



(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 201713344 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 16 日

(21) 申請案號：105119835 (22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 23 日

(51) Int. Cl. : A61K31/519 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2015/06/23 美國 62/183,699

2015/08/03 美國 62/200,610

2015/12/04 美國 62/263,454

(71) 申請人：基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

小野藥品工業股份有限公司 (日本) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72) 發明人：柯林斯 海倫 COLLINS, HELEN (US)；蒂帕蘿 茱莉 DI PAOLO, JULIE (US)；
 麥兜 莎拉 MEADOWS, SARAH (US)；奈森 卡拉 NELSON, CARA (US)；基肯
 凱西 KEEGAN, KATHY (US)；小崎龍平 KOZAKI, RYOHEI (JP)；克法 克里
 斯多弗 QUEVA, CHRISTOPHE (US)；拉曼那坦 斯里尼發山 RAMANATHAN,
 SRINIVASAN (US)；坦海莫 史黛西 TANNHEIMER, STACEY (US)；杜馬斯
 丹尼爾 TUMAS, DANIEL (US)；康廣朋子 YASUHIRO, TOMOKO (JP)；吉澤敏
 男 YOSHIZAWA, TOSHIO (JP)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：24 共 128 頁

(54) 名稱

用於治療 B 細胞惡性腫瘤之組合療法

COMBINATION THERAPIES FOR TREATING B-CELL MALIGNANCIES

(57) 摘要

本文提供涉及用以治療 B 細胞惡性腫瘤之治療策略的方法。具體而言，該等方法包括投與 PI3K 抑制劑及 BTK 抑制劑。

Provided herein are methods that relate to a therapeutic strategy for treatment of a B-cell malignancy. In particular, the methods include administration of a PI3K inhibitor and a BTK inhibitor.

指定代表圖：

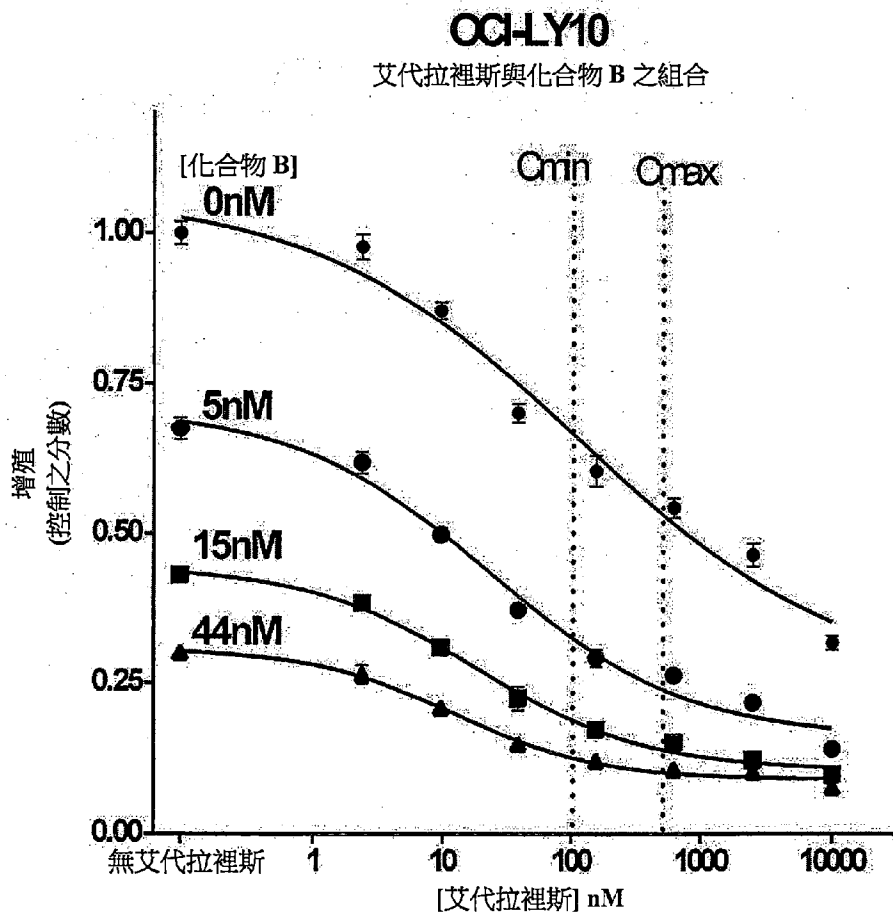
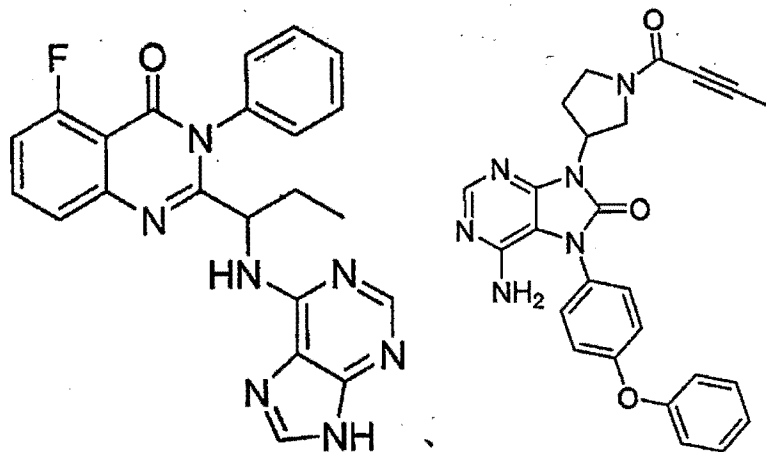


