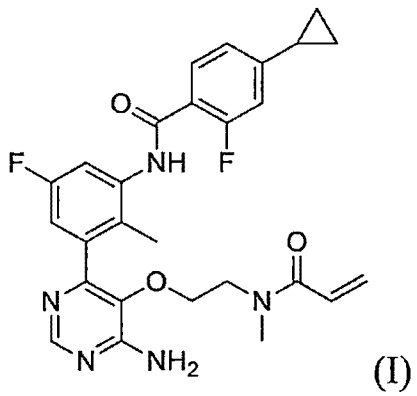
The present disclosure relates to methods for treating Chronic Spontaneous Urticaria using a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Also disclosed herein is a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for treating Chronic Spontaneous Urticaria patients, as well as medicaments, dosing regimens, pharmaceutical formulations, dosage forms, and kits for use in the disclosed uses and methods.

指定代表圖：


100
80
60
40
20
0
對皮膚腫脹之抑制百分比
NS
NS
**
**
媒介物
3
10
30
100
化合物 (I) (mg/kg p.o.)

【圖1】

特徵化學式：


O
NH
F
F
O
N
O
N
N
NH2

(I)

I868139

【發明摘要】

【中文發明名稱】 使用布魯頓酪胺酸激酶抑制劑治療慢性自發性蕁麻疹之方法

【英文發明名稱】 METHODS OF TREATING CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA USING A BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITOR

【中文】

本揭露關於使用具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽治療慢性自發性蕁麻疹之方法。本文還揭露了用於治療慢性自發性蕁麻疹患者之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，以及用於所揭露之用途及方法之藥物、給藥方案、藥物配製物、劑型和套組。

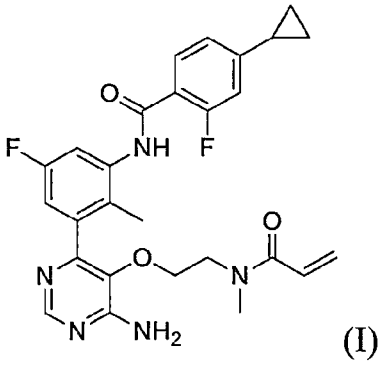
【英文】

The present disclosure relates to methods for treating Chronic Spontaneous Urticaria using a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Also disclosed herein is a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for treating Chronic Spontaneous Urticaria patients, as well as medicaments, dosing regimens, pharmaceutical formulations, dosage forms, and kits for use in the disclosed uses and methods.

【指定代表圖】 圖1

【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】 使用布魯頓酪胺酸激酶抑制劑治療慢性自發性蕁麻疹之方法

【英文發明名稱】 METHODS OF TREATING CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA USING A BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITOR

【技術領域】

【0001】 本揭露關於使用布魯頓（Bruton）酪胺酸激酶抑制劑治療如慢性自發性蕁麻疹（CSU）等嗜鹼性球和肥胖細胞驅動的皮膚疾病之方法。

【先前技術】

【0002】 蕁麻疹係一組異類疾病，以發癢性蕁麻疹和/或血管性水腫為特徵。慢性蕁麻疹之定義係連續或間歇性存在超過6週的蕁麻疹（*Maurer M等人 (2013) Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria [慢性蕁麻疹診斷與治理國際指南修訂版].J Dtsch Dermatol Ges. [德國皮膚病學會雜誌]; Bernstein JA, Lang DM, Khan DA等人 (2014) The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. [急性和慢性蕁麻疹診斷與管理：2014年更新版] J Allergy Clin Immunol [過敏臨床免疫雜誌]; 133(5):1270-7*）。然後慢性蕁麻疹進一步分為兩個亞組：慢性自發性蕁麻疹（CSU）和誘導性蕁麻疹（IU），後者包括物理性蕁麻疹，如熱、冷或壓力性蕁麻疹，以及特殊變體，如膽鹼能性蕁麻疹。CSU之定義為由已知或未知原因導致的持續6週以上的發癢性風疹塊、血管性水腫或兩者之自發出現（*Zuberbier T等人*

(2018) The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2017 revision and update [蕁麻疹之定義、分類、診斷和管理的EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO指南：2017修訂和更新版]. Allergy [過敏]; 73(7):1393-1414）。CSU和誘導性蕁麻疹可以組合出現，如經常觀察到的症狀性皮疹性蕁麻疹和CSU的組合。

【0003】 以前，所有無已知誘因的慢性蕁麻疹形式都稱為「慢性異位性蕁麻疹」（CIU）。由於醫學的進步，現在人們知道在某些先前認為的「異位性」蕁麻疹形式中，實際上可以檢測到自身抗體。但是，在這種帶有自身抗體的慢性蕁麻疹中，症狀的每日波動仍然是無法預測的，並且不是由明顯的誘因引起的，因此，症狀似乎是自發出現的。為了在術語中正確地反映出某些先前的「異位性」形式實際上可能具有可檢測的自身抗體，根據國際指南，現將該群體稱為慢性自發性蕁麻疹（CSU）（*Maurer M等人 (2013) Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria [慢性蕁麻疹診斷與治理國際指南修訂版]. J Dtsch Dermatol Ges. [德國皮膚病學會雜誌]; Zuberbier T等人 (2018) The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2017 revision and update [蕁麻疹之定義、分類、診斷和管理的EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO指南：2017修訂和更新版].Allergy [過敏]; 73(7):1393-1414*）。不再建議在醫學實踐中使用「慢性異位性蕁麻疹」表現。但是，這種新的命名約定並未在全世界所有地方實施，在諸如美國等國家，患有具有非特異性病因或未知誘因的慢性蕁麻疹之患者群體仍被稱為慢性異位性蕁麻疹（CIU）。根據該國際指南，在本文件全文中，為保持一致性，將該疾病實體稱為CSU。

【0004】 CSU之終生患病率約為1.8%，多達20%之CSU患者在20年後仍可能患有該疾病（*Greaves M (2000) Chronic urticaria [慢性蕁麻疹].J Allergy Clin Immunol [過敏臨床免疫雜誌]; 105(4):664-72 ；Zuberbier T, Balke M, Worm M等人 (2010) Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey [蕁麻疹的流行病學：代表性的橫斷面群體調查].Clin Exp Dermatol [臨床實驗皮膚病學]; 35(8):869-73*）。受影響之患者經常出現瘙癢性蕁麻疹，伴有紅斑和/或血管性水腫發作。據報導，血管性水腫與大約33%至67%的CSU病例有關（*Juhlin L (1981) Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients [復發性蕁麻疹：330名患者的臨床研究].Br J Dermatol [英國皮膚病學雜誌]; 104(4):369-81 ；Toubi E, Kessel A, Avshovich N等人 (2004) Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients [預測慢性蕁麻疹持續時間的臨床和實驗室參數：對139例患者的前瞻性研究].Allergy [過敏]; 59(8):869-73 ；Zuberbier T, Balke M, Worm M等人 (2010) Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey [蕁麻疹的流行病學：代表性的橫斷面群體調查].Clin Exp Dermatol [臨床實驗皮膚病學]; 35(8):869-73 ；Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C等人 (2011) Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria [慢性自發性蕁麻疹中尚未滿足的臨床需求].A GA²LEN task force report [GA²LEN任務組報告].Allergy [過敏]; 66(3):317-30*）。蕁麻疹之典型皮膚病灶係風疹塊和糜斑，病灶呈淺色升高，週圍有紅斑，大小範圍從幾毫米到幾釐米不等，通常成群發生，並且經常合併形成大的融合病灶。CSU伴隨有劇烈瘙癢，對患者的健康和生活品質產生重大影響，與嚴重的冠狀動脈疾病相當（*Greaves MW (2003) Chronic idiopathic urticaria*

[慢性異位性蕁麻疹].Curr Opin Allergy Clin Immunol [過敏臨床免疫學新見]; 3(5):363-8.綜述；Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N等人 (2007) BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema [慢性蕁麻疹與血管性水腫管理的BSACI指南].Clin Exp Allergy [臨床與實驗過敏]; 37(5):631-50）。蕁麻疹和與蕁麻疹相關的血管性水腫的症狀會對日常活動和睡眠產生不利影響（*O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J等人 (1997)*. The impact of chronic urticaria on the quality of life [慢性蕁麻疹對生活品質的影響].*Br J Dermatol [英國皮膚病學雜誌]; 136(2):197-201*）。因此，在治療蕁麻疹患者時，患者有關的結果（例如DLQI）係治療之重要量度（*Kaplan A.等人 (2013) 奧馬珠單抗 in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy [儘管有標準組合療法的症狀性慢性異位性/自發性蕁麻疹患者中的奧馬珠單抗].J Allergy Clin Immunol [過敏臨床免疫雜誌]; 132(1):101-9；Maurer M等人 (2013) Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria [慢性蕁麻疹診斷與治理國際指南修訂版].J Dtsch Dermatol Ges [德國皮膚病學會雜誌]; Zuberbier T, Aberer W, Asero R等人 (2018) The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2017 revision and update [蕁麻疹之定義、分類、診斷和管理的EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO指南：2017修訂和更新版].Allergy [過敏]; 73(7):1393-1414*）。

【0005】 CSU的致病機理尚不完全清楚。高達50%之CSU病例與針對多種抗原的組織胺釋放自身抗體相關，包括高親和力IgE受體（FcεRI）或IgE抗體；這些自身抗體的臨床意義尚不清楚，儘管有意見表示它們可能與疾病的致病機

理有關（*Kaplan AP (2002) Chronic urticaria--new concepts regarding pathogenesis and treatment [慢性蕁麻疹——關於致病機理和治療的新概念].Curr Allergy Asthma Rep [最新過敏症與氣喘報告]; 2(4):263-4*；*Sabroe RA, Greaves MW (2006) Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on [有功能性自身抗體的慢性異位性蕁麻疹：持續12年].Br J Dermatol [英國皮膚病學雜誌]; 154(5):813-9.*綜述）。也有人提出CSU患者的嗜鹼性球可能在FcεRIα介導的去顆粒中具有明顯的改變，而與自身抗體的任何潛在作用無關(*Eckman JA等人 (2008) Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies [慢性異位性蕁麻疹中與疾病活性和自身抗體相關的嗜鹼性球表型].J Invest Dermatol [皮膚病學研究雜誌]; 128(8):1956-63*）。

【0006】 CSU之治療係一個挑戰，並且非鎮靜型（第二代）H1-抗組織胺（H1-AH）係CSU對症治療的主要手段。雖然批准劑量的H1-AH可緩解某些患者之病情，但超過50%的患者對常規劑量的H1-AH無反應。即使按照現行國際指南的治療演算法第二步將劑量增加到批准劑量之四倍（*Zuberbier T等人 (2018) The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2017 revision and update [蕁麻疹之定義、分類、診斷和管理的EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO指南：2017修訂和更新版].Allergy [過敏];* 73(7):1393-1414；相當一部分患者的蕁麻疹症狀仍無法得到控制（*Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C等人 (2011) Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria [慢性自發性蕁麻疹中尚未滿足之臨床需求]. A GA²LEN task force report [GA²LEN任務組報告].Allergy [過敏]; 66(3):317-30*；*Marrouche N, Grattan C (2014) Update and insights into treatment options for*

chronic spontaneous urticaria [慢性自發性蕁麻疹治療選擇之更新與見解]. Expert Rev Clin Immunol [臨床免疫專家評論]; 10(3):397-403）。對於以四倍劑量的H1-AH無法進行疾病控制之患者，國際指南治療演算法的第三步預見添加奧馬珠單抗，並且在對奧馬珠單抗的反應不足後，可以將環孢素用作最後一線療法。

【0007】 白三烯受體拮抗劑（LTRA）在蕁麻疹中的療效的證據水平較低。隨著奧馬珠單抗的可用，不再推薦將（標籤外）LTRA用於治療對H1-抗組織胺治療無反應之CSU（*Zuberbier 2018*）。如果病情加重而需要，可以在三級治療方案中加用短療程（最多10天）的全身性皮質類固醇激素。由於與慢性全身性皮質類固醇暴露相關的不良反應，不建議更長的治療持續時間。先前使用的其他治療選擇，如靜脈內免疫球蛋白G、二胺苯碸、羥氯喹、H2-抗組織胺（H2-AH）、胺甲喋呤和環磷醯胺，具有不利的受益風險特徵或重大的副作用，因此不再推薦用於治療CSU（*Kaplan AP (2002) Chronic urticaria--new concepts regarding pathogenesis and treatment [慢性蕁麻疹——關於致病機理和治療的新概念].Curr Allergy Asthma Rep [最新過敏症與氣喘報告]; 2(4):263-4 ；Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N等人 (2007) BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema [慢性蕁麻疹與血管性水腫管理之BSACI指南].Clin Exp Allergy [臨床與實驗過敏]; 37(5):631-50 ；Zuberbier T等人 (2018) The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2017 revision and update [蕁麻疹之定義、分類、診斷和管理的EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO指南：2017修訂和更新版].Allergy [過敏]; 73(7):1393-1414*）。

【0008】 奧馬珠單抗係經批准的用於治療標準治療難治性CSU的療法，並且展現出有利的受益風險特徵。它係重組人源化IgG_1單株抗體，可與IgE分子的C3（FcεRI結合）區域內的IgE特異性表位結合，並在許多國家/地區用於治療控制不佳的中度或重度氣喘和標準治療難治性CSU。奧馬珠單抗可能如何對CSU患者起作用的確切機制尚不清楚。奧馬珠單抗作為可注射溶液投與於患有CSU之患者。

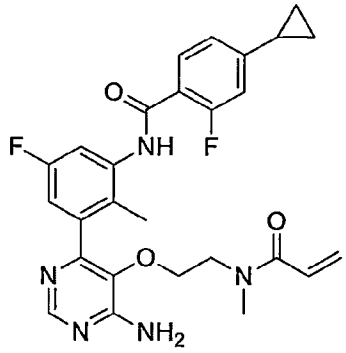
【0009】 儘管有對CSU的現有治療，但在為CSU受試者提供新的治療選擇上仍有很大的醫學需求。接受第二代H1-抗組織胺治療的CSU受試者中有不到40%沒有充分反應（*Guillén-Aguinaga等人 2016, Br J Dermatol [英國皮膚病學雜誌]; 175(6):1153-65*）。此外，接受奧馬珠單抗治療的受試者中不到50%可以達到完全控制CSU的體征和症狀（*Kaplan等人 2016, J Allergy Clin Immunol [過敏臨床免疫雜誌]; 137(2):474-81*）。

【發明內容】

【0010】 本發明之目的係提供治療或預防諸如慢性自發性蕁麻疹和異位性皮膚炎等的嗜鹼性球和肥胖細胞驅動的皮膚疾病之新方法，用於需要這種治療的受試者中，該方法包括向所述受試者投與治療有效量的*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺。

【0011】 因此，本文揭露了治療慢性自發性蕁麻疹（CSU）之方法，該方法包括向需要這種治療之患者投與約0.5 mg至約600 mg之日劑量，較佳的是約10 mg至約200 mg之日劑量，或更較佳的是約10 mg至約100 mg之日劑量的*N*-(3-(6-

胺基-5-(2-(*N*-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺，即具有式 (I) 之化合物：



(I)，或其藥學上可接受的鹽。

【0012】 還揭露了*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；或其藥學上可接受的鹽，用於治療慢性自發性蕁麻疹（CSU），其中*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽以約0.5 mg至約600 mg之日劑量，較佳的是約10 mg至約200 mg之日劑量，並且最較佳的是約為10 mg至約100 mg之日劑量投與。

【圖式簡單說明】

【0013】 **[圖1]：具有式 (I) 之化合物在逆轉被動阿瑟氏反應中之抑制作用**

【0014】 **[圖2]：給藥後5小時脾臟中BTK之佔有率**

【0015】 **[圖3]：低劑量IgE致敏後，具有式 (I) 之化合物抑制PCA**

【0016】 **[圖4]：低劑量IgE致敏的脾臟中BTK之佔有率**

【0017】 **[圖5]：單個遞增劑量0.5 mg至600 mg後化合物 (I) 之血液濃度-時間過程**

【0018】 **[圖6]：多個遞增劑量10 mg至400 mg q.d.給藥後化合物 (I) 之血液濃度-時間過程**

【0019】 [圖7]： 多個遞增劑量100 mg b.i.d.至200 mg b.i.d.後化合物 (I) 之血液濃度-時間過程

【0020】 [圖8]：單個口服劑量60 mg具有式 (I) 之化合物後觀察到的食物效果

【0021】 [圖9]：單劑量的具有式 (I) 之化合物後周邊血液中BTK佔有率之算術平均（SD）百分比

【0022】 [圖10]：在多個遞增劑量的具有式 (I) 之化合物的第12天，對嗜鹼性球活化的抑制百分比相對於具有式 (I) 之化合物的每日總劑量

【0023】 [圖11]：多個遞增劑量的皮膚針刺試驗中風疹塊大小減小

【實施方式】

【0024】 布魯頓酪胺酸激酶（BTK）係細胞質酪胺酸激酶，並且是 TEC 激酶家族之成員。BTK 在適應性和先天性免疫系統的選定細胞，包括 B 細胞、巨噬細胞、肥胖細胞/嗜鹼性球和血小板中表現。BTK 對於藉由 Fcε 受體（對於 IgE 為 FcεR1）和活化 Fcγ 受體（對於 IgG 為 FcγR）以及 B 細胞抗原受體（BCR）和 BTK 抑制劑進行傳訊都是必不可少的。BTK 抑制劑如依魯替尼（ibrutinib）已獲准用於治療 B 細胞惡性腫瘤（Hendriks 等人 2014）。最近，已證明抑制 BTK 會導致體外肥胖細胞和嗜鹼性球活化/去顆粒之抑制，並在患有 IgE 介導的過敏患者的皮膚針刺試驗中減小風疹塊大小（Smiljkovic 等人 2017；Regan 等人 2017；Dispenza 等人 2018）。因此，抑制 BTK 係治療各種自體免疫和慢性炎性疾病的有吸引力之治療概念，這些疾病包括類風濕性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡、慢性蕁麻疹、異位性皮膚炎、氣喘和原發性乾燥綜合症（Tan 等人 2013；Whang 和 Chang 2014）。