圖 1A

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：105119835

※ 申請日：105. 6. 23

※IPC 分類：A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

用於治療B細胞惡性腫瘤之組合療法

COMBINATION THERAPIES FOR TREATING B-CELL
MALIGNANCIES

●【中文】

本文提供涉及用以治療B細胞惡性腫瘤之治療策略的方法。具體而言，該等方法包括投與PI3K抑制劑及BTK抑制劑。

●【英文】

Provided herein are methods that relate to a therapeutic strategy for treatment of a B-cell malignancy. In particular, the methods include administration of a PI3K inhibitor and a BTK inhibitor.

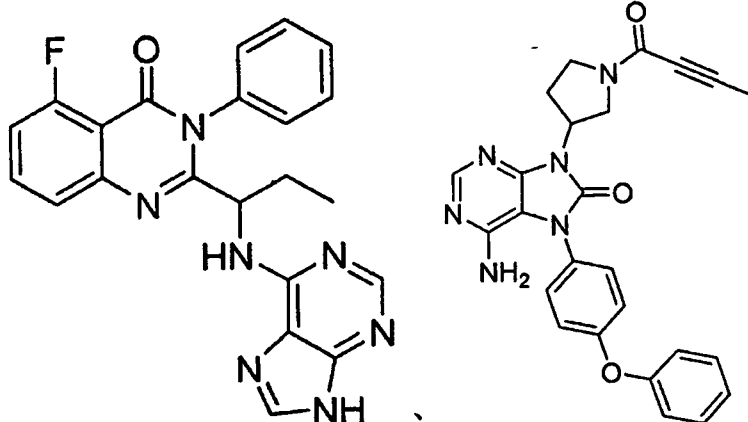
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1A)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於治療B細胞惡性腫瘤之組合療法

COMBINATION THERAPIES FOR TREATING B-CELL
MALIGNANCIES

【技術領域】

本發明概言之係關於用於治療B細胞惡性腫瘤之治療劑及組合物，且更特定而言係關於磷脂醯基肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑與布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制劑組合用於治療B細胞惡性腫瘤之用途。

【先前技術】

B細胞惡性腫瘤可由單株B淋巴球在淋巴結中及經常在諸如血液、骨髓、脾及肝等器官中之累積而引起。此組包括組織病理學變化，例如濾泡性淋巴瘤(FL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom Macroglobulinemia) (WM)及瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。該等病症之特徵在於淋巴結病，血球減少，且有時誘導威脅生命之器官功能障礙。患者亦可具有全身症狀(發熱、盜汗及/或體重減輕)及疲勞。極少患有B細胞惡性腫瘤之患者能用可用療法治癒。因此，仍需要用以治療人類之B細胞惡性腫瘤之替代療法。

【發明內容】

本文提供治療B細胞惡性腫瘤之方法，其涉及投與治療有效量之2-(1-((9H-嘌呤-6-基)胺基)丙基)-5-氟-3-苯基喹啉-4(3H)-酮或其醫藥

上可接受之鹽及治療有效量之6-胺基-9-[1-(2-丁氧基)-3-吡咯啉基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮或其醫藥上可接受之鹽。