【0025】 在於2015年6月4日提交的WO2015/079417申請（代理人案卷號PAT056021-WO-PCT）中描述了*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺。該化合物係布魯頓酪胺酸激酶（BTK）的選擇性、有效、不可逆之共價抑制劑。

【0026】 根據本發明，我們證明了*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺可有效抑制健康志願者和潛在與CSU相似的致病機理的異位性受試者之嗜鹼性球活化，如藉由CD63上調的抑制所測量的。此外，我們證明了在皮膚針刺試驗中*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺減小風疹塊大小。

【0027】 於是，我們現已設計出用化合物*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽治療CSU患者的給藥方案。

定義：

【0028】 出於解釋本說明書之目的，將應用下面的定義，並且在適宜的情況下，以單數形式使用的術語還包括複數形式，並且反之亦然。

【0029】 如本文使用的短語「藥學上可接受的」係指在合理醫學判斷範圍內的那些化合物、材料、組成物和/或劑型，這些是適合用於與人類和動物組織接觸使用而沒有過多的毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理的益處/風險比相稱。

【0030】 本文中給出的任何式還旨在代表該等化合物的非標記形式以及同位素標記形式。同位素標記的化合物具有由本文給出的式表示的結構，除了一個或多個原子被具有所選原子質量或質量數的原子代替。可以摻入本揭露之化合物中的同位素包括例如氫、碳、氮、氧、氟、碘和氯之同位素，如^{3}H、^{11}C、

^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F和^{36}Cl。因此，應理解，本揭露包括摻入任何前述同位素（包括例如放射性同位素（諸如^{3}H和^{14}C））中一種或多種的化合物或其中存在非放射性同位素（諸如^{2}H和^{13}C）的那些。此類同位素標記的化合物可用於代謝研究（用^{14}C）、反應動力學研究（例如用^{2}H或^{3}H）、檢測或成像技術（例如正電子發射斷層掃描（PET）或單光子發射電腦斷層掃描（SPECT），包括藥物或底物組織分佈測定），或用於患者的放射治療。特別地，^{18}F或標記的化合物對於PET或SPECT研究可能是特別期望的。同位素標記的化合物通常可以藉由本領域技術者已知的常規技術，例如使用適當的同位素標記的試劑代替未標記的先前使用的試劑來製備。

【0031】 如本文所用的術語「藥物組成物」係指藉由使用或混合或組合一種以上活性成分得到的產品。應當理解，本文所用的藥物組成物包括活性成分的固定和非固定組合。術語「固定組合」係指將活性成分，例如具有式(I)之化合物或其藥學上可接受的鹽以及一種或多種組合配偶體，作為單一實體或劑型同時投與於患者。在這種情況下，該術語係指一個單位劑型（例如膠囊、片劑或小袋）中的固定劑量組合。術語「非固定組合」或「套裝套組（kit of parts）」均表示該等活性成分，例如本揭露之化合物和一種或多種組合配偶體和/或一種或多種助劑，作為單獨實體同時、同步或無特定時間限制地順序投與或獨立地共同投與於患者，其中這種投與在患者體內提供了兩種化合物的治療有效水平，尤其是在這些時間間隔允許組合配偶體顯示出協作作用（例如累加或協同作用）的有效劑量的情況下。術語「非固定組合」也適用於混合物療法，例如三種或更多種活性成分的投與。因此，術語「非固定組合」特別定義了在本文中描述的化合物可以彼此獨立地（即同時或在不同時間點）給藥的意義上的投與、使用、組成物或配製物。應當理解的是，術語「非固定組合」也包括單一藥劑與一種或多種固定組合產品一起使用，其中每種獨立配製物具有不同量的

該等活性成分。應當進一步理解，本文所述之組合產品以及術語「非固定組合」涵蓋活性成分（包括本文所述之化合物），其中該等組合配偶體以完全分開、也獨立於彼此銷售的藥物劑型或藥物配製物投與。在包裝（如傳單等）或提供給醫師和/或醫務人員的其他資訊中提供或可能提供使用該非固定組合的使用說明。然後可以同時或按時間順序交錯投與該等獨立配製物或該等配製物、產品或組成物的各部分，即套裝套組的各個部分可以分別在不同的時間點投與和/或套裝套組的任何部分以相同或不同的時間間隔投與。特別地，所選擇的給藥時間間隔使得組合使用所述部分對所治療的疾病的效果大於/超過單獨使用具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽所獲得之效果；因此，本文所述藥物組合中使用的化合物具有聯合活性。可以改變或調節具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽的總量與要作為藥物組合投與的第二種藥劑的比率，以便更好地滿足要治療的特定患者亞群的需要或單個患者的需要，這些需要可能是由於，例如患者的年齡、性別、體重等。

【0032】 如本文所用，術語「共同投與」或「組合投與」等意在涵蓋將本文所述之一種或多種化合物與所選擇的組合配偶體一起投與於對其有需要的單個受試者（例如患者或受試者），並且旨在包括其中該等化合物不一定藉由相同的投與途徑投與和/或同時投與的治療方案。

【0033】 術語「藥物組成物」在本文中被定義為係指含有至少一種待投與溫血動物（例如哺乳動物或人）的活性成分或治療劑的混合物（例如溶液或乳液），以預防或治療影響該溫血動物的特定疾病或病症。

【0034】 本揭露之術語「治療有效量」的化合物（即，具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽）係指本揭露的化合物會引起受試者（受試患者）的生物學或醫學反應，例如，受試者（受試患者）酶或蛋白質活性的降低或抑制，或改善症狀，緩解病症，減慢或延緩疾病進展或預防疾病等的量。化合物、藥

物組成物或其組合的治療有效劑量取決於該患者的物種、體重、年齡、性別和個體狀況，所治療的障礙或疾病或其嚴重性。具有普通技能的醫師、臨床醫師或獸醫可以容易地確定預防、治療障礙或疾病或抑制該障礙或疾病的進展所必需的每種活性成分之有效量。

【0035】 劑量的頻率可以根據所使用的化合物和待治療或預防的具體病症而變化。通常，使用足以提供有效療法的最小劑量係較佳的。通常可以使用適合於正在治療或預防的病症的測定來監測患者的治療有效性，該測定將是熟悉該項技術者所熟悉的。

【0036】 如本文所用，術語「載體」或「藥學上可接受的載體」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、表面活性劑、抗氧化劑、防腐劑（例如抗細菌劑、抗真菌劑）、等張劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩散劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染料等及其組合，如本領域技術者可瞭解的（參見例如，Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓氏藥物科學], 第18版, Mack Printing Company [馬克出版公司], 1990, 第1289-1329頁）。除非任何常規載體與活性成分不相容，否則考慮將其用於治療或藥物組成物中。

【0037】 如本文所用，術語「受試者」係指動物。典型地，該動物係哺乳動物。受試者還指例如靈長類動物（例如人，男性或女性）、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、魚、鳥等。在某些實施方式中，受試者係靈長類動物。在較佳的實施方式中，該受試者係人。當指人時，術語「受試者」與「患者」可互換使用。

【0038】 如本文所用，如果受試者將在生物學上、在醫學上或在生活品質上從治療中獲益，則該受試者係「需要」這種治療的。

【0039】 如本文所用，短語「患者群體」用於意指一組患者。

【0040】 術語「包含」涵蓋「包括」以及「由……組成」，例如，「包含」X的組成物可以僅由X組成或可以包括其他物質，例如X + Y。

【0041】 與數值x相關的術語「約」意指例如 +/- 10%。當在數值範圍或數字清單前使用時，術語「約」適用於系列中的每個數字，例如，短語「約1-5」應被解釋為「約1-約5」，或例如，短語「約1、2、3、4」應被解釋為「約1、約2、約3、約4等」。

【0042】 術語「治療（treatment或treat）」在本文中被定義為將根據本揭露之化合物（具有式 (I) 之化合物，或其藥學上可接受的鹽，或包含該化合物的藥物組成物）應用或投與於受試者或來自受試者的分離的組織或細胞系，其中該受試者患有特定的疾病（例如CSU），具有與該疾病（例如CSU）相關的症狀或向該疾病（例如CSU）發展的傾向（如果適用），其中治療之目的係治癒（如果適用）該疾病，延遲該疾病的發作，降低其嚴重性，減緩、改善疾病的一種或多種症狀，改善該疾病，減少或改善任何與疾病相關的症狀或向疾病發展的傾向。術語「治療」包括治療懷疑患有疾病的患者以及患病或已診斷患有疾病或醫學病症之患者，並且包括抑制臨床復發。

【0043】 如本文所用，短語「之前未曾接受過CSU的全身性治療」或「初治的」係指未曾接受過全身性藥劑，例如環孢素A、蒙特魯卡斯特（montelukast）、H1-抗組織胺（H1-AH）、H2-抗組織胺（H2-AH）、白三烯受體拮抗劑（LTRA）、CSU的生物製劑（例如奧馬珠單抗）等治療之CSU患者。全身性藥劑（即藉由口服，注射等給予的藥劑）與局部藥劑（例如，局部用藥和光療法）的不同之處在於當遞送至患者時全身性藥劑具有全身性（全身）作用。在所揭露之方法、方案、用途、套組和藥物組成物的一些實施方式中，患者先前尚未針對CSU投與全身性治療。

【0044】 如本文所用，短語「先前已經用全身性藥劑治療CSU」用以意指如下患者，該患者先前已經經歷使用全身性藥劑治療CSU。這樣的患者包括先前用H1-抗組織胺或諸如奧馬珠單抗等生物製劑治療的那些患者，以及先前用諸如環孢素等非生物製劑治療的那些患者。在本揭露之一些實施方式中，患者先前已經針對CSU投與全身性藥劑。在一些實施方式中，該患者先前已經針對CSU投與全身性藥劑（例如環孢素），但該患者先前尚未針對CSU投與全身性生物藥（即，由活的生物體生產的藥物，例如抗體、受體誘餌等）（例如奧馬珠單抗）。在這種情況下，該患者被稱為「生物-初治的」。在一些實施方式中，患者係生物-初治的。

【0045】 如本文所用，關於患者的「選擇（selecting）」和「被選（selected）」用於意指基於（由於）具有預定標準的特定患者，特定患者係從更大的患者組中特別選擇的。類似地，「選擇性治療」係指向患有特定疾病之患者提供治療，其中該患者係基於具有預定標準的特定患者從較大的患者組中特別選擇的。類似地，「選擇性投與」係指向患者投與藥物，該患者係基於（由於）具有預定標準的特定患者向從較大的患者組中特別選擇的。藉由「選擇」、「選擇性治療」和「選擇性投與」，意味著基於患者的個人病史（例如，先前的治療干預，例如先前用生物製劑治療），生物學特徵（例如，特定的遺傳標記），和/或表現（例如，不滿足特定的診斷標準）向患者遞送個性化療法，而不是僅僅基於患者在較大組中的成員資格而遞送標準治療方案。參考如本文所用的治療方法，選擇不是指對具有特定標準的患者的偶然治療，而是指基於具有特定標準的患者對患者進行治療的有意選擇。因此，選擇性治療/投與不同於標準治療/投與，標準治療/投與向具有特定疾病的所有患者遞送特定藥物，而不考慮這些患者的個人病史、疾病表現和/或生物學特徵。在一些實施方式中，基於患有CSU選擇患者進行治療。

實施方式

慢性蕁麻疹和根據本發明之治療之有效性

【0046】 所揭露之BTK抑制劑，即具有式 (I) 之化合物，或其藥學上可接受的鹽，可以在體外、離體使用，或摻入藥物組成物中並在體內投與以治療CSU患者（例如人類患者）。

【0047】 蕁麻疹係一組異類疾病，以發癢性蕁麻疹和/或血管性水腫為特徵。

【0048】 慢性蕁麻疹之定義係連續或間歇性存在超過6週的蕁麻疹（Maurer等人 2013, Bernstein等人, 2014）。然後慢性蕁麻疹進一步分為兩個亞組：慢性自發性蕁麻疹（CSU）和誘導性蕁麻疹（IU），後者包括物理性蕁麻疹，如熱、冷或壓力性蕁麻疹，以及特殊變體，如膽鹼能性蕁麻疹。CSU之定義為由於已知或未知原因自發出現的發癢性風疹塊、血管性水腫或兩者均≥6週（Zuberbier等人 2018）。CSU和誘導性蕁麻疹可以組合出現，如經常觀察到的非症狀性皮疹性蕁麻疹和CSU的組合。

【0049】 使用各種已知的測量CSU疾病狀態和/或CSU臨床反應的方法和工具來評估CSU治療的有效性。一些實例包括，例如蕁麻疹患者每日日誌（UPDD）、血管性水腫活動度得分（AAS）、每週蕁麻疹嚴重程度得分（HSS7）、每週瘙癢嚴重程度得分（ISS7）、每週蕁麻疹活動度得分（UAS7）以及藉由皮膚病生活品質指數（DLQI）測量的與健康相關的生活品質的改善。

蕁麻疹患者每日日誌（UPDD）

【0050】 UPDD包括蕁麻疹活動度得分（UAS），該得分每日兩次評估瘙癢的嚴重程度和蕁麻疹之數量、急救藥物之使用、睡眠和活動干擾、血管性水腫之發生及其管理，並記錄致電醫療保健專業人員（HCP）之情況。

表 1 中呈現了組成部分，相關的每週得分為

如下所描述的：

[表 1] **UPDD**

日誌組成部分	評估時間
蕁麻疹活動度得分（UAS）	早晚
- 瘙癢嚴重程度	
- 蕁麻疹數量	
早上睡眠干擾	早上
晚上日常活動干擾	晚上
晚上急救藥物使用	晚上
血管性水腫	
- 患者是否有發作	
- 如果患者有發作，他們是如何處理的	
聯繫醫療保健服務提供者	晚上

【0051】 在一些實施方式中，當根據所揭露之方法治療 CSU 患者群體時，患者獲得改善的 UPDD 得分。

每週蕁麻疹嚴重程度得分（HSS7）

【0052】 由蕁麻疹數量定義的蕁麻疹（風疹塊）嚴重程度得分每天兩次由受試者在其電子日誌（eDiary）中記錄，得分等級為 0（無）至 3（> 12 個蕁麻疹/12 小時；表 2）。藉由將訪視前 7 天的平均每日得分相加得出每週得分（HSS7）。因此，每週得分的可能範圍為 0-21。

[表 2]：蕁麻疹嚴重程度得分

得分	蕁麻疹（風疹塊）（每 12 小時）
0	無
1	1-6 個蕁麻疹/12 小時

2	7-12 個/12 小時
3	> 12 個蕁麻疹/12 小時

【0053】 在一些實施方式中，當根據所揭露之方法治療CSU患者群體時，蕁麻疹嚴重性得分（HSS7）改善了至少5分。此外，當與安慰劑組比較時，治療組與安慰劑組之間的差異為至少4分，較佳的是至少5分。在一個實施方式中，當根據所揭露之方法治療患者時，蕁麻疹嚴重性得分（HSS7）小於6，較佳的是小於4，較佳的是小於2，並且最較佳的HSS7得分為0。

每週瘙癢嚴重程度得分（ISS7）

【0054】 每天兩次由受試者在電子日誌中記錄瘙癢的嚴重程度，等級為 0（無）至 3（嚴重）（表 3）。藉由將訪視前 7 天的平均每日得分相加得出每週得分（ISS7）。因此，每週得分的可能範圍為 0-21。

[表 3]：瘙癢嚴重程度得分

得分	**瘙癢症（瘙癢）（每 12 小時一次）**
0	無
1	輕度（不易察覺，易於忍受）
2	中度（明確察覺，煩人但可以忍受）
3	嚴重（難以忍受）

【0055】 在一些實施方式中，當根據所揭露之方法治療CSU患者群體時，瘙癢嚴重程度得分（ISS7）改善至少5分。此外，當與安慰劑組比較時，治療組與安慰劑組之間的差異為至少4分，較佳的是至少5分。在一個實施方式中，當根據所揭露之方法治療患者時，瘙癢嚴重程度得分（ISS7）小於6，較佳的是小於4，較佳的是小於2，最較佳的是該ISS7得分為0。

每週蕁麻疹活動度得分（UAS7）

【0056】 UAS7係HSS7得分和ISS7得分的和。每週UAS7得分的可能範圍係0-42（最高活動度）。

【0057】 在一些實施方式中，CSU患者響應於用具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽的治療而獲得改善的UAS7。

【0058】 在一個較佳的實施方式中，當用本發明之方法治療時，CSU患者在第4週或第12週蕁麻疹和瘙癢減少，其特徵在於UAS7 ≤ 6。

【0059】 在最較佳的實施方式中，當用本發明之方法治療時，CSU患者在第12週完全沒有蕁麻疹和瘙癢，評估為UAS7 = 0。

【0060】 此外，當與安慰劑組比較時，治療組與安慰劑組之間的差異為至少8分，較佳的是至少10分。

每週睡眠干擾得分

【0061】 每天一次由受試者在早上在電子日誌中評估睡眠干擾。它的得分等級為從0到3分。每週得分範圍為從0到21分（表4）。

[表4]睡眠干擾得分

得分	睡眠干擾
0	無干擾
1	輕度，對睡眠干擾很小
2	中度，偶爾醒來，對睡眠有一些干擾
3	重度，經常醒來，嚴重干擾睡眠

【0062】 在一些實施方式中，當根據所揭露之方法治療CSU患者群體時，睡眠干擾得分改善了至少5分。在一個較佳的實施方式中，當根據所揭露之方法治療患者時，睡眠干擾得分小於6，較佳的是小於4，較佳的是小於2，最較佳的是該睡眠干擾得分為0。

每週活動干擾得分

【0063】 每天一次由受試者在晚上在電子日誌中以0到3分等級評估活動干擾。日常活動可包括上班、上學、運動、愛好以及與朋友和家人的活動。每週活動干擾得分範圍為0到21分（表5）。

[表5]：活動干擾得分

得分	活動干擾
0	無干擾
1	輕度，對日常活動干擾很小
2	中度，對日常活動有一些干擾
3	重度，嚴重干擾日常活動

【0064】 在一些實施方式中，當根據所揭露之方法治療CSU患者群體時，活動干擾得分改善了至少5分。在一個較佳的實施方式中，當根據所揭露之方法治療患者時，每週活動干擾得分小於6，較佳的是小於4，較佳的是小於2，最較佳的是該每週活動干擾得分為0。

H1-抗組織胺搶救藥物的使用

【0065】 每天一次由受試者在晚上在電子日誌中記錄過去 24 小時為控制諸如瘙癢或蕁麻疹等病症使用的急救藥物的片數。急救藥物的每日劑量按每日片數乘以每片劑量計算，然後急救藥物的每週劑量按 7 天的每日劑量之和計算。

【0066】 在一些實施方式中，當根據所揭露之方法治療CSU患者群體時，急救藥物的每週劑量數減少。在該實施方式的一個方面，不再需要使用急救藥物。

致電醫師或護士之次數

【0067】 由於受試者的皮膚病症而致電醫師、護士或執業護士之次數每天一次由該受試者在電子日誌中記錄。

血管性水腫活動度得分（AAS）

【0068】 每天一次由該受試者在晚上在電子日誌中記錄 AAS。該經過驗證的工具評估血管性水腫發作的發生和嚴重程度（Weller 等人 (2013), Allergy [過敏] 68(9): 1185-92）。每天一次由該受試者在晚上在電子日誌中記錄血管性水腫的發生。與這些血管性水腫發生有關的行動和/或治療也記錄在該電子日誌中，如下所示（可能有多個答案）：

什麼也沒做

服用了一些處方藥或非處方藥

致電我的醫師、護士或執業護士

去看我的醫師、護士或執業護士

去醫院急診室

住院

【0069】 如果受試者回答開頭的問題時回答「否」，則該日的 AAS 得分為 0。如果對開始的問題的回答為「是」，則該受試者繼續回答有關持續時間、嚴重程度以及對日常功能的影響和血管性水腫外觀的問題。

【0070】 向每個答案欄位分配 0 與 3 之間的得分。這項研究中的 AAS 得分報告為每週 AAS（AAS7）。最小和最大可能的 AAS7 得分係 0-105。

【0071】 得分越高表示嚴重程度越高。

【0072】 在一些實施方式中，當根據所揭露之方法治療CSU患者群體時，患者在治療的第12週實現AAS7得分降低，較佳的是AAS7得分為0。在該實施方式的另一個方面，患者在幾週內，例如在治療的至少4週內，在治療的至少8週內或在整個治療的12週內實現零分的AAS7得分。

【0073】 在一些實施方式中，當根據所揭露之方法治療CSU患者群體時，從第4週至第12週，患者實現 ≥ 95.5%的無血管性水腫天數（AAS = 0）。

【0074】 此外，當與安慰劑組比較時，治療組與安慰劑組之間的差異為至少6%。

皮膚病生活品質指數（DLQI）

【0075】 皮膚病生活品質指數（DLQI）係特定於皮膚病學的生活品質（QoL）量度（Finlay等人, 1994）。已針對16歲及以上的患者驗證了DLQI。考慮過去的 7 天，受試者對其皮膚病學症狀以及其皮膚病症對生活各個方面的影響進行得分。

【0076】 計算總得分，範圍為 0 到 30（得分越高，意味著與疾病相關的QoL越差）。針對以下計算域得分：症狀和感覺（0-6），日常活動（0-6），休閒（0-6），上班和上學（0-3），人際關係（0-6），治療（0-3）。總體 DLQI 得分範圍分為得分帶（score band）（Hongbo等人, 2005），並在其對患者的如下意義/相關性方面得到驗證：

[表 6] DLQI得分帶及對患者生活的影響

DLQI帶	**得分的意義**
0-1	對患者的生活沒有影響
2-5	對患者的生活影響較小
6-10	對患者的生活有中度影響
11-20	對患者的生活影響很大
21-30	對患者的生活影響極大

【0077】 DLQI得分 > 10與對患者生活的巨大影響和例如牛皮癬中的生物處方的合理性相關（Kaplan等人 2005）。該 DLQI 問卷在電子日誌中在隨機分配（第 1 天）、第 4 週（第 29 天）和第 12 週（第 85 天）時完成。該 DLQI 應該在進行任何其他評估之前和投與具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽之前完成。

【0078】 在一些實施方式中，CSU患者響應於用具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽的治療而獲得改善的DLQI。在一些實施方式中，CSU患者在治療的第4週或第12週實現0或1的DLQI得分。

慢性蕁麻疹指數（CU指數）

【0079】 CU-指數®係一種市售的體外嗜鹼性球組織胺釋放測定法，其中將患者的血清與供體嗜鹼性球混合，並藉由定量酶免疫測定法測量釋放的組織胺水平。CU-指數值大於或等於10表示患者具有其疾病的自體免疫基礎（IgE、FcεRI或抗FcεRII自身抗體；陽性結果未表明是哪種自身抗體）或交替組織胺釋放因子（*Biagtan MJ, Viswanathan RK, Evans MD等人 (2011) Clinical utility of the Chronic Urticaria Index [慢性蕁麻疹指數的臨床實用性].J Allergy Clin Immunol [過敏臨床免疫雜誌]; 127(6):1626-7*）。

【0080】 在一些實施方式中，CSU患者對用具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽的治療有反應，CSU-致病機理相關抗體（例如，IgE、FcεRI或抗FcεRII的自身抗體）的滴定度降低。

【0081】 在另一個實施方式中，響應於用具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽的治療，CSU患者的CU指數值降低。在一些實施方式中，CSU患者在治療的第4週或第12週實現CU指數降低至小於10。

【0082】 在一些實施方式中，根據所要求保護的方法治療患者的CSU，持續至少4週、至少12週、至少16週、至少48週或至少2年。

【0083】 在一個較佳的實施方式中，該患者先前對常規的全身性CSU療法（例如第二代H1-抗組織胺）反應不足。

【0084】 在另一個較佳的實施方式中，該患者係患有中度至重度CSU的成年患者（年齡≥18歲）。中度至重度CSU之定義為7天蕁麻疹活動得分（UAS7）≥16和/或7天蕁麻疹嚴重程度得分（HSS7）≥8的患者。

【0085】 在一些實施方式中，響應於根據所要求保護的方法的治療，該患者最早在初始給藥後4週或在初始給藥後第12週經歷蕁麻疹瘙癢的快速減少，如藉由UAS7得分所測量的。在一個較佳的實施方式中，該患者在第4週或第12週時蕁麻疹和瘙癢減少，UAS7得分≤6。在最較佳的實施方式中，該患者在第4週或第12週完全沒有蕁麻疹和瘙癢（UAS7 = 0）。

【0086】 在一些實施方式中，響應於根據所要求保護的方法的治療，該患者在最初給藥後4週或最初給藥後12週經歷血管水腫的頻率和嚴重性的迅速降低，如藉由AAS7得分所測量的。在一個實施方式中，該患者在12週治療的至少8週中完全沒有經歷血管水腫（如藉由在12週治療的至少8週的時間內的AAS7得分為零所測量的）。在一個較佳的實施方式中，該患者在整個治療過程中完全沒有經歷血管水腫（如藉由12週的AAS7得分為零所測量的）。

【0087】 在一些實施方式中，響應於根據所要求保護的方法的治療，該患者經歷CSU致病機理相關抗體（IgE、FcεRI或抗FcεRII的自身抗體）的滴定度降低和/或CU指數值降低至小於10。

藥物組成物

【0088】 當與藥學上可接受的載體組合時，BTK抑制劑，即具有式 (I) 之化合物，或其藥學上可接受的鹽，可以用作藥物組成物。除了具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽之外，這種組成物還可包含載體、各種稀釋劑、填充劑、鹽、緩衝劑、穩定劑、增溶劑和本領域已知的其他材料。該載體的特徵取決於投與途徑。用於在所揭露之方法中使用的藥物組成物還可以含有用於治療特定靶向障礙的其他治療劑。例如，藥物組成物還可以包括抗炎劑或止癢劑。此類另外的因子和/或藥劑可以包括在該藥物組成物中以與具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽產生協同作用，或最小化由具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽引起的副作用。在較佳的實施方式中，用於所揭露之方法中的藥

物組成物包含具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其劑量為約5 mg、約10 mg、約20 mg、約25 mg、約50 mg或約100 mg。

【0089】 用於經口投與的合適的組成物包括有效量的呈片劑、錠劑、水性或油性懸浮液、可分散的粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊、或糖漿或酏劑形式的本發明之化合物。旨在用於經口用途的組成物係根據本領域中已知用於製造藥物組成物的任何方法製備且此類組成物可含有選自由以下組成之群組之一種或多種藥劑：甜味劑、調味劑、著色劑和防腐劑，以提供藥學上精緻且可口的製劑。片劑可以含有與適用於製造片劑的非毒性、藥學上可接受的賦形劑混合的活性成分。這些賦形劑係（例如）惰性稀釋劑，如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；製粒劑及崩散劑，例如，玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如，澱粉、明膠或阿拉伯膠；以及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。該等片劑是未包衣的，或者藉由已知技術進行包衣以延遲在胃腸道中的崩解和吸收，從而在較長的時間段內提供持久的作用。例如，可以採用時間延遲材料，如甘油單硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。用於口服用途的配製物可以呈現為硬明膠膠囊，其中活性成分係與惰性固體稀釋劑（例如，碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土）混合，或呈現為軟明膠膠囊，其中活性成分係與水或油介質（例如，花生油、液體石蠟或橄欖油）混合。

【0090】 用於在所揭露之方法中使用的藥物組成物可以按常規方式製備。在一個實施方式中，該藥物組成物提供用於口服投與。例如，該藥物組成物係包含活性成分及以下項的片劑或明膠膠囊：

a) 稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素和/或甘胺酸；

b) 潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬酯酸、其鎂鹽或鈣鹽和/或聚乙二醇；

就片劑而言還包含

c) 黏結劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉和/或聚乙烯基吡咯啶酮；如果希望

d) 崩散劑，例如澱粉、瓊脂、海藻酸或其鈉鹽，或泡騰混合物；和/或

e) 吸附劑、著色劑、風味劑和甜味劑。

【0091】 片劑可以根據本領域已知的方法進行薄膜包衣或腸溶包衣。

組合：

【0092】 在實踐本揭露之一些治療方法或用途中，將治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽投與患者，例如哺乳動物（例如人）。雖然可以理解，所揭露之方法使用具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽提供了對CSU患者之治療，但是該療法不一定為單一療法。實際上，如果選擇患者用具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽治療，則具有式 (I) 之化合物可以根據本揭露之方法單獨或與用於治療CSU患者的其他藥劑和療法組合投與，例如與至少一種另外的CSU藥劑組合投與。當與一種或多種另外的CSU藥劑共同投與時，具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽可以與該其他藥劑同時或順序投與。如果順序投與，則主治醫師決定將具有式 (I) 之化合物與其他藥劑組合投與的適當順序和用於共同遞送的適當劑量。

【0093】 在治療CSU期間，各種療法可以與所揭露之具有式 (I) 之化合物有益地組合。此類療法包括局部治療（霜劑[非甾體或甾體]、洗劑、抗菌劑）、全身性治療（例如，使用生物製劑、抗生素或化學物質）和抗菌劑、光動力療法，以及外科手術干預（雷射、引流或切開、切除）。

【0094】 用於與所揭露之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽一起使用的局部CSU藥劑的非限制性實例包括過氧化苯甲醯、局部類固醇霜劑、胺基糖苷類組中的局部抗生素，如氯林絲菌素、正大黴素和紅黴素，間苯二酚霜劑，碘洗刷液，和洛赫西定。

【0095】 與所揭露之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽一起用於全身治療的CSU藥劑的非限制性實例包括IgE拮抗劑（奧馬珠單抗、利珠單抗）。

【0096】 在治療CSU期間與揭露的具有式 (I) 之化合物組合使用的其他CSU藥劑包括環孢素和皮質類固醇（注射或口服）。

【0097】 技術者將能夠辨別與所揭露之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽共同遞送的上述CSU藥劑的合適劑量。

本發明之套組：

【0098】 本發明還提供了用於治療CSU的套組。這樣的套組包含BTK抑制劑，例如具有式 (I) 之化合物或其藥物組成物。在一個實施方式中，該套組包含兩種或更多種單獨的藥物組成物，其中至少一種包含具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，套組包含用於分開保留所述組成物的裝置，如容器、分開的瓶子、或分開的箔包。這種套組的實例係泡罩包裝，如典型地用於包裝片劑、膠囊劑等。

【0099】 本發明套組可以用於投與不同劑型（例如，口服和腸胃外），用於以不同劑量間隔投與分開的組成物或用於相對彼此滴定單獨組成物。為了有助於順應性，本發明套組典型地包含投與說明書。

【0100】 在本發明之組合療法中，該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽和另一種CSU藥劑（如本文所定義）可以由相同或不同的製造商生產和/或配製。此外，該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽和另一種CSU藥劑可組合成組合療法：(i) 在向醫師發放該組合產品（例如，在包含具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽和另一種CSU藥劑的套組之情況下）之前進行；(ii) 在投與前不久由醫師本人（或在醫師指導下）進行；(iii) 在患者自身中，例如在順序投與具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽和另一種CSU藥劑期間進行。

其他實施方式

【0101】 具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以每天約10 mg至約200 mg之劑量方便地投與於患者（較佳的是口服投與）。

【0102】 具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以每天約10 mg至約200 mg之日劑量方便地投與於患者（較佳的是口服投與）。

【0103】 在一些實施方式中，該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約10 mg至約100 mg之日劑量投與。

【0104】 在一些實施方式中，該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約10 mg、約20 mg、約25 mg、約35 mg、約50 mg、約100 mg或約200 mg之日劑量投與。

【0105】 在其他實施方式中，該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約100 mg之日劑量投與。

【0106】 在其他實施方式中，該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約50mg之日劑量投與。

【0107】 在其他實施方式中，該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約35mg之日劑量投與。

【0108】 在其他實施方式中，該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約25mg之日劑量投與。

【0109】 在其他實施方式中，該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約20mg之日劑量投與。

【0110】 在一個實施方式中，將具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約10 mg、約35 mg、約50 mg或約100 mg之劑量每天投與一次。

【0111】 在另一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽每天兩次以約10 mg、約25 mg、約50 mg或約100 mg之劑量投與。

【0112】 應當理解，某些患者可能需要劑量遞增，例如展示出反應不足的CSU患者（例如，如藉由本文揭露的任何CSU得分系統所測量的，例如根據上述請求項中任一項所述之方法，其中所述患者在治療的第4週或第12週對用具有式(I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽進行的治療產生持續反應，如藉由完全反應（蕁麻疹和瘙癢嚴重程度得分（UAS7）和皮膚病生活品質指數（DLQI）等）所測量的。還應理解，某些患者，例如對用具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽進行的治療展示出不良事件或不良反應的CSU患者，也可能需要降低劑量。因此，具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽之劑量可以小於約10 mg、約20 mg、約25 mg、約50 mg或約100 mg。