2-(1-((9H-嘌呤-6-基)胺基)丙基)-5-氟-3-苯基喹啉-4(3H)-酮或其醫藥上可接受之鹽係PI3K抑制劑之實例。在某些變化形式中，2-(1-((9H-嘌呤-6-基)胺基)丙基)-5-氟-3-苯基喹啉-4(3H)-酮或其醫藥上可接受之鹽係以介於50 mg與150 mg之間之劑量投與人類。

6-胺基-9-[1-(2-丁氧基)-3-吡咯啉基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮或其醫藥上可接受之鹽係BTK抑制劑之實例。在某些變化形式中，6-胺基-9-[1-(2-丁氧基)-3-吡咯啉基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮或其醫藥上可接受之鹽係以介於1 mg與200 mg之間之劑量投與人類。

本文亦提供包含本文所述PI3K抑制劑及BTK抑制劑之醫藥組合物、製品及套組。

【圖式簡單說明】

可藉由參照以下說明結合附圖理解本申請案。

圖1A係繪示在艾代拉裡斯(Idelalisib)與化合物B組合投與時OCI-LY10細胞系中之細胞存活力的圖。

圖1B係繪示在化合物B與艾代拉裡斯組合投與時OCI-LY10細胞系中之細胞存活力的圖。

圖1C係繪示在艾代拉裡斯與化合物B組合投與時TMD-8細胞系中之細胞存活力的圖。

圖1D係繪示在化合物B與艾代拉裡斯組合投與時TMD-8細胞系中之細胞存活力的圖。

圖1E係顯示在化合物B與艾代拉裡斯組合投與時TMD-8細胞系中之細胞存活力的熱圖。「0」 = 未經處理(無藥物效應)；「100」 = 完全細胞生長抑制(超出分析間隔無生長)；及「200」 = 完全細胞毒性

(背景信號)。此外，白線表示臨床上可達成之劑量。

圖1F係TMD-8細胞系之等效線圖。

圖1G繪示經艾代拉裡斯(IDELA)、化合物B (Cmpd. B)或艾代拉裡斯與化合物B之組合(IDELA+Cmpd. B)處理之TMD8細胞中之細胞凋亡程度。

圖1H繪示經艾代拉裡斯、化合物B及依魯替尼(Ibrutinib)處理之ABC DLBCL細胞系之細胞存活力的圖。

圖2A及2B係顯示在化合物B與艾代拉裡斯組合投與時Rec-1細胞系(圖2A)及JVM-2細胞系(圖2B)中之細胞存活力的熱圖。

圖2C係顯示在化合物B與艾代拉裡斯組合投與時TMD-8細胞系中之細胞存活力的熱圖。

圖2D係TMD-8細胞系之等效線圖。

圖2E繪示經艾代拉裡斯(IDELA; 420 nM)、化合物B (Cmpd. B; 320 nM)或艾代拉裡斯與化合物B之組合(IDELA+Cmpd. B)處理2小時及24小時之細胞中之信號傳導組份之磷酸化的西方墨點。