【0113】 給藥時間通常從具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽的第一個劑量的當天（也稱為「基線」）起測量。給藥時間通常從具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽的第一個劑量的當天（也稱為「基線」）起測量。

【0114】 但是，醫療保健提供者通常使用不同的命名約定來確定給藥時間表。為了澄清，如本文所揭露之，給藥的第一天稱為第1天。然而，本領域技術者將理解，該命名規則僅為統一使用並且不應被解釋為限制性的，即，每日給藥係提供日劑量的具有式 (I) 之化合物，且醫師可將特定的一天稱為「第0天」或「第1天」。

【0115】 本文揭露了治療慢性自發性蕁麻疹（CSU）之方法，該方法包括以約10 mg至約200 mg之劑量向有需要的患者投與具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0116】 本文還揭露了治療慢性自發性蕁麻疹（CSU）之方法，該方法包括以約10 mg至約200 mg之日劑量向有需要的患者投與具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0117】 本文還揭露了用於治療CSU的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物之日劑量為約10 mg-約200 mg。

【0118】 在所揭露之方法、用途及套組的一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約10 mg至約100 mg之日劑量投與。

【0119】 在所揭露之方法、用途及套組的另一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約10 mg、約20 mg、約25 mg、約35 mg、約50 mg、約100 mg或約200 mg之日劑量投與。

【0120】 在所揭露之方法、用途及套組的另一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約100 mg之日劑量投與。

【0121】 在所揭露之方法、用途及套組的另一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約50mg之日劑量投與。

【0122】 在所揭露之方法、用途及套組的另一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約35mg之日劑量投與。

【0123】 在所揭露之方法、用途及套組的另一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約25mg之日劑量投與。

【0124】 在所揭露之方法、用途及套組的另一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約20mg之日劑量投與。

【0125】 在所揭露之方法、用途及套組的另一個實施方式中，將具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約10 mg、約35 mg、約50 mg或約100 mg之劑量每天投與一次。

【0126】 在所揭露之方法、用途及套組的另一個實施方式中，將具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約10 mg、約25mg、約50 mg或約100 mg之劑量每天投與兩次。

【0127】 在所揭露之方法、用途及套組的另一個實施方式中，在用具有式(I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽治療之前，該患者已經預先用CSU的全身性藥劑治療。在該實施方式的一個方面，該全身性藥劑選自由以下組成之群組：H1-抗組織胺（H1-AH）、H2-抗組織胺（H2-AH）和白三烯受體拮抗劑（LTRA）及其組合。

【0128】 在所揭露之方法、用途及套組的另一個實施方式中，在用具有式(I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽治療之前，該患者未預先用CSU的全身性藥劑治療。

【0129】 在所揭露之方法、用途及套組的另一個實施方式中，在用具有式(I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽治療之前，該患者患有中度至重度的CSU；即患者的UAS7得分 ≥ 16和/或HSS7得分 ≥ 8。

【0130】 在所揭露之方法、用途及套組的另一個實施方式中，在用具有式(I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽治療之前，該患者具有其疾病的自體免疫基礎（IgE、FcεRI或抗FcεRII的自身抗體）或交替組織胺釋放因子。

【0131】 在所揭露之方法、用途及套組的另一個實施方式中，在用具有式(I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽治療之前，該患者的CU指數大於或等於10。在該實施方式的一個特定方面，該患者在治療的第4週或第12週CU指數降低至小於10。

【0132】 在所揭露之方法、用途及套組的另一個實施方式中，根據以下標準中的至少一項選擇該患者：

a) 在用具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽治療之前，該患者的UAS7得分 ≥ 16；

b) 在用具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽治療之前，該患者的HSS7得分 ≥ 8。

【0133】 在所揭露之方法、用途及套組的另一個實施方式中，該患者係成年人。

【0134】 在所揭露之方法，用途和套組的另一個實施方式中，該患者在治療的第4週或第12週實現以下至少一項：

a) 如藉由UAS ≤ 6所測量的，蕁麻疹和瘙癢減少或完全沒有蕁麻疹和瘙癢（UAS7 = 0）；

b) 皮膚病生活品質指數（DLQI）= 0-1；

c) 如藉由血管水腫活動得分（AAS7）為零所測量的，不存在血管水腫。

【0135】 在所揭露之方法、用途及套組的另一個實施方式中，該患者實現持續的反應，如藉由完全蕁麻疹和瘙癢反應（[UAS7] = 0）和/或皮膚病生活品質指數（DLQI）= 0-1和/或治療完成後第4週繼續無血管水腫（AAS7 = 0）所測量的。

進一步列舉的實施方式

【0136】 1. 一種治療慢性自發性蕁麻疹（CSU）之方法，該方法包括向有需要的受試者投與約10 mg至約200 mg日劑量*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽。

【0137】 2. 根據實施方式1所述之方法，其中*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽之日劑量為約10 mg至約100 mg。

【0138】 3. 根據實施方式1所述之方法，其中*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽之日劑量為約100 mg。

【0139】 4. 根據實施方式1所述之方法，其中*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽之日劑量為約50 mg。

【0140】 5. 根據實施方式1所述之方法，其中*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽之日劑量為約35 mg。

【0141】 6. 根據實施方式1所述之方法，其中*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽之日劑量為約25 mg。

【0142】 7. 根據實施方式1所述之方法，其中*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽之日劑量為約20 mg。

【0143】 8. 根據實施方式1所述之方法，其中將*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽以約10 mg、約35 mg、約50 mg或約100 mg之劑量每天投與一次。

【0144】 9. 根據實施方式1所述之方法，其中將*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽以約10 mg、約25 mg、約50 mg或約100 mg之劑量每天投與兩次。

【0145】 10. 根據上述實施方式中任一項所述之方法，其中在治療之前，該受試者已經預先用全身性CSU藥劑治療。

【0146】 11. 根據實施方式10所述之方法，其中該全身性藥劑選自由以下組成之群組：H1-抗組織胺（H1-AH）、H2-抗組織胺（H2-AH）和白三烯受體拮抗劑（LTRA）及其組合。

【0147】 12. 根據實施方式1-9中任一項所述之方法，其中在治療之前，該受試者先前未曾用全身性CSU藥劑治療。

【0148】 13. 根據上述實施方式中任一項所述之方法，其中該受試者患有中度至重度CSU。

【0149】 14. 根據實施方式1-13中任一項所述之方法，其中根據以下標準中的至少一項來選擇該受試者：

a) 在用具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽治療之前，該受試者的UAS7得分 ≥ 16；

b) 在用所述具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽治療之前，該受試者的HSS7得分 ≥ 8。

【0150】 15. 根據上述實施方式中任一項所述之方法，其中該受試者係成年人。

【0151】 16. 根據前述實施方式中任一項所述之方法，其中所述受試者在治療的第4週或第12週實現以下至少一項：

a) 如藉由UAS ≤ 6所測量的，蕁麻疹和瘙癢減少或完全沒有蕁麻疹和瘙癢（UAS7 = 0）；或

b) 皮膚病生活品質指數（DLQI）= 0-1；

c) 如藉由血管水腫活動得分（AAS7）為零所測量的，不存在血管水腫。

【0152】 17. 根據上述實施方式中任一項所述之方法，其中所述受試者實現持續的反應，如藉由完全蕁麻疹和瘙癢反應（[UAS7] = 0）和/或皮膚病生活

品質指數（DLQI）= 0-1和/或治療完成後第4週繼續無血管水腫（AAS7 = 0）所測量的。

【0153】 18. 根據上述實施方式中任一項所述之方法，其中將*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽配置於藥物配製物中，其中所述藥物配製物進一步包含藥學上可接受的載體。

【0154】 19. 根據實施方式1-18中任一項所述之方法，其中*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽的T_{max}為約0.5-3小時。

縮寫

AE	**不良影響**
AUC	**曲線下面積**
AUCinf	**血漿（或血清或血液）濃度-時間曲線下的面積零到無窮大（質量 x 時間/體積）**
AUClast	**血漿（或血清或血液）濃度-時間曲線下的面積零至上一次可量化濃度的時間（質量x 時間/體積）**
AUCτ	**血漿（或血清或血液）濃度-時間曲線下的面積零至給藥間隔結束τ（質量x 時間/體積）**
b.i.d.	**每天兩次**
BMI	**體質指數**
CL/F	**投與後血漿（或血清或血液）的表觀系統性（或全身）清除率（質量/體積）**
Cmax	**藥物投與後的最大濃度**
CSU	**慢性自發性蕁麻疹**

ECG	心電圖
Emax	與安慰劑相比作用的最大變化
FcγR	Fcγ受體
FcεR	Fcα受體
MRT	平均滯留時間
PK	藥物動力學
PD	藥效學
PRO	患者報告的結果
QoL	生活品質
q.d.	每天一次
QTcF	藉由Fridericia公式校正的QT間隔
SAE	嚴重不良反應
Tmax	藥物投與後達到最大濃度的時限
T1/2	終末消除半衰期
Tlast	PK曲線中最後可測量濃度的時間
Vz/F	投與後在終末消除階段的表觀分佈體積（體積）

實例1：臨床前研究

實例1a：BTK佔有率和臨床前PK/PD關係

【0155】 不可逆BTK抑制劑像化合物 (I) 的體內PD效應取決於該抑制劑對BTK的共價佔有的程度和持續時間。在離體免疫測定中測量用具有式 (I) 之化合物（也稱為化合物 (I)）治療後的BTK佔有率。在體外用共價生物素化的BTK探針孵育後測定未佔有的BTK蛋白質的比例，因為化合物 (I) 和探針以互斥的方式與BTK結合。在選定組織的裂解物中測定未佔有的BTK以及總的BTK相對蛋白水平，並將未佔有的BTK的水平歸一化為同一樣本中的總BTK蛋白質水平。

【0156】 在雌性大鼠中，單個口服劑量3 mg/kg的化合物 (I) 會導致脾臟BTK的完全佔有，而1 mg/kg之劑量會導致76%-81%的佔有率，而0.3 mg/kg的單劑量後僅達到30%的部分佔有率。血液中BTK的佔有率達到與脾臟中觀察到的一致的水平。根據實驗數據，很明顯，在1-3 mg/kg的低口服劑量下化合物 (I) 的短暫全身性暴露足以在多個組織中實現BTK的完全佔有。1 mg/kg劑量後，化合物 (I) 的血液暴露在給藥後0.5小時達到49.1 nM，在給藥後5小時達到5.6 nM。這種極低且短暫的全身性暴露與不可逆抑制劑典型的PK/PD模型一致。

【0157】 在化合物 (I) 的單個口服劑量後確定大鼠和小鼠中脾臟、血液、淋巴結和肺臟的BTK佔有的持續時間。在大鼠中，血液中的BTK佔有的半衰期較長，約為87小時。大鼠脾臟中估計的BTK佔有半衰期明顯短於血液中，僅約5小時。不同的週轉率可能反映了這樣的事實，即與脾臟相比，周邊血液中表現BTK的B細胞和單核細胞處於靜止狀態，並且在代謝上相對不活躍。以前已有報導在血液中更長的BTK佔有持續時間（*Advani等人 2013, J Clin Onc [臨床腫瘤學雜誌]; 31(1):88-94*）。分析的所有其他組織（肺和淋巴結）顯示出與脾臟相似的BTK週轉率和佔有半衰期。

實例1B：在皮膚過敏性的急性小鼠模型中的體內功效

【0158】 在兩種急性皮膚小鼠模型中評估了化合物 (I) 對FcγR和FcεR誘導的過敏性的作用。由於化合物 (I) 在小鼠中的PK不太有利，因此該化合物每天給藥兩次。

【0159】 在肥胖細胞FcγRIII介導的炎症的逆轉被動阿瑟氏（RPA）模型中評估了單劑量後皮膚中PD效應的持續時間。在該RPA模型中，將多株IgG抗體局部注射到真皮中，而該可溶性抗原藉由靜脈內注射全身給予。在該小鼠模型中，肥胖細胞FcγRIII具有主要作用，補體系統貢獻僅很小（Hazenbos等人 1998, journal of immunology [免疫學雜誌], 161(6), 第3026頁；Hazenbos等人, Immunity

[免疫], 1996, 5(2), 第181頁；Köhl & Gessner 1999, Molecular immunology [分子免疫學], 36(13-14), 第893頁；Sylvestre & Ravetch 1996, Immunity [免疫], 5(4), 第387頁；Sylvestre & Ravetch 1994, Science [科學], 265(5175), 第1095頁）。已顯示遺傳性BTK缺陷型小鼠在被動阿瑟氏皮膚反應中受到保護（Fiedler等人 2011, blood [血液], 117(4), 第1329頁）。

【0160】 在誘導RPA反應之前2小時，以3、10、30和100 mg/kg的單劑量給予化合物 (I) 進行口服治療，以劑量相關的方式減少了皮膚腫脹。在30 mg/kg和100 mg/kg時觀察到最大的效果（分別為73.0%和61.2%的抑制率），在3 mg/kg和10 mg/kg時觀察到部分效果（分別為22.9%和29.2%的抑制率）（圖1）。給藥後5小時末觀察到的脾臟中BTK的佔有率與對皮膚腫脹的功效相關，分別為68.1%（3 mg/kg）、82.1%（10 mg/kg）、91.3%（30 mg/kg）、99.3%（100 mg/kg）。（圖2）

【0161】 在該模型中，在引起阿瑟氏反應之前2小時給藥化合物 (I) 時，皮膚腫脹的抑制作用最大。在化合物 (I) 給藥後45小時或更晚觸發阿瑟氏反應時，該作用逐漸減弱並達到基線。這表明皮膚中的BTK佔有顯示出與如脾臟、肺部和淋巴結相似的時間過程。

【0162】 在被動皮膚過敏反應（PCA）模型的小鼠中，兩次口服給藥化合物 (I) 後，還評估了化合物 (I) 對急性皮膚過敏性的作用（Ovary 1958）。以低劑量的致敏IgE抗體使用小鼠PCA模型，以最小化補體依賴性過敏毒素（Schäfer等人 2013, The journal of allergy and clinical immunology [過敏與臨床免疫雜誌], 131(2), 第541頁；Hata等人 1998, Journal of Experimental Medicine [實驗醫學雜誌], 187(8), 第1235頁）。在用半抗原引起皮膚過敏反應之前的14和2小時，分別給予3、10、30或100 mg/kg化合物 (I) 兩次口服劑量，顯示出由伊凡氏藍外滲測量的對皮膚水腫之劑量依賴性抑制。如藉由伊凡氏藍外滲所測量的，對皮膚水腫的

抑制範圍為60.7%（3 mg/kg）、66.9%（10 mg/kg）、69.2%（30 mg/kg）至87.4%（100 mg/kg）。（圖3）。最後一個劑量後2.5小時的脾臟佔有率為89.1%至99.7%（代表峰值佔有）（圖4）。

【0163】 實例1a和1b中的研究表明，化合物 (I) 在皮膚中達到其靶標並有效地抑制皮膚炎症反應。

【0164】 在這些臨床前驅藥理學研究中，BTK佔有率和各自的藥理學讀數顯示出很強的相關性。因此，BTK佔有和肥胖細胞介導的皮膚過敏性是適合用於臨床研究的PD生物標記物，並且因此被用於1期臨床研究。

實例2：1期臨床試驗

【0165】 進行了首次人體研究，以評估在健康志願者和異位性體質志願者中每天一次（qd）或每天兩次（bid）口服投與單個或多個劑量化合物 (I) 的安全性和耐受性、藥物動力學（PK）和藥效學（PD），以支持化合物 (I) 在自體免疫性疾病中的進一步臨床開發。這項研究還探討了食物攝入的效應。

【0166】 在多達168名健康志願者（HV）中進行的首次人體研究，其中64名（在第2部分和第4部分中）具有無症狀的異位性體質。

- **第1部分係10個群組的雙盲（對受試者和研究者設盲，對申辦方不設盲）、安慰劑對照的單個遞增劑量（SAD）遞增研究（N = 80）**
- **第2部分係雙盲（對受試者和研究者設盲，對申辦方不設盲）、安慰劑對照的多個遞增劑量（MAD）（12天共13劑）研究，在6個群組的無症狀異位性體質的健康志願者中採用每天給藥一次（N = 48）**
- **第3部分係在12個HV中的單劑量開放標籤交叉食物效應研究**
- **第4部分係雙盲（對受試者和研究者設盲，對申辦方不設盲）、安慰劑對照的多劑量（12天25劑）研究，在2個群組的無症狀異位性體質的健康志願者中採用每天給藥兩次（N = 16）**

【0167】 SAD部分（第1部分）具有十個劑量水平，且MAD部分（第2部分和第4部分）由八個劑量水平組成（第2部分中6個群組使用每日一次給藥，第4部分中2個群組使用每日兩次給藥）。將八名受試者隨機分到各群組，在SAD和MAD部分中分別比率以6 : 2（活性 : 安慰劑）接受化合物 (I) 或匹配的安慰劑。在開始研究的MAD部分之前，應評價SAD部分中最高約4倍於估計藥理活性劑量（PAD）之劑量，前提係在此之前SAD部分沒有出現安全性信號。第2部分（MAD qd方案）和第4部分（多劑量bid方案）中使用的化合物 (I) 的每日總劑量未超過所探討的最高SAD劑量水平。此外，第4部分的日總劑量不超過第2部分的日總劑量。

【0168】 在第1部分（SAD）中，首次投與的哨兵給藥按如下所述之每個劑量水平進行。前兩個受試者在第一天給藥（一人用活性藥物，一人用安慰劑）。在48小時的觀察期後，對該群組的其餘6名受試者（5名使用活性藥物，1名使用安慰劑）進行了給藥。

【0169】 所有研究部分均使用標準安全性監測。包括了對潛在的皮膚擦傷事件的專門評估。最後一次給藥後長達96小時內的所有生命體征、體格檢查和受試者病史、ECG、不良事件和實驗室安全性參數（血液化學、血液學和尿液分析）以及最後一次給藥後的48小時內的先前劑量組（如果有）的PK數據，應以盲法在劑量遞增之前對每個群組進行審查。在完成每個劑量水平後，提供了報告的不良事件、臨床安全性實驗室參數、QTc和心率的匯總安全性報告。

【0170】 在第1、第2和第4部分中，每個受試者都參加了28天的篩選期（第-29到-2天）、基線期、治療期和包括研究結束評價的隨訪期。

【0171】 在第1部分中，受試者在第-2天或第-1天進入研究中心進行基線安全性評估並確認資格。符合條件的受試者在第1天的禁食條件下接受了單劑量的

化合物 (I) 或安慰劑。他們從第-1天到第5天早上（最後一次藥物投與後96小時）在指定地點居住。

【0172】 在第2部分和第4部分中，受試者在第-2或-1天入院接受基線安全性評估並確認資格。符合資格的受試者在第1天的禁食條件下接受了第一劑化合物 (I)，並在禁食條件下繼續服用研究藥物直至第12天（包括第12天）。受試者從第-2或-1天開始直到第16天早上（等於接受最後一劑化合物 (I) 後96小時）在指定地點居住。在第2部分和第4部分中，分別每天一次和每天兩次給予該研究藥物（詳細資訊可在評估時間表中找到）。

【0173】 第3部分係開放標籤、隨機、雙向交叉、單劑量研究，用於評估食物效應。在第3部分中，每位受試者參加了28天的篩選期（-29至-2天）、2個基線期（第-1天）和2個治療期，各自由第1天單劑量投與和隨後直到第5天的安全性和PK評估組成。治療期2分別包括第22天和第40天的隨訪訪視（visit）和研究結束評價。兩個治療期之間由至少18天（+/- 1天）的洗脫期隔開。

一個或多個主要目標

目標	終點
所有部分：評估單個和多個遞增口服劑量化合物 (I) 的安全性和耐受性	所有安全性評估，包括體格檢查和既往病歷、生命體征、ECG、安全性實驗室檢查、AE和SAE。 包括對皮膚擦傷的發生的專門評價。

次要目標

目標	終點
第1、2和4部分：評估健康志願者和異位性受試者中單個和多個劑量化	單劑量和多劑量PK參數，如Cmax、Tmax、AUCinf、AUClast、AUCτ、T1/2、MRT、Racc、

合物 (I) 的血液PK。	Vz/F和Cl/F。
第3部分：評估健康志願者在進食和禁食條件下單劑量化合物 (I) 的血液PK。	單劑量PK參數：Cmax、Tmax、AUClast、AUCinf、T1/2、MRT、Vz/F和CL/F。

探索性目標

目標	終點
第1、2和4部分：探索單劑量和多劑量化合物 (I) 的尿液PK（第2和第4部分）和PD。	周邊血液中BTK的佔有率 對已知過敏原的皮膚針刺試驗反應（第2部分和第4部分） 藉由抑制周邊血液嗜鹼性球去顆粒（FcεR誘導的CD63和CD203c表現）提供了對化合物 (I) 藥物反應的其他量度的離體細胞PD生物標記物
所有部分：使用群體PK-PD模型描述與PD標記物（例如BTK佔有率、離體細胞PD生物標記物）的濃度效應關係並表徵PK（如果有）的非線性	群體模型PK參數（例如CL/F、V/F和Ka）和PD模型參數（例如不可逆結合常數Kirr）及其相關的內部和個體間變異性（CV%）

關鍵入選標準：

【0174】 1. 年齡在18至65歲（含）之間的男性和女性健康受試者，藉由既往病史、體格檢查、生命體征、心電圖和篩選時的實驗室檢查確定身體狀況良好。根據這些特定研究部分的資格，具有異位性體質的健康受試者參加了第2

部分或第4部分。異位性健康志願者在篩選時對於已知的過敏原的皮膚針刺試驗必須為陽性（異位性體質），但臨床上無症狀，不需要任何全身性藥物治療。

【0175】 2. 要求受試者體重至少50 kg，體質指數（BMI）在18-30 kg/m2（含）的範圍內。BMI = 體重（kg）/[身高（m）]^2。

【0176】 3. 在篩選和首個基線時，在受試者靜坐至少3分鐘後以坐姿評估以及站立3分鐘後再次（需要時）評估生命體征（體溫、收縮壓和舒張壓及脈搏率）。坐姿生命體征必須在以下範圍內（含）：

- 口腔體溫在35.0°C-37.5°C之間
- 收縮壓90 mm Hg-139 mm Hg
- 舒張壓50 mm Hg-89 mm Hg
- 脈搏率50 bpm-90 bpm

關鍵排除標準

【0177】 1. 對任何所述研究藥物或相似化學類別的藥物具有過敏史。

【0178】 2. 臨床上顯著的心電圖異常史，或篩選和/或治療前的以下任何ECG異常：

- PR間隔 > 200毫秒
- QRS波群 > 120毫秒
- QTcF > 450毫秒（男性）
- QTcF > 460毫秒（女性）

【0179】 3. 篩選或首個基線時血紅蛋白水平低於12.0 g/dL。

【0180】 4. 篩選或首個基線時血小板計數超出正常範圍（低於150 x 10^9/L或高於450 x 10^9）。

【0181】 5. 在篩選和/或基線時，任何標準凝血測試（包括凝血酶原時間（PT）、部分凝血活酶時間（PTT）或國際標準化比率（INR））中的任何臨床上顯著的異常。

【0182】 6. 有血栓或血栓栓塞事件的歷史或存在血栓或血栓栓塞事件，或血栓或血栓栓塞事件的風險增加。

投與的治療

第1部分（SAD）

【0183】 受試者被分配至以下10個群組中的一個。在每個群組中，將8名受試者以總體6 : 2的比率隨機分配接受化合物 (I) 或匹配的安慰劑。將第一個子群組以1 : 1的比率隨機分配為一名受試者使用化合物 (I)，另一名受試者使用匹配的安慰劑。在最初給藥的2名受試者的48小時觀察期後給藥的其餘6名受試者/群組，按5 : 1的比率隨機分配。

- **群組1：單個口服劑量0.5 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑**
- **群組2：單個口服劑量1.5 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑**
- **群組3：單個口服劑量5 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑**
- **群組4：單個口服劑量15 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑**
- **群組5：單個口服劑量30 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑**
- **群組6：單個口服劑量60 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑**
- **群組7：單個口服劑量100 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑**
- **群組8：單個口服劑量200 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑**
- **群組9：單個口服劑量400 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑**
- **群組10：單個口服劑量600 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑**

第2部分（MAD，qd方案）

【0184】 受試者被分配至以下6個群組中的一個。在每個群組中，將8名受試者以6 : 2的比率隨機分配接受化合物 (I) 或匹配的安慰劑。

- 群組1：多個口服劑量10 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑
- 群組2：多個口服劑量25 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑
- 群組3：多個口服劑量50 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑
- 群組4：多個口服劑量100 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑
- 群組5：多個口服劑量400 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑
- 群組6：多個口服劑量最多600 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑

第3部分（食物效應）

【0185】 將受試者以1 : 1的比率隨機分配至2種治療順序之一（表9）。

第3部分的治療順序定義

順序	時期1	時期2
1	化合物 (I)（60 mg）禁食	化合物 (I)（60 mg）進食
2	化合物 (I)（60 mg）進食	化合物 (I)（60 mg）禁食

第4部分（MAD，bid方案）

【0186】 受試者被分配至以下群組中的一個。在每個群組中，將8名受試者以6 : 2的比率隨機分配接受化合物 (I) 或匹配的安慰劑。

- **群組1：bid方案中多個口服劑量100 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑**
- **群組2：bid方案中多個口服劑量200 mg的化合物 (I) 或匹配的安慰劑**

藥物動力學數據

生物分析方法：

【0187】 在所有劑量水平下在所有受試者中從血液中獲得藥物動力學樣本，並進行評價。沒有對來自安慰劑組受試者的樣本進行分析。在研究中定義

的時間點收集來自受試者的PK評估樣本。藉由驗證的LC-MS/MS方法測定血液中的化合物 (I) 濃度。

單個遞增劑量0.5 mg-600 mg藥物動力學：

【0188】 單個遞增劑量後化合物 (I) 的平均血藥濃度-時間變化過程如圖5所示。

【0189】 在所有劑量下，化合物 (I) 隨時間迅速吸收，達到約1-1.5小時的Cmax。在大多數受試者中，吸收階段的特徵在於單個明顯的吸收峰。藥物處置展示雙指數下降。大多數藥物在初始分配階段就被消除，這表明在達到全身組織平衡之前可能會發生大量藥物清除。直到給藥後12小時才達到表觀的終末消除階段，並且僅在接受100 mg及以上劑量的受試者中可測量。可測量的終末半衰期為4小時（100 mg）至18小時（600 mg），導致循環中的平均滯留時間（MRT）為1小時至5小時（MRT ≈ T1/2/ln2）。分配階段顯示出約1 h的主要劑量依賴性T1/2。在SAD群組中，單劑量投與（CL/F）後口服血液清除率的幾何平均值在250至506 L/h的範圍內，在所有群組中估計為383 L/h。

多個口服劑量藥物動力學

【0190】 圖6顯示了多個遞增劑量10 mg-400 mg後化合物 (I) 的平均血藥濃度-時間過程。

【0191】 在各群組中，口服給藥後穩態時的幾何平均表觀清除率（CLss/F，第12天MAD，q.d.）在246 L/h至414 L/h之間。通常，與第1天相比，在穩態下觀察到更低的清除率，但在100 mg及以上之劑量下，這種差異幾乎消失了（表8-1（第1天）和表8-2（第12天））。此行為的原因可能是共價靶標（BTK）結合有助於化合物 (I) 的初始清除。這一效應在第1天最為顯著，因為在連續的幾天中，穀中的剩餘靶標佔有率會降低靶標結合清除率的部分貢獻（CLss/F）。自然地，當穀中的靶標佔有率接近完成時，該差異隨劑量的增加而減小。因此，

與第1天相比，第12天的藥物暴露（AUC、Cmax）更高，如（受試者內）藥物累積率（Racc）所示，其範圍為5（低劑量）至1.2（高劑量）劑量，並且AUC通常高於Cmax，證實可能關於對全身清除之影響。

[表8-1]： 多個遞增劑量10-600 mg q.d.給藥時化合物 (I) 的PK參數匯總

分析物：具有式 (I) 之化合物，矩陣：血液和尿液

譜：第1天

	具有式 (I) 之化合物					
PK參數（單位）	**10 mg qd N = 6**	**25 mg qd N = 6**	**50 mg qd N = 6**	**100 mg qd N = 6**	**400 mg qd N = 6**	**600 mg qd N = 6**
Cmax（ng/mL）	8.40 ± 2.02 (24.1) 8.03 (6.36-11.4) [6]	40.9 ± 21.6 (52.9) 37.3 (14.1-80.4) [6]	76.5 ± 22.0 (28.8) 70.1 (47.3-107) [6]	187 ± 85.0 (45.4) 189 (75.6-285) [6]	518 ± 89.1 (17.2) 513 (383-622) [6]	550 ± 87.6 (15.9) 545 (461-691) [6]
Tmax（h）	0.517 (0.500-1.00) [6]	0.875 (0.283-1.50) [6]	0.500 (0.483-2.00) [6]	0.742 (0.500-1.95) [6]	0.750 (0.500-1.50) [6]	0.750 (0.500-3.00) [6]
AUClast（h * ng/mL）	4.17 ± 1.38 (33.0) 4.40 (1.79-5.62) [6]	43.9 ± 24.6 (56.2) 45.5 (15.3-78.5) [6]	113 ± 34.2 (30.3) 103 (81.9-154) [6]	311 ± 89.1 (28.6) 333 (168-416) [6]	973 ± 379 (39.0) 826 (694-1720) [6]	1080 ± 377 (35.1) 931 (699-1700) [6]
AUC0-24（h * ng/mL）	4.94 ± 1.35 (27.2) 4.94 (3.99-5.89) [2]	44.9 ± 25.2 (56.0) 46.6 (15.6-79.7) [6]	116 ± 32.9 (28.4) 107 (84.0-155) [6]	315 ± 91.5 (29.0) 338 (168-419) [6]	977 ± 378 (38.7) 826 (702-1720) [6]	1080 ± 377 (35.0) 932 (700-1700) [6]
MRT（h）	0.761 ± 0.151 (19.8)	1.18 ± 0.490 (41.6)	2.53 ± 1.17 (46.4)	2.79 ± 1.28 (45.7)	3.02 ± 1.11 (36.8)	3.14 ± 0.580 (18.5)

分析物：具有式 (I) 之化合物，矩陣：血液和尿液

譜：第1天

PK參數（單位）	具有式 (I) 之化合物					
	10 mg qd N = 6	**25 mg qd N = 6**	**50 mg qd N = 6**	**100 mg qd N = 6**	**400 mg qd N = 6**	**600 mg qd N = 6**
	0.766 (0.548-0.956) [6]	1.17 (0.460-1.87) [6]	2.44 (1.17-4.65) [6]	2.16 (1.65-4.62) [6]	2.94 (1.64-4.98) [6]	3.22 (2.31-3.96) [6]

統計量為平均值 ± SD（CV%）

中位數（Min-Max）[n]

CV% = 變異係數（%）= SD/平均值*100

對於Tmax和T1/2，僅顯示中位數（Min-Max）[n]

[表8-2]：

分析物：具有式 (I) 之化合物，矩陣：血液和尿液

譜：第12天

PK參數（單位）	具有式 (I) 之化合物					
	10 mg qd N = 6	**25 mg qd N = 6**	**50 mg qd N = 6**	**100 mg qd N = 6**	**400 mg qd N = 6**	**600 mg qd N = 6**
Cmax（ng/mL）	18.2 ± 5.90 (32.4) 17.2 (11.8-26.4) [6]	85.9 ± 31.5 (36.6) 78.4 (43.9-126) [6]	102 ± 22.0 (21.6) 100 (73.3-131) [6]	233 ± 84.1 (36.1) 205 (167-386) [6]	551 ± 263 (47.7) 476 (260-928) [6]	563 ± 229 (40.6) 475 (377-985) [6]
Tmax（h）	0.625 (0.500-1.00) [6]	0.750 (0.500-1.00) [6]	1.00 (0.533-1.50) [6]	0.867 (0.733-1.50) [6]	0.758 (0.700-1.50) [6]	0.883 (0.500-3.00) [6]
AUClast（h*ng/mL）	22.9 ± 3.50 (15.3) 22.4 (18.3-28.2) [6]	114 ± 59.7 (52.3) 98.2 (30.1-190) [6]	207 ± 80.4 (38.9) 179 (126-323) [6]	488 ± 172 (35.3) 444 (336-770) [6]	1300 ± 602 (46.3) 1180 (650-2310) [6]	1240 ± 341 (27.5) 1070 (953-1740) [6]