圖3A、3B、3C及3D係繪示具有(圖3A及3D) BTK C481F突變及(圖3B及3C) A20 Q143*突變之依魯替尼抗性TMD-8之生長抑制的圖。

「TMD8^S」係指親代細胞系，且「TMD8^R」係指顯示抗性之細胞系。虛線顯示在投與艾代拉裡斯與化合物B之組合後對TMD-8細胞系之效應。

圖3E顯示在依魯替尼存在下，依魯替尼抗性TMD8純系之細胞存活力分析的結果(N=4)。

圖4係顯示對PI3K δ 之TMD8依賴性用於細胞存活力的圖。

圖5係顯示TMD8^R中對艾代拉裡斯之獲得性抗性的圖。

圖6A及6B顯示PI3K γ 上調，且圖6C及6D顯示PTEN損失。

圖7係顯示TMD8^R對杜維裡斯(Duvelisib)具有交叉抗性之圖。

圖8A係艾代拉裡斯敏感性及抗性ABC-DLBCL細胞系之RNAseq分析。

圖8B繪示利用500 nM艾代拉裡斯達24小時之西方墨點。

圖8C繪示顯示TMD8^S而非TMD8^R中利用艾代拉裡斯抑制c-Myc的西方墨點。

圖8D繪示藉由RNAseq量測之c-Myc靶基因之表現。

圖9係繪示磷蛋白分析之圖。

圖10A及10B係顯示TMD8^R細胞對依魯替尼及化合物B具有交叉抗性之圖。

圖11A係顯示可利用MK-2206與艾代拉裡斯之組合克服抗性之圖。

圖11B係顯示在24小時時量測之半胱天冬酶3/7裂解的圖；且圖11C係顯示在48小時時量測之膜聯蛋白的圖。使用雙尾t-測試以計算p值。PI=碘化丙啶。

圖11D顯示96h時經艾代拉裡斯、MK-2206或艾代拉裡斯與MK-2206之組合(1 μM)處理之TMD8^S及TMD8^R細胞之細胞存活力分析的結果(N=4)。

圖12係顯示利用MK-2206與艾代拉裡斯之組合之PI3K路徑抑制的西方墨點。

圖13A係顯示可利用GSK-2334470與艾代拉裡斯之組合克服抗性之圖。

圖13B係顯示在24小時時量測之半胱天冬酶3/7裂解的圖；且圖13C係顯示在48小時時量測之膜聯蛋白V的圖。使用雙尾t-測試以計算p值。PI=碘化丙啶。

圖13D顯示96h時經艾代拉裡斯、GSK-2334470或艾代拉裡斯與GSK-2334470之組合(3 μM)處理之TMD8^S及TMD8^R細胞之細胞存活力

分析的結果(N=4)。

圖14係顯示利用GSK-2334470與艾代拉裡斯之組合之PI3K路徑抑制的西方墨點。

圖15係顯示FSCCL對PI3K δ 抑制之敏感性之圖。

圖16係顯示FSCCL^S及FSCCL^R對依魯替尼之敏感性極小的圖。

圖17A及17B係顯示對艾代拉裡斯與BYL-719之組合之FSCCL^R PI3KCA突變體(N345K)中之恢復敏感性的圖。

圖18A係顯示自艾代拉裡斯與BYL-719之組合之FSCCL^R中之pAKT (Ser473)表現減少的西方墨點。

圖18B係顯示自艾代拉裡斯與BYL-719之組合之IgM刺激之FSCCL^R中之pAKT (Ser473)表現減少的西方墨點。

圖19A及19B係顯示SPK及pSyk之補償性路徑活化的西方墨點。

圖20A及20B係顯示FSCCL^R SFK^高對艾代拉裡斯與達沙替尼(dasatinib)之增加敏感性的圖。

圖21A及21B係顯示FSCCL^R SFK^高對艾代拉裡斯與恩特替尼(entospletinib)之組合之增加敏感性的圖。

圖22A係FSCCL^R純系之Wnt/ β -連環蛋白信號傳導路徑的RNAseq熱圖；顯示與FSCCL^S相比之4D4D6及2C4D9。

圖22B係未經處理之FSCCL^S及Wnt簽名FSCCL^R純系之西方墨點。

圖23A繪示經艾代拉裡斯、化合物B或化合物B與艾代拉裡斯之組合處理之艾代拉裡斯抗性TMD8^R及TMD8^S細胞中細胞存活力分析等份結果。

圖23B繪示經艾代拉裡斯(IDELA, 420 nM)、化合物B (Cmpd. B, 320 nM)或組合(IDELA+Cmpd. B)處理之TMD8^R細胞中之p-AKT S473、p-BTK Y233、c-MYC及肌動蛋白的結果。

圖24A顯示與媒劑動物相比經PI3K δ 抑制劑與BTK抑制劑(化合物B；Cmpd. B)之組合、媒劑對照或單一藥劑處理之小鼠之腫瘤體積變化；腫瘤體積表示為平均值 \pm SEM，且 $p < 0.05$ ， $p < 0.0001$ 。

圖24B顯示與媒劑對照及單一藥劑處理相比經PI3K δ 抑制劑與BTK抑制劑(化合物B；Cmpd. B)之組合處理之TDM8異種移植物模型小鼠中之BTK及PI3K活化之西方墨點的結果；收集經媒劑、PI3K δ 抑制劑(5 mg/kg)、化合物B (10 mg/kg)或PI3K δ 抑制劑 + 化合物B (5 mg/kg + 10 mg/kg)處理之小鼠之腫瘤，將其研磨並溶解。圖24C及24D顯示每一處理組中小鼠之腫瘤之平均值之定量；藉由AUC定量蛋白質，將p-BTK Y223標準化至總BTK蛋白質，將p-S6RP S235/236標準化至肌動蛋白，平均值 \pm SD。