分析物：具有式 (I) 之化合物，矩陣：血液和尿液

譜：第12天

具有式 (I) 之化合物

PK參數（單位）	10 mg qd N = 6	25 mg qd N = 6	50 mg qd N = 6	100 mg qd N = 6	400 mg qd N = 6	600 mg qd N = 6
AUCinf（h*ng/mL）	24.7 ± 3.65 (14.8) 24.3 (19.6-29.9) [6]	117 ± 60.4 (51.5) 102 (31.7-194) [6]	209 ± 80.0 (38.2) 181 (127-325) [6]	577 ± 207 (35.9) 595 (361-774) [3]	1330 ± 608 (45.8) 1210 (665-2330) [6]	1260 ± 338 (26.8) 1090 (994-1760) [6]
AUC0-24(h*ng/mL）	24.0 ± 3.60 (15.0) 23.6 (18.9-29.3) [6]	117 ± 60.9 (52.2) 101 (30.9-194) [6]	209 ± 80.2 (38.4) 181 (127-325) [6]	485 ± 179 (36.9) 429 (336-774) [6]	1280 ± 577 (45.3) 1140 (677-2270) [6]	1230 ± 356 (29.0) 1060 (908-1740) [6]
T1/2（h）	0.961 (0.667-1.21) [6]	1.15 (0.680-1.33) [6]	1.15 (0.813-1.55) [6]	1.41 (1.41-11.9) [3]	8.51 (1.22-22.3) [6]	8.29 (4.69-17.3) [6]
Vss/F（L）	554 ± 90.4 (16.3) 562 (407-657) [6]	407 ± 208 (51.1) 334 (247-793) [6]	431 ± 172 (40.0) 346 (313-751) [6]	1910 ± 2780 (145.9) 338 (264-5120) [3]	4400 ± 3340 (75.8) 3440 (624-8820) [6]	7130 ± 5120 (71.9) 7070 (2340-16500) [6]
CLss/F（L/h）	425 ± 64.8 (15.3) 423 (341-529) [6]	307 ± 253 (82.5) 248 (129-809) [6]	268 ± 92.8 (34.6) 276 (154-395) [6]	198 ± 88.7 (44.8) 166 (129-298) [3]	366 ± 150 (41.0) 351 (177-591) [6]	521 ± 131 (25.1) 569 (345-661) [6]
T1/2，acc	1.00 (1.00-1.00) [6]	1.00 (1.00-1.00) [6]	1.00 (1.00-1.00) [6]	1.01 (1.00-1.73) [6]	1.18 (1.00-1.90) [6]	1.16 (1.03-1.62) [6]
回收量（mg）	0.0663 ± 0.0309 (46.5)	0.114 ± 0.0706 (62.0)	0.233 ± 0.0880 (37.7)	0.648 ± 0.330 (50.9)	1.25 ± 0.647 (51.7)	1.54 ± 0.915 (59.3)

分析物：具有式 (I) 之化合物，矩陣：血液和尿液

譜：第12天

PK參數（單位）	具有式 (I) 之化合物					
	10 mg qd N = 6	**25 mg qd N = 6**	**50 mg qd N = 6**	**100 mg qd N = 6**	**400 mg qd N = 6**	**600 mg qd N = 6**
	0.0630 (0.0346-0.109) [6]	0.126 (0.0326-0.217) [6]	0.185 (0.165-0.378) [5]	0.561 (0.305-1.12) [6]	1.12 (0.547-2.37) [6]	1.43 (0.528-3.03) [6]
回收量（%）	0.663 ± 0.309 (46.5)	0.456 ± 0.283 (62.0)	0.467 ± 0.176 (37.7)	0.648 ± 0.330 (50.9)	0.313 ± 0.162 (51.7)	0.257 ± 0.153 (59.3)
	0.630 (0.346-1.09) [6]	0.502 (0.130-0.868) [6]	0.370 (0.331-0.757) [5]	0.561 (0.305-1.12) [6]	0.280 (0.137-0.593) [6]	0.238 (0.0880-0.506) [6]
腎臟清除率（mL/min）	45.3 ± 18.0 (39.8)	16.8 ± 6.81 (40.5)	20.4 ± 2.40 (11.7)	21.6 ± 5.41 (25.1)	16.9 ± 7.13 (42.3)	20.0 ± 8.25 (41.2)
	41.6 (24.4-70.3) [6]	18.9 (5.43-24.3) [6]	20.5 (17.1-23.4) [5]	21.1 (14.6-30.9) [6]	14.5 (11.5-30.7) [6]	18.1 (8.98-30.3) [6]

統計量為平均值 ± SD（CV%）

中位數（Min-Max）[n]

CV% = 變異係數（%）= SD/平均值*100

對於Tmax和T1/2，僅顯示中位數（Min-Max）[n]

【0192】 通常，最後一次給藥後24小時的血液濃度通常低於1 ng/ml，除了一些劑量為100 mg或更高的受試者，這表明化合物 (I) 在兩個連續劑量中幾乎被完全洗脫。後者也表明在幾個劑量內即達到穩態。

【0193】 由於組織中BTK的週轉率更高，因此對b.i.d.給藥也進行了研究。圖7顯示了每日兩次多個遞增劑量100 mg和200 mg後獲得的平均血藥濃度時間曲線。與其他群組的結果一致，觀察到b.i.d.方案後之劑量的快速吸收，Tmax約為1 h。觀察到的AUC的累積因子（Racc）達到1.5（100 mg）和2.0（200 mg），

Cmax的累積因子達到約1.65（兩個劑量）。在第12天觀察到AUCτ之劑量成比例增加，而僅發現Cmax的略微增加（1.33倍）。總之，化合物 (I) 的b.i.d給藥提供了在給藥間隔期間解決組織中更快的靶標重新合成而不會損害總體PK曲線和解決對大劑量q.d治療的需求的選擇。

食物效應：結果部分3：

【0194】 下表9中匯總的食物效應群組的PK數據顯示如Cmax降低1.25倍所表明的更低的吸收速率和AUC0-24升高1.4倍所指示的更完全的總體吸收。最重要的是，平均Tmax從1小時（禁食）變為＞3小時（進食）。（圖8）

[表9] PK參數匯總：單劑量60 mg後化合物 (I) 的食物效應

條件	變數	平均值	SD	Min	Max	幾何平均值	CV% 幾何平均值
禁食	AUC0-24	202.29	94.28	70.40	407.26	182.08	52.66
	AUClast	196.49	91.45	69.21	399.64	177.17	52.01
	Cmax	114.81	57.97	33.90	252.00	100.95	60.40
	Tlast	10.50	4.98	6.00	24.00	9.66	42.80
	Tmax	1.02	0.47	0.75	2.00	0.95	38.32
進食	AUC0-24	263.89	91.56	132.79	426.96	248.51	38.46
	AUClast	251.96	85.43	130.60	396.42	237.84	37.69
	Cmax	83.39	21.41	52.10	126.00	80.86	26.64
	Tlast	9.50	2.28	6.00	12.00	9.25	24.72
	Tmax	3.42	1.41	2.00	6.00	3.18	39.95
單位 : AUC (ng*hr/mL); Cmax (ng/mL); T (hr)							

CV（變異係數）（%）= SD/平均值*100

藥效學

【0195】 藥效學（PD）的特徵在於評估靶標的佔有率和遠端途徑抑制作用。人全血中BTK佔有率的測量結果（以游離BTK與總BTK的比率得出）作為治療靶標佔用的直接標記物。

【0196】 在具有式 (I) 之化合物的各臨床前模型間已經確定了BTK佔有率、劑量、全身性化合物暴露以及對複雜體內途徑的功效與疾病讀數之間的關係。（例如實例1）

【0197】 具有式 (I) 之化合物是BTK的不可逆抑制劑，確定了BTK佔有的程度和持續時間。化合物 (I) 的PD效應係藉由在兩種單獨的測定中，在Meso Scale Diagnostics（MSD）平臺上藉由酶聯免疫吸附測定（ELISA）測量全血中的游離BTK（未結合）和總BTK來評估的。

【0198】 劑量與藥效學之間的關係以人體血液中BTK的佔有率測量結果（以游離BTK與總BTK的比率得出）為特徵，這是治療靶標佔用的直接標記物。確定了0.5至400 mg範圍的單個遞增劑量、10 mg至400 mg範圍的q.d.多個遞增劑量和100 mg至200 mg範圍的b.i.d.多個遞增劑量的BTK佔有率。

【0199】 具有式 (I) 之化合物在周邊血液BTK佔有的程度和持續時間上均展現出明顯之劑量依賴性增加。通常在給藥後0.5小時即可觀察到峰值靶標佔有，這表明相對於峰值藥物暴露，藥物起效迅速，沒有相關的滯後現象。從其與BTK的共價結合能力得出的結論是，靶標佔有率遠遠超過了其從全身循環中處置的能力，這表明存在非平衡的PK-PD關係。因此，得出結論，BTK佔有的持續時間取決於BTK的從頭合成速率。

【0200】 與較低劑量群組（0.5-1.5 mg）不同，單劑量15 mg及以上的化合物 (I) 在幾乎所有受試者中均建立了接近100%的峰值靶標佔有率，並在24小時內保持在80%以上。儘管在15 mg下受試者之間反應差異很大，但30 mg及更高劑量下在所有受試者中具有持續（> 24h）和接近完全（> 90%）的佔有率，受試者之間的差異性明顯降低。將BTK蛋白庫刷新至給藥前水平的時間約為10天，對應於中位週轉時間T1/2約為48小時（圖9）。

【0201】 在多個劑量化合物 (I) 後，10 mg化合物 (I) q.d已經使第12天給藥前的BTK佔有率實現 > 96%。

【0202】 另外，對嗜鹼性球活化的離體抑制（藉由CD63和CD203c的表面表現監測）被用作遠端機制性生物標記物，以測試化合物 (I) 的下游PD效應。為了確定化合物 (I) 對嗜鹼性球活化的PD效應，用抗IgE離體刺激全血。由流動式細胞術藉由CD63+和CD203+嗜鹼性球的百分比評價去顆粒。

【0203】 在單個遞增劑量的化合物 (I) 之後，數據表明FcεR1介導的嗜鹼性球活化之劑量依賴性抑制。如藉由CD63所測量的，離體血液嗜鹼性球活化在60 mg劑量下幾乎完全被抑制（> 89%），而在較高劑量下給藥24 h後達到接近100%的抑制。相比之下，單劑量化合物 (I) 後24小時CD203c的最大抑制作用（約50%抑制）僅在200 mg化合物 (I) 上實現。

【0204】 在第12天，q.d.或b.i.d.投與具有式 (I) 之化合物的MAD後8 h，化合物 (I) 的最低測試劑量（10 mg qd）已經導致對CD63上調的 > 90%的抑制，並且化合物 (I) 之劑量 ≥ 50 mg q.d.時CD63的谷值水平抑制為 > 90%（圖10）。在第12天CD203c活化的最大谷值抑制持續高於單劑量化合物 (I) 後的情況，並且僅在b.i.d.投與100 mg和200 mg化合物 (I) 時實現。

【0205】 在首次人體研究的MAD研究部分中，藉由皮膚針刺試驗（SPT）評價了化合物 (I) 抑制定義的過敏原反應的能力。SPT在給藥前（篩選、基線和第1天給藥前）以及首個劑量後（第1天）和每天一次給藥11天之後（第12天）的不同時間點進行。

【0206】 與離體嗜鹼性粒細胞活化的抑制相似，在多個遞增劑量群組中，可以明顯看出對風疹塊直徑之劑量依賴性影響，這由與基線相比給藥後的平均風疹塊大小減小所指示（圖11）。該影響在約100 mg化合物 (I) q.d.時開始趨於平穩。

劑量選擇的理由/結論

【0207】 健康志願者在1期臨床研究中已暴露於化合物 (I)，劑量範圍為0.5 mg至600 mg，單劑量給予或者每天一天或兩次給予最多18天。化合物 (I) 具有良好的耐受性，並且沒有與化合物 (I) 攝入有關的嚴重或重度不良事件。在該臨床研究中，觀察到的不良事件（AE）似乎不是劑量依賴性的，大多數是單發事件，並且通常性質較輕。因此，臨床安全性資訊支持為該2b期研究選擇之劑量。

【0208】 本發明之劑量水平源自以下分析（BTK佔有率，對健康志願者中嗜鹼性球活化的抑制（藉由CD63和CD203c上調監測）；以及對無症狀特異性健康志願者的皮膚針刺試驗（SPT）的影響-皮膚中肥胖細胞和嗜鹼性球抑制的代用分析）。

【0209】 在上述臨床試驗中，q.d.投與10 mg的化合物 (I) 導致血液中BTK幾乎完全佔有，CD63上調減少＞90%（在穩定狀態下投與化合物 (I) 後8小時），並且對SPT中的風疹塊大小的抑制作用最小。因此，10 mg的化合物 (I) q.d.對應於生物活性的開始。在100 mg的具有式 (I) 之化合物時，SPT中的風疹塊大小的平均減小開始趨於平穩。因此，100 mg的該化合物對應於化合物 (I) 的最大效應。q.d.中等劑量的三十五mg化合物 (I) 非常適合準確地描述q.d.化合物 (I) 之劑量反應曲線。

【0210】 具有式 (I) 之化合物藉由共價結合抑制BTK。當血液中BTK的佔有＞24小時（h）時，組織中BTK的快速週轉（例如，齧齒動物脾臟中給出大約5小時）可能需要b.i.d.投與化合物 (I) 以達到最大功效。分別地，10 mg、25 mg和100 mg b.i.d.的化合物 (I) 之劑量準確地描述了化合物 (I) 每天兩次給予時之劑量反應曲線。

人類中的安全性

【0211】 為了分析不良反應，將來自所有SAD和MAD群組的安慰劑受試者（每個群組2個）以及按SAD和MAD部分分開的受試者合併為一個安慰劑組（SAD為n = 20，MAD為n = 16），以與每個單一化合物 (I) 劑量組（各自n = 6）和總化合物 (I) 組（SAD為n = 60，MAD為n = 48）進行比較。對於SAD和MAD群體，安慰劑組和活性組之間的人口統計學數據沒有明顯的主要差異。在健康志願者中進行FIH研究的安全性評估並未顯示出在劑量達600 mg時存在重大安全隱患。

實例3：儘管接受標準護理治療仍保持有症狀的CSU患者的療效和安全性數據

【0212】 作為一項多中心、隨機、雙盲、平行組、安慰劑對照的研究進行2b期，以研究在儘管使用（第二代）H1-抗組織胺治療但CSU的控制仍不足的受試者中，口服投與的具有式 (I) 之化合物的六個給藥組的安全性、耐受性和功效。

【0213】 在整個研究中（即，第-14天至第113天），受試者以當地批准的許可劑量學接受第二代H1-抗組織胺的穩定治療方案（「背景藥物」）。

【0214】 受試者可以服用主要藉由腎臟排泄消除的另外的第二代H1-抗組織胺（例如驅特異（cetirizine）、左驅特異（levocetirizine）或比拉斯汀（bilastine））作為急救藥物。急救H1-抗組織胺必須與背景H1-抗組織胺不同，並且可在整個研究過程中每天唯一投與（從第-14天到第113天）以治療CSU的難以忍受的症狀（癢）。

【0215】 禁止使用所有其他CSU療法（包括高於批准劑量的H1-抗組織胺）（參見表10）

研究設計的大綱包括三個時期：

- 篩選期（隨機分配前10-14天）：在篩選期期間，對提供知情同意的受試者進行研究資格評估。

• 治療期（第1天到第85天）：篩選後，將符合資格的受試者以1:1:1:1:1:1:1的比率隨機分配到以下治療組之一：

o 每天一次10 mg化合物 (I)

o 每天一次35 mg化合物 (I)

o 每天一次100 mg化合物 (I)

o 每天兩次10 mg化合物 (I)

o 每天兩次25 mg化合物 (I)

o 每天兩次100 mg化合物 (I)

o 安慰劑

【0216】 在所有受試者完成其第4週訪視（主要終點）後，進行期中分析以評估具有式 (I) 之化合物之劑量反應關係。

• 隨訪期（第86天至第113天）：對受試者進行隨訪以評估中止治療後反應的持久性並進一步評估安全性。

[表10] 禁止的藥物

藥物	禁止期
用於治療CSU的生物製劑（包括奧馬珠單抗和利格珠單抗）	篩選前4個月直至研究結束
常規劑量（連續5天或更多天中每天或隔天）的全身性皮質類固醇激素	篩選前30天直至研究結束 注意：從第1天（基線）到第12週（治療期結束），完全禁止使用全身性皮質類固醇。
白三烯拮抗劑（包括蒙特魯卡斯特和紮魯司特）	從篩選到研究結束
H2-抗組織胺	從篩選到研究結束
第一代抗組織胺	從篩選到研究結束

藥物	禁止期
除所定義的背景藥物和急救藥物外的第二代抗組織胺	從篩選到研究結束
對CSU有或沒有已知作用的其他免疫抑制藥物，包括但不限於羥氯喹、胺甲喋呤、環孢素A、環磷醯胺、他克莫司（tacrolimus）和黴酚酸酯（mycophenolate mofetil）	篩選前30天或5個半衰期至研究結束（以較長者為准）
靜脈（i.v.）免疫球蛋白或血漿置換	篩選前30天直至研究結束
定期（每日一次或隔日一次）多慮平（口服）	篩選前14天直至研究結束
減毒活疫苗	篩選前6週直至研究結束
已知會延長QTc間隔的任何藥物（參見https://crediblemeds.org以獲取指導）	基線之前5個半衰期或直到藥效學作用消失（以較長者為准），直到研究結束
除乙醯水楊酸以外的抗血小板或抗凝藥物（例如，華法林或氯吡格雷或新型口服抗凝劑-NOAC）（最高100 mg/天）	從篩選到研究結束

方案匯總：

目的和基本原理	這項研究之目的係收集具有式 (I) 之化合物在H1-抗組織胺控制不足的CSU受試者中的功效和安全性數據
次要目標	關於在第12週時相對於基線UAS7的變化，評價與安慰劑相比化合物 (I) 的療效 關於相對於基線UAS7的隨時間的變化，評價與安慰劑相比化合物 (I) 療效

	關於完全臨床反應（UAS7＝0）隨時間的實現，評價與安慰劑相比化合物 (I) 之功效 關於疾病控制（UAS7≤6）隨時間的實現，評價與安慰劑相比化合物 (I) 之功效 關於自基線到第12週的AAS7＝0反應的週數，評價化合物 (I) 對血管性水腫（AAS7）之影響 關於第4週和第12週DLQI得分為0或1的實現，評價化合物 (I) 對疾病相關生活品質之影響 關於第4週和第12週DLQI的相對於基線的變化，評價化合物 (I) 對CSU相關生活品質之影響 評價口服給藥產生的化合物 (I) 的藥物動力學（PK）（在第4週和第12週進行PK採樣） 評價化合物 (I) 在患有CSU的受試者中的安全性和耐受性
群體	研究人群包括大約308名成年女性和男性患者，這些患者患有至少中等活性的無法藉由第二代H1抗組織胺充分控制的慢性自發性蕁麻疹。
關鍵納入標準	年齡≥18歲的成年男性和女性。 篩選前≥6個月CSU診斷 無法藉由第二代H1-抗組織胺充分控制的CSU診斷，定義如下： 篩選前連續≥6週存在瘙癢和蕁麻疹，儘管在此期間仍按照當地治療指南使用了非鎮靜劑H1-抗組織胺 在隨機分配前的7天，UAS7得分（範圍0-42）≥16，且HSS7得分（範圍0-21）≥8（第1天） 在隨機化前三個月內必須有記錄蕁麻疹的存在（在篩選和/或隨機分配時；或記錄在受試者的病史中）

關鍵排除標準	具有明確定義的其慢性蕁麻疹（慢性誘導性蕁麻疹）的主要或唯一誘因的受試者，包括人為蕁麻疹（症狀性皮膚病）、冷、熱、日光、壓力、延遲壓力、水生、膽鹼能或接觸型蕁麻疹 具有蕁麻疹或血管性水腫症狀的其他疾病，包括但不限於蕁麻疹血管炎、著色性蕁麻疹、多形性紅斑、肥胖細胞增多症、遺傳性蕁麻疹或獲得性/藥物誘導性蕁麻疹 任何可能影響研究者對研究評價和結果的意見的與慢性瘙癢相關的其他皮膚疾病，例如異位性皮膚炎、大皰性類天皰瘡、皰疹樣皮炎，老年性瘙癢症或牛皮癬 ECG異常史或當前診斷表明參與研究的受試者存在重大安全風險，如： • 伴隨有臨床上顯著的心律不整，例如持續性室性心動過速，以及臨床上顯著的第二度或第三度AV阻斷而沒有起搏器 • 家族性長QT綜合症的病史或尖端扭轉的已知家族史 • 靜息心率（體格檢查或12導聯ECG）< 60 bpm • 治療前[篩選]靜息QTcF ≥ 450毫秒（男性）或 ≥ 460毫秒（女性）或無法確定QTcF間隔 • 使用已知延長QT間隔的藥劑，除非可以在研究期間永久停用它 顯著的出血風險或凝血障礙 已知或懷疑的持續性、慢性或復發性感染性疾病病史，包括但不限於機會性感染（例如結核病、非典型分枝桿菌病、李氏菌症或麴菌病）、HIV、乙型/丙型肝炎
功效評估	在這項研究中，所有功效量度均為PRO： 蕁麻疹患者每日日誌（UPDD），包括 蕁麻疹活動度得分（UAS）

	血管性水腫活動度得分（AAS） CSU對睡眠和日常活動的影響評估 皮膚病生活品質指數（DLQI）
關鍵安全性評估	不良事件（AE）監測 體格檢查 生命體征 血液和尿液中的實驗室標記物監測 ECG監測
數據分析	這項研究的主要目的是關於第4週UAS7相對於基線的變化，表徵化合物 (I) q.d.和b.i.d劑量和安慰劑之間的關係，並選擇合適的一個或多個劑量用於3期研究。因此，連續的步驟係 (1) 確認總體劑量反應信號，(2) 估計劑量反應曲線，以便為3期研究選擇一個或多個劑量。MCP-Mod（Bretz等人 2005, biometrics [生物計量學], 61(3):738-48, Pinheiro等人 2014；Stat Med [醫學統計學]；33(10):1646-61, Qualification Opinion on MCP-Mod EMA 2014 [關於MCP-Mod的定性意見 EMA 2014], 2016年FDA認可）方法學用於解決這些目標。對於次要終點，使用描述性統計數據按治療組和訪視情況（如果適用）列出匯總表，包括分類變數的絕對和相對頻率以及算術平均值、標準差、最小值、最大值、中位數以及連續四分位數的第一和第三四分位數。

主要終點

【0217】 該研究的主要變數係第4週UAS7與基線相比的變化。UAS7係7天內平均每日UAS的總和。請注意，該每週得分係使用訪視前的最後7天得出的。

次要終點

【0218】 使用描述性統計數據按治療組和訪視情況（如果適用）分析即刻法的功效，包括分類變數的絕對和相對頻率以及算術平均值、標準差、最小值、

最大值、中位數以及連續四分位數的第一和第三四分位數。對於UAS7、完全臨床反應、受控疾病和AAS7＝0的二級分析，將每種化合物 (I) 劑量與安慰劑進行成對比較。

UAS7

【0219】 按治療組以及治療期和隨訪期的訪視來分析UAS7相對於基線的絕對和百分比變化的匯總統計數據。

完全臨床反應

【0220】 完全臨床反應（即沒有蕁麻疹和瘙癢）定義為實現UAS7＝0的受試者。

【0221】 在治療和隨訪期間，按治療組和訪視的UAS7＝0的受試者數量。治療組之間的成對比較（單個化合物 (I) 組與安慰劑組），

受控疾病（UAS7≤6）

【0222】 在治療和隨訪期間，按治療組和訪視的UAS7≤6的受試者數量。治療組之間的成對比較（單個化合物 (I) 組與安慰劑組），

無血管性水腫（AAS7＝0）

【0223】 基線到第12週之間AAS7＝0反應的累積週數

【0224】 它是基於AAS電子日誌得到的。每週AAS7得分係藉由將訪視前7天的每日得分相加得出的，範圍從0到105。如果缺少AAS7評估，受試者實現AAS7＝0反應計算的累計週數視為無反應。使用治療組、隨機分層和基線AAS7＝0狀態，使用帶有對數連結（log link）的負二項式回歸模型對基線和第12週之間實現AAS7＝0反應的累積週數進行建模。

DLQI

【0225】 由DLQI得出七個得分：根據開發人員的規則計算六個維度中每個維度的得分以及DLQI的總得分。對於這七個得分中的每一個，還可以得出相

對於基線的變化和相對於基線的變化百分比。計算匯總統計數據的絕對值以及按訪視和治療組細分的變化和百分比變化。

【0226】 按治療組和訪視計的DLQI得分為0或1的受試者數量。

安全性終點

【0227】 按安全性集中所有受試者的治療，匯總了所有安全性終點（即AE、實驗室數據、生命體征和ECG以及安全性分析計畫中定義的潛在風險）。無論是否使用急救藥物，所有數據均包括在該分析中。

【0228】 來自臨床試驗的數據以及上面提供的臨床前證據表明，每天給藥10 mg至200 mg的化合物 (I) 對於治療嗜鹼性球和肥胖細胞驅動的皮膚疾病是安全且具有藥理活性的。

【符號說明】

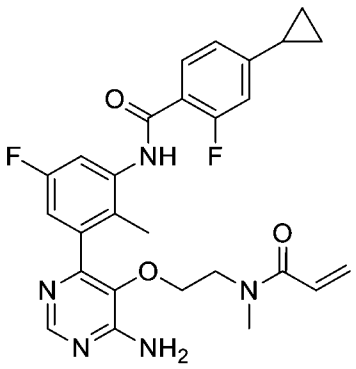
【0229】 無

【生物材料寄存】

【0230】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種具有式 (I) 之化合物：



(I)或其藥學上可接受的鹽之用途，其係用於製備治療有需要的個體的慢性自發性蕁麻疹（CSU）的醫藥品，其中具有式 (I) 之化合物之日劑量為約10 mg至約100 mg。

【請求項2】 如請求項1之用途，其中該日劑量為約100 mg。

【請求項3】 如請求項1之用途，其中該日劑量為約50 mg。

【請求項4】 如請求項1之用途，其中該日劑量為約35 mg。

【請求項5】 如請求項1之用途，其中該日劑量為約25 mg。

【請求項6】 如請求項1之用途，其中該日劑量為約20 mg。

【請求項7】 如請求項1之用途，其中將該具有式 (I) 之化合物以約10 mg、約35 mg、約50 mg或約100 mg之劑量每天投與一次。

【請求項8】 如請求項1之用途，其中將該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以約10 mg、約25 mg、約50 mg或約100 mg之劑量每天投與兩次。

【請求項9】 如請求項1至8中任一項之用途，其中在用該具有式 (I) 之化合物治療之前，該個體先前已經用CSU全身性藥劑治療。

【請求項10】 如請求項9之用途，其中該全身性藥劑選自由以下組成之群組：H1-抗組織胺（H1-AH）、H2-抗組織胺（H2-AH）和白三烯受體拮抗劑（LTRA）及其組合。

【請求項11】 如請求項1至8中任一項之用途，其中在用該具有式 (I) 之化合物治療之前，該個體先前未用CSU全身性藥劑治療。

【請求項12】 如請求項1至8中任一項之用途，其中該個體患有中度至重度CSU。

【請求項13】如請求項1至8中任一項之用途，其中如以下標準中的至少一項來選擇該個體：

a) 在用具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽治療之前，該個體之UAS7得分 ≥ 16；

b) 在用該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽治療之前，該個體之HSS7得分 ≥ 8。

【請求項14】 如請求項1至8中任一項之用途，其中該個體係成年人。

【請求項15】 如請求項1至8中任一項之用途，其中所述個體在治療的第4周或第12週實現以下至少一項：

a) 如藉由UAS ≤ 6所測量的，蕁麻疹和瘙癢減少；或完全沒有蕁麻疹和瘙癢（UAS7 = 0）；或

b) 皮膚病生活品質指數（DLQI）= 0-1；

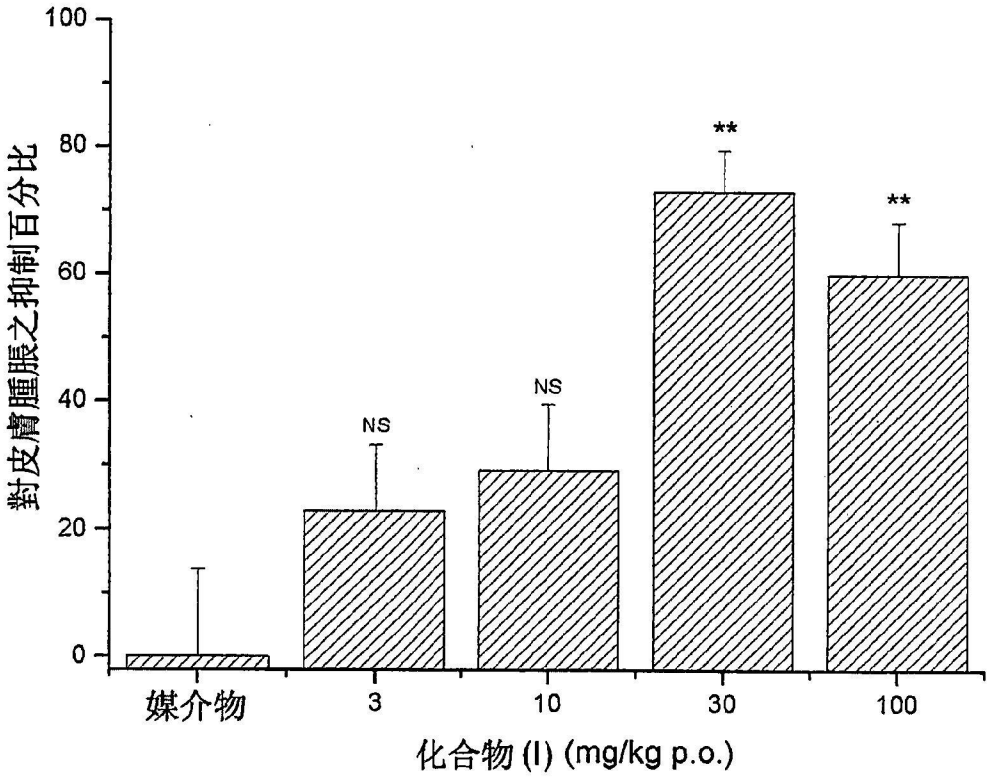
c) 如藉由血管水腫活動得分（AAS7）為零所測量的，不存在血管水腫。

【請求項16】 如請求項1至8中任一項之用途，其中所述個體實現持續的反應，如藉由完全蕁麻疹和瘙癢反應（[UAS7] = 0）和/或皮膚病生活品質指數（DLQI）= 0-1和/或治療完成後第4週繼續無血管水腫（AAS7 = 0）所測量的。

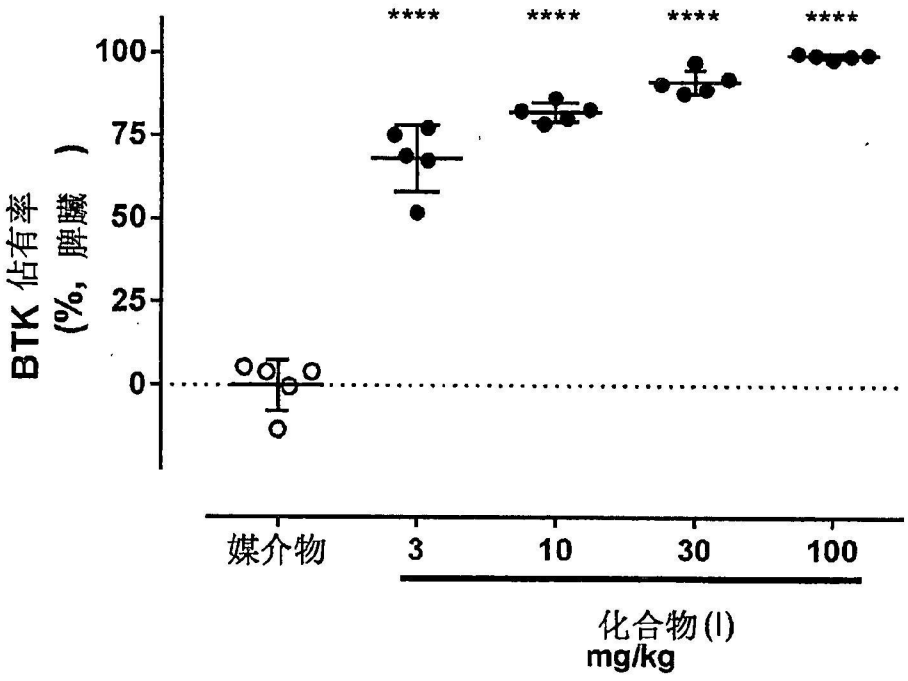
【請求項17】 如請求項1至8中任一項之用途，其中將該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽配置於藥物配製物中，並且其中所述藥物配製物進一步包含藥學上可接受的載體。

【請求項18】 如請求項1至8中任一項之用途，其中該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽的T_{max}為約0.5-3小時。