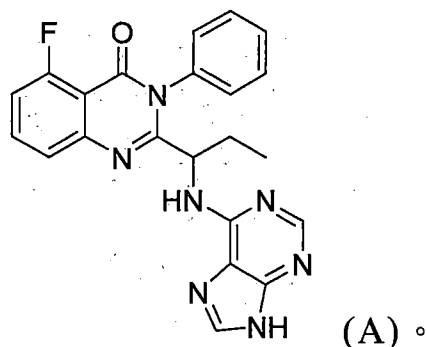
【實施方式】

以下說明闡述實例性方法、參數及諸如此類。然而，應認識到，該說明並不意欲限制本發明之範疇，而是相反提供作為實例性實施例之說明。

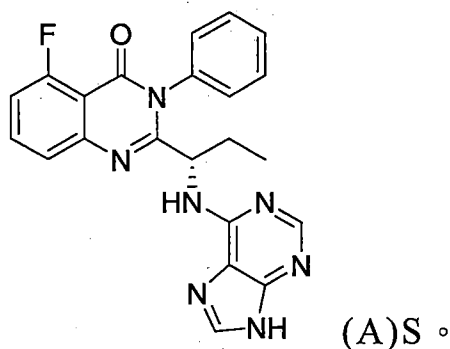
本文提供治療有其需要之人類之B細胞惡性腫瘤之方法，其包含投與治療有效量之2-(1-((9H-嘌呤-6-基)胺基)丙基)-5-氟-3-苯基喹啉-4(3H)-酮或其醫藥上可接受之鹽及治療有效量之6-胺基-9-[1-(2-丁氧基)-3-吡咯啶基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮或其醫藥上可接受之鹽。亦提供包含本文所述PI3K抑制劑及BTK抑制劑之組合物(包括醫藥組合物、調配物或單位劑量)、製品及套組。亦提供化合物2-(1-((9H-嘌呤-6-基)胺基)丙基)-5-氟-3-苯基喹啉-4(3H)-酮及6-胺基-9-[1-(2-丁氧基)-3-吡咯啶基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療B細胞惡性腫瘤之藥劑。

化合物

2-(1-((9H-嘌呤-6-基)胺基)丙基)-5-氟-3-苯基喹啉-4(3H)-酮或其醫藥上可接受之鹽係PI3K抑制劑且更特定而言PI3激酶 δ 特異性同種型(PI3K δ)抑制劑之實例。該化合物在業內亦稱作艾代拉裡斯，且在本文中稱作化合物A，且具有以下結構：



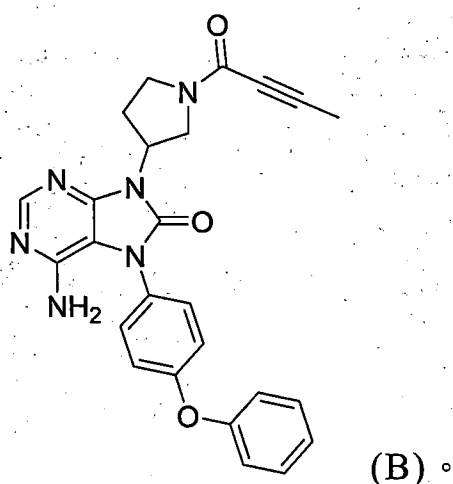
在一種變化形式中，化合物A主要係S-鏡像異構物，其具有以下結構：



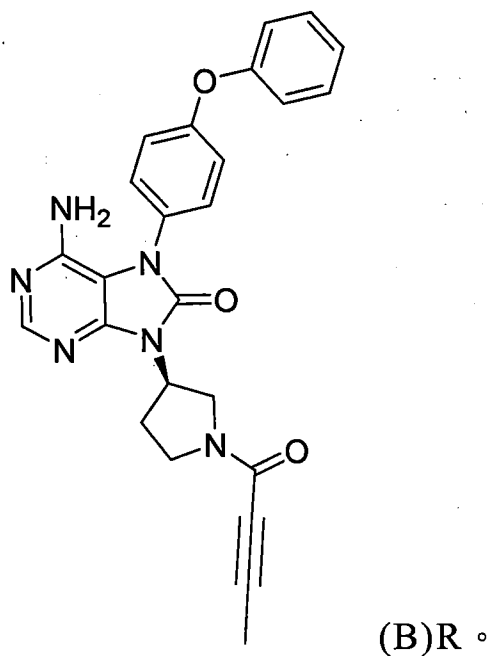
化合物A之(S)-鏡像異構物亦可藉由其化合物名稱提及：*(S)*-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)胺基)丙基)-5-氟-3-苯基喹啉-4(3H)-酮。

化合物A可根據美國專利第7,932,260號中所述之方法合成。

6-胺基-9-[1-(2-丁氧基)-3-吡咯啶基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮或其醫藥上可接受之鹽係BTK抑制劑之實例。該化合物在本文中亦稱作化合物B，且具有以下結構：



在一種變化形式中，化合物B主要係(R)-鏡像異構物，其具有以下結構：



化合物B之(R)-鏡像異構物亦藉由其化合物名稱提及：6-胺基-9-[(3R)-1-(2-丁氧基)-3-吡咯啉基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮。

在一些實施例中，BTK抑制劑係化合物B之鹽。舉例而言，在一些變化形式中，BTK抑制劑係化合物B之鹽酸鹽。在一種變化形式中，BTK抑制劑係化合物B之單鹽酸鹽。

化合物B可根據美國專利第8,557,803號中所述之方法合成。

本文提供之化合物名稱係使用ChemBioDraw Ultra 14.0命名。熟

習此項技術者理解，化合物可使用各種常見識別之命名系統及符號來名稱或鑑別。舉例而言，化合物可利用常見名稱(系統或非系統名稱)來命名或鑑別。化學技術中常見識別之命名系統及符號包括(例如) Chemical Abstract Service (CAS), ChemBioDraw Ultra及International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)。

本文亦提供本文詳述之化合物之同位素標記形式。經同位素標記之化合物具有由本文所給出式繪示之結構，只是由具有選定原子質量或質量數之原子置換一或多個原子。可納入本揭示內容之化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及碘之同位素，例如(但不限於) ^2H (氘, D), ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。提供本發明之各種經同位素標記之化合物(例如納入諸如 ^3H 、 ^{13}C 及 ^{14}C 等放射性同位素之彼等)。此等經同位素標記之化合物可用於代謝研究、反應動力學研究、檢測或成像技術(例如正電子發射斷層顯像(PET)或單光子發射計算機化斷層顯像(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析)或個體(例如人類)之放射性治療。亦視情況提供本文所述同位素標記之化合物之任何醫藥上可接受之鹽或水合物。

在一些變化形式中，可改變本文揭示之化合物，使得附接至碳原子之1至n個氫經氘置換，其中n係分子中之氫之數目。該等化合物可展現增加之代謝抗性且因此在投與哺乳動物時可用於增加化合物之半衰期。參見(例如) Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)。該等化合物係藉由業內熟知之方式、例如藉由採用一或多個氫經氘置換之起始材料來合成。

本揭示內容之氘標記或取代之治療性化合物可具有與吸收、分佈、代謝及排泄(ADME)有關之改良之DMPK (藥物代謝及藥物動力學)性質。用較重同位素(例如氘)取代可提供自較大代謝穩定性產生之

某些治療優點，例如增加之活體內半衰期、減少之劑量需求及/或治療指數改良。 ^{18}F 標記之化合物可用於PET或SPECT研究。本揭示內容之同位素標記之化合物通常可藉由實施方案或下文所述實例及製備中揭示之程序藉由用容易獲得之同位素標記試劑取代非同位素標記之試劑來製備。應理解，在此上下文中，氘被視為本文提供之化合物中之取代基。

該較重同位素、特定而言氘可藉由同位素富集因子定義。在本揭示內容之化合物中，未明確命名為特定同位素之任何原子意欲代表該原子之任何穩定同位素。除非另外陳述，否則在位置明確命名為「H」或「氫」時，該位置應理解為在其天然豐度同位素組合物處具有氫。因此，在本揭示內容之化合物中，明確命名為氘(D)之任何原子意欲代表氘。