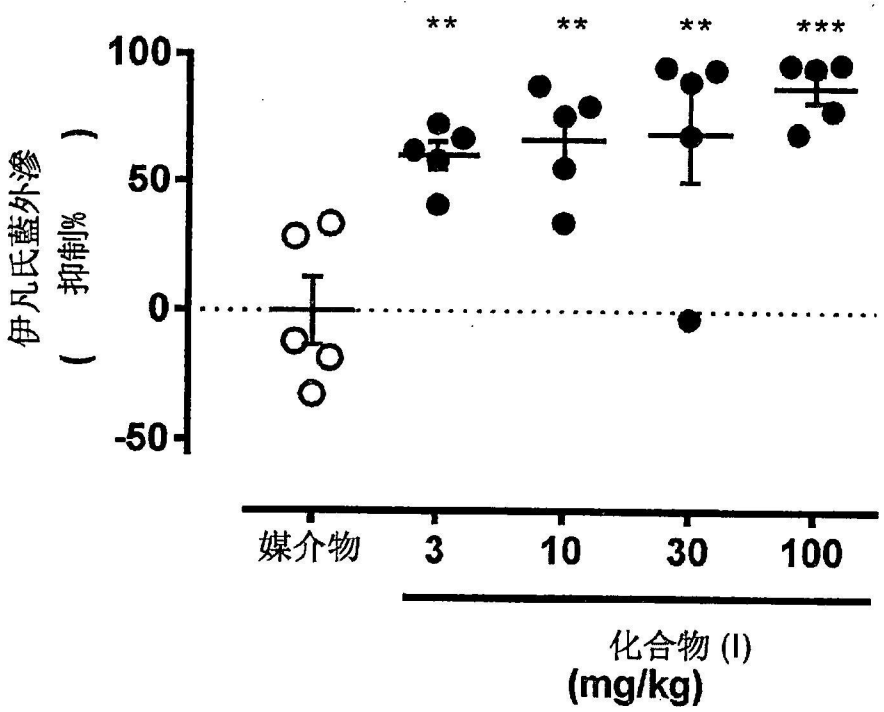
【發明圖式】



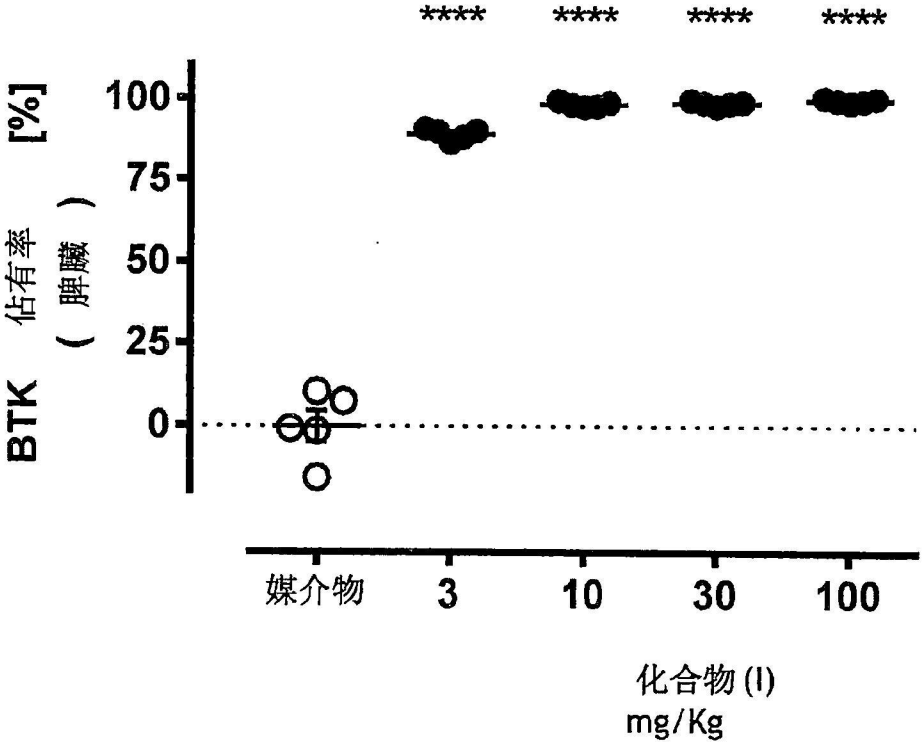
【圖1】



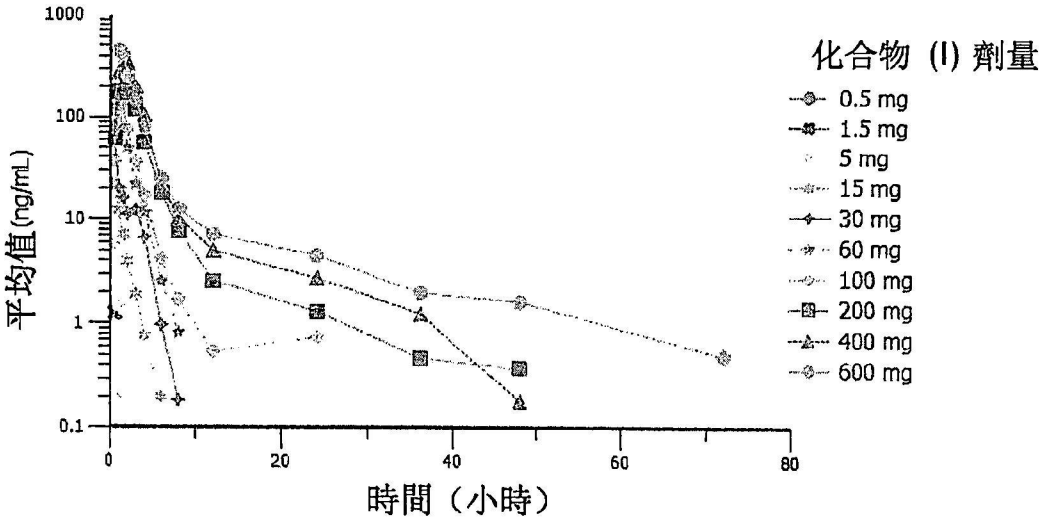
【圖2】



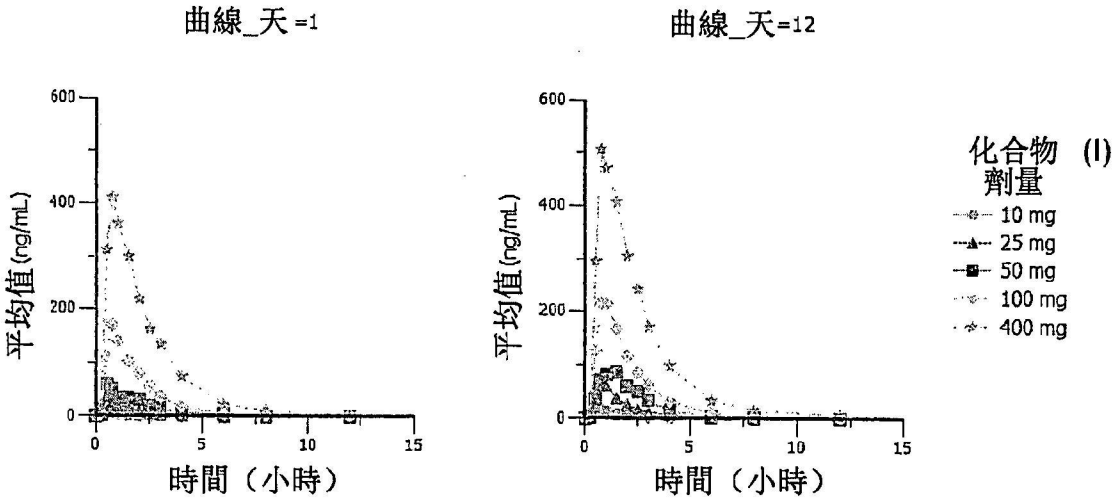
【圖3】



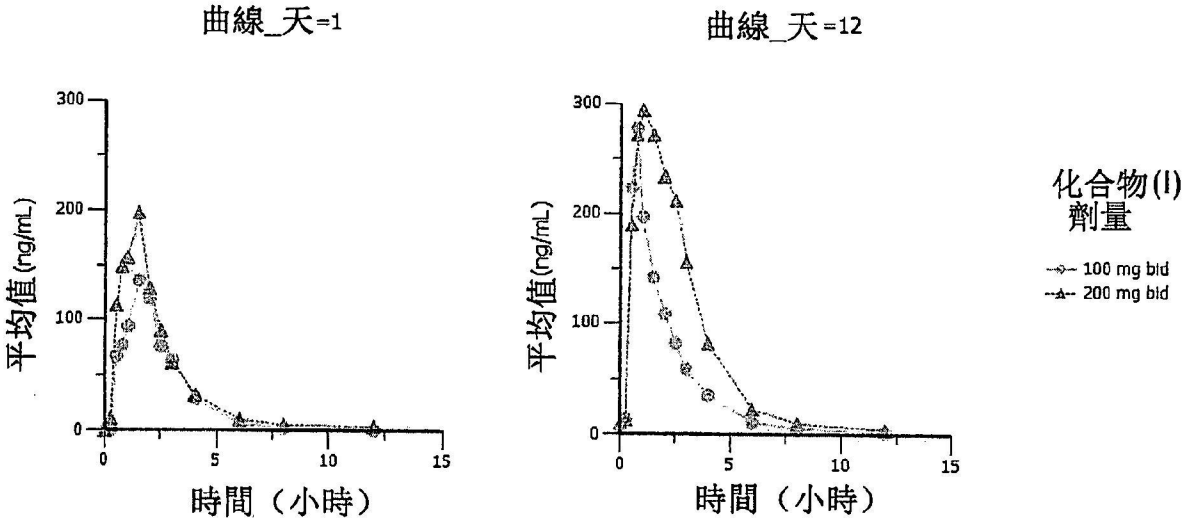
【圖4】


1000
100
10
1
0.1
平均值(ng/mL)
0
20
40
60
80
時間（小時）
化合物 (I) 劑量
0.5 mg
1.5 mg
5 mg
15 mg
30 mg
60 mg
100 mg
200 mg
400 mg
600 mg

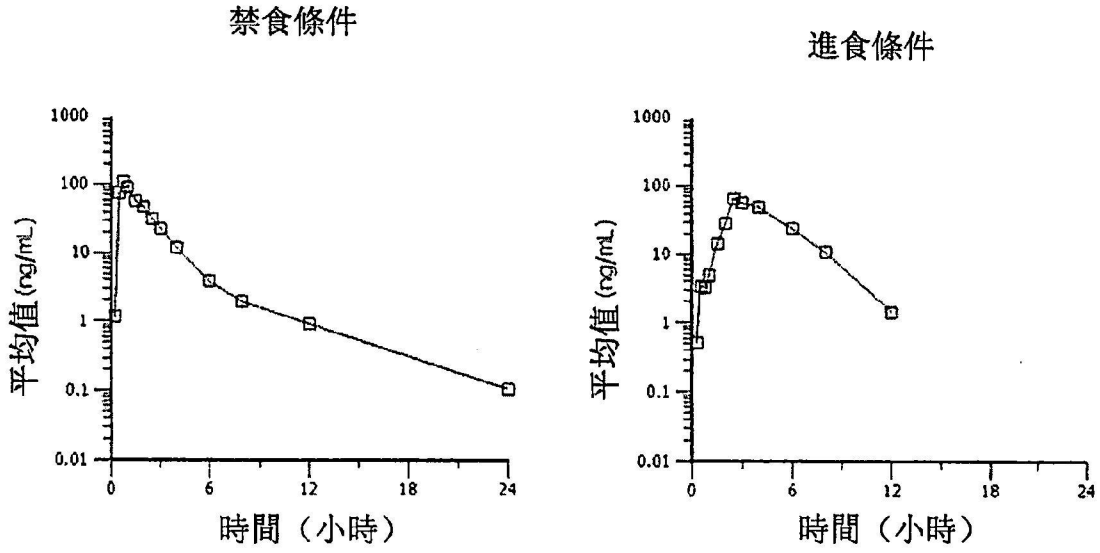
【圖5】


曲線_天=1
曲線_天=12
平均值(ng/mL)
600
400
200
0
0
5
10
15
時間（小時）
化合物 (I)
劑量
10 mg
25 mg
50 mg
100 mg
400 mg

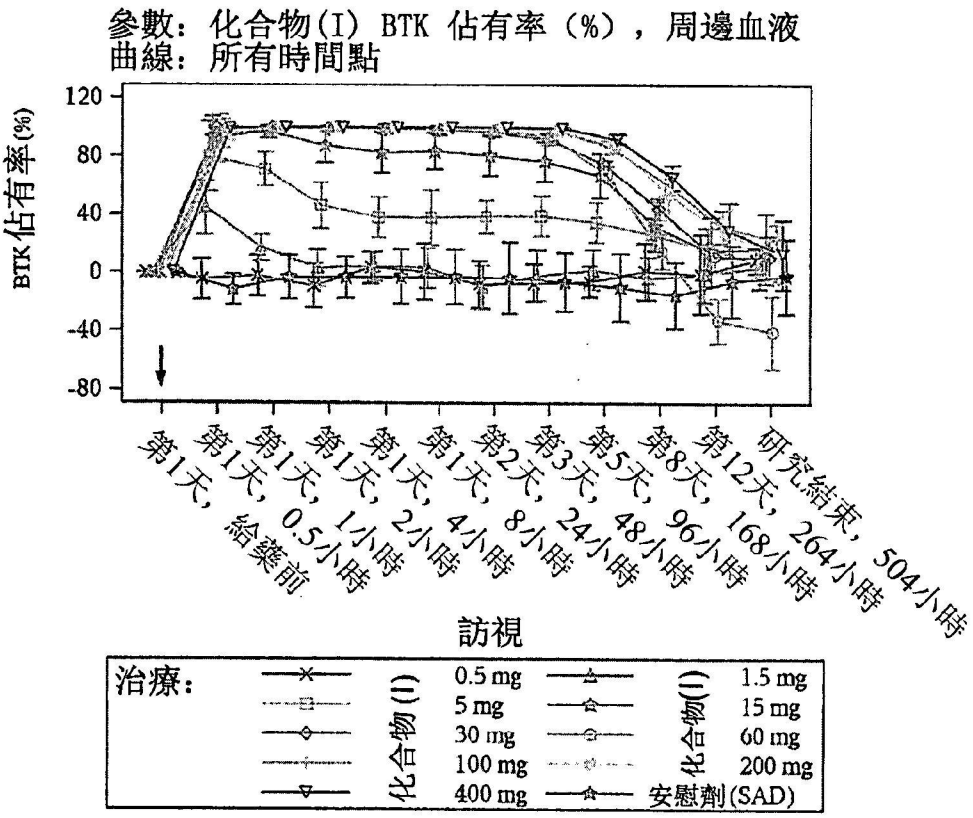
【圖6】


曲線_天=1
曲線_天=12
平均值(ng/mL)
300
200
100
0
0
5
10
15
時間（小時）
化合物(I)
劑量
100 mg bid
200 mg bid

【圖7】

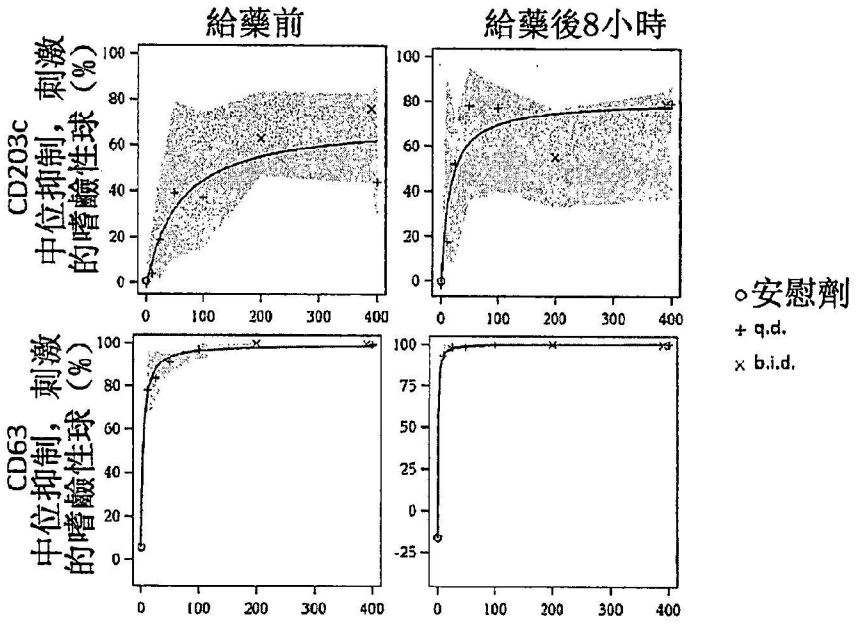


【圖8】



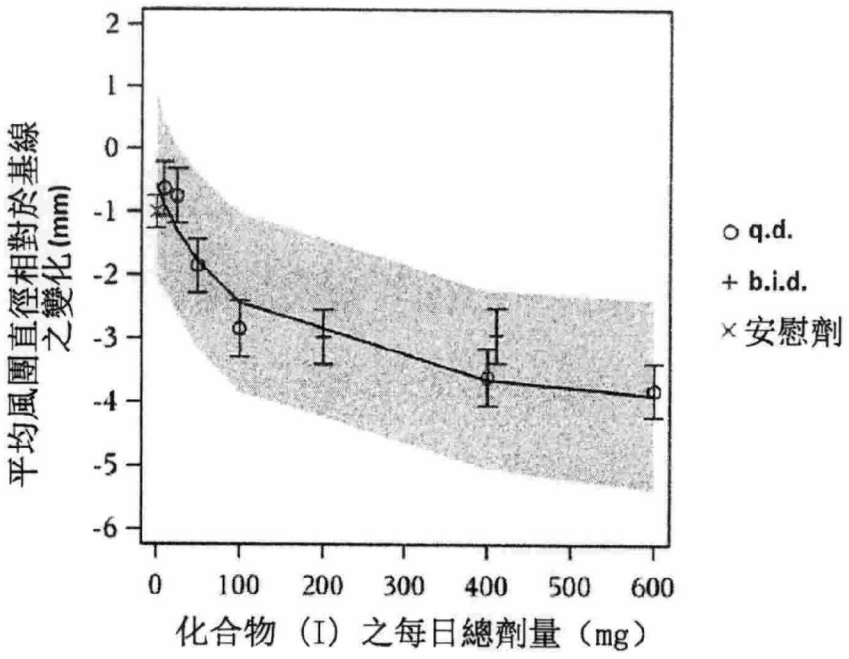
化合物(I)係具有式（I）之合物

【圖9】



實線表示95%置信區間（陰影區）之Emax模型。
化合物（I）之每日總劑量(mg)

【圖10】


平均風團直徑相對於基線之變化 (mm)
2
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
0
100
200
300
400
500
600
化合物（I）之每日總劑量（mg）
○ q.d.
+ b.i.d.
× 安慰劑

【圖11】