術語「醫藥上可接受的」關於物質係指通常視為安全且適於使用而無過度毒性、刺激、過敏反應及諸如此類且與合理效益/風險比相稱之物質。

「醫藥上可接受之鹽」係指醫藥上可接受且具有母體化合物之期望藥理學活性(或可轉化成具有母體化合物之期望藥理學活性之形式)的化合物(例如，化合物A或化合物B或二者)之鹽。該等鹽包括利用無機酸(例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類)形成之酸加成鹽；或利用有機酸(例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烷磺酸、富馬酸、葡庚糖酸、葡糖酸、乳酸、馬來酸、丙二酸、苦杏仁酸、甲磺酸、2-萘磺酸、油酸、棕櫚酸、丙酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、對甲苯磺酸、三甲基乙酸及諸如此類)形成之酸加成鹽，及在母體化合物中存在之酸性質子經金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土離子或鋁離子)置換時形成之鹽；或與有機鹼(例如二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺及諸如此類)之配合物。此定義中

亦包括鉍及經取代或四級鉍化鉍鹽。醫藥上可接受之鹽之代表性非限制性清單可參見S.M. Berge等人，J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977)及 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson編輯，第21版，Lippincott, Williams 及 Wilkins, Philadelphia, PA, (2005)，第732頁，表38-5，二者皆以引用方式併入本文中。

治療方法

本文所述PI3K及BTK抑制劑可用於組合療法中。因此，本文提供治療有其需要之人類之B細胞惡性腫瘤之方法，其包含向人類投與治療有效量之PI3K抑制劑及治療有效量之BTK抑制劑，如本文所述。

在一些變化形式中，「治療」(「treatment」或「treating」)係獲得有益或期望結果(包括臨床結果)之方法。有益或期望臨床結果包括以下中之一或多者：

(i) 抑制疾病或病況(例如，減少自疾病或病況產生之一或多個症狀，及/或減輕疾病或病況之程度)；

(ii) 減緩或阻止一或多個與疾病或病況相關之臨床症狀之發展(例如，穩定疾病或病況、預防或延遲疾病或病況之惡化或進展、及/或防止或延遲疾病或病況之傳播(例如，轉移))；及/或

(iii) 減輕疾病，亦即引起臨床症狀消退(例如，改善疾病狀態、提供疾病或病況之部分或整個緩解、增強另一用藥之效應、延遲疾病進展、增加生命品質及/或延長存活)。

在一些變化形式中，「延遲」疾病或病況之發展意指推遲、阻礙、減緩、遲緩、穩定及/或延緩疾病或病況之發展。此延遲可端視疾病或病況史及/或所治療個體而具有不同時長。舉例而言，「延遲」疾病或病況發展之方法係在與不使用該方法相比時降低在給定時間框內疾病或病況發展之機率、及/或降低在給定時間框內疾病或病況之程度的方法。該比較通常係基於使用統計上顯著數目之個體之臨床研

究。疾病或病況發展可使用標準方法(例如常規體檢、乳房x線攝影術、成像或生檢)來檢測。發展亦可指最初不可檢測且包括出現、復發及發作之疾病或病況進展。

在一些實施例中，本文所述PI3K抑制劑及BTK抑制劑之投與可意外地降低與單獨PI3K抑制劑或單獨BTK抑制劑之投與相關之副作用。舉例而言，在一種變化形式中，副作用減少可為副作用之頻率減少。在一些實施例中，PI3K抑制劑及BTK抑制劑之投與可減少腹瀉、結腸炎、轉胺酶升高、疹、或肺炎或其任何組合之頻率。在另一變化形式中，副作用之減少可為副作用之嚴重程度之減輕。在一些實施例中，PI3K抑制劑及BTK抑制劑之投與降低腹瀉、結腸炎、轉胺酶升高、疹、或肺炎或其任何組合之嚴重程度。在其他實施例中，本文所述PI3K抑制劑及BTK抑制劑之投與可意外地產生極少與單獨PI3K抑制劑或單獨BTK抑制劑之相同相關之副作用增加或不產生增加。在其他實施例中，PI3K抑制劑及BTK抑制劑之投與產生腹瀉、結腸炎、轉胺酶升高、疹、或肺炎或其任何組合之極少增加或不產生增加。

本文所述PI3K抑制劑及BTK抑制劑之投與可意外地逆轉、或至少部分逆轉對BTK療法、PI3K療法或其組合之抗性。在一些態樣中，本文提供治療人類對單獨BTK抑制劑、單獨PI3K抑制劑或其組合之抗性的方法，其包含向人類投與治療有效量之PI3K抑制劑及治療有效量之BTK抑制劑，如本文所述。

在一些態樣中，PI3K及BTK兩個信號傳導路徑之抑制可協同地用於克服對PI3K或BTK抑制劑之抗性。在一些態樣中，兩個路徑之抑制可以加成或協同方式抑制PI3K、BTK及/或MAPK路徑。協同反應可引起PI3K及/或BTK抑制劑之劑量減少、縮短治療時間或增加患者對治療之反應。

在一些實施例中，對包含單獨BTK抑制劑及/或單獨PI3K抑制劑

之療法具有抗性之人類可具有腫瘤壞死因子 α 誘導之蛋白質3 (TNFAIP3, 亦稱作A20)突變。在再一些態樣中, 提供治療人類之B細胞惡性腫瘤之方法, 其包含: a) 選擇具有腫瘤壞死因子 α 誘導之蛋白質3 (TNFAIP3, 亦稱作A20)突變之人類; 及b) 向人類投與治療有效量之PI3K抑制劑及治療有效量之BTK抑制劑, 如本文所述。在某些實施例中, 對包含單獨BTK抑制劑及/或單獨PI3K抑制劑之療法具有抗性之人類可具有BTK C481突變。在某些其他態樣中, 提供治療人類之B細胞惡性腫瘤之方法, 其包含: a) 選擇具有BTK C481F突變之人類; 及b) 向人類投與治療有效量之PI3K抑制劑及治療有效量之BTK抑制劑, 如本文所述。

在一種變化形式中, 本文提供治療對單獨BTK抑制劑具有抗性之人類之方法, 其包含向人類投與治療有效量之PI3K抑制劑及治療有效量之BTK抑制劑, 如本文所述。在其他變化形式中, 本文提供治療對單獨PI3K抑制劑具有抗性之人類之方法, 其包含向人類投與治療有效量之PI3K抑制劑及治療有效量之BTK抑制劑, 如本文所述。

B細胞惡性腫瘤

在一些實施例中, B細胞惡性腫瘤係B細胞淋巴瘤或B細胞白血病。在一些變化形式中, B細胞惡性腫瘤係濾泡性淋巴瘤(FL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)、非生發中心B細胞淋巴瘤(GCB)或瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

在一些變化形式中, B細胞惡性腫瘤係瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在一種變化形式中, DLBCL係經活化B細胞樣瀰漫性大B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)。在另一變化形式中, DLBCL係生發中心B細胞樣瀰漫性大B細胞淋巴瘤(GCB-DLBCL)。在其他變化形式中,

DLBCL係非GCB DLBCL。

在其他變化形式中，B細胞惡性腫瘤係慢性淋巴球性白血病 (CLL)。在其他變化形式中，B細胞惡性腫瘤係外套細胞淋巴瘤 (MCL)。在其他變化形式中，B細胞惡性腫瘤係瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)。

在一些變化形式中，B細胞惡性腫瘤係無痛非霍奇金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)。

個體

有需要之人類可為患有或懷疑患有B細胞惡性腫瘤之個體。在一些變化形式中，該人類係處於發生B細胞惡性腫瘤之風險(例如，以遺傳方式或以其他方式易於發生B細胞惡性腫瘤)，且其經診斷患有或尚未診斷患有B細胞惡性腫瘤。如本文所用，「處於風險」之個體係處於發生B細胞惡性腫瘤之風險之個體。個體可具有或可不具有可檢測之疾病，且在本文所述治療方法之前可展示或可不展示可檢測之疾病。處於風險之個體可具有一或多個所謂風險因子，其係與(例如)本文所述B細胞惡性腫瘤之發生相關之可量測參數。具有該等風險因子中之一或多者之個體較無該等風險因子之個體發生B細胞惡性腫瘤之機率高。

該等風險因子可包括(例如)年齡、性別、種族、飲食、先前病史、前體疾病之存在、遺傳(例如遺傳(hereditary))因素及環境暴露。在一些實施例中，處於B細胞惡性腫瘤風險之人類包括(例如)親屬經歷此疾病之人類及藉由遺傳或生物化學標記之分析確定風險之彼等。具有B細胞惡性腫瘤之先前歷史亦可(例如) B細胞惡性腫瘤復發之風險因子。

在一些實施例中，本文提供治療展現一或多種與B細胞惡性腫瘤相關之症狀之人類的方法。在一些實施例中，人類處於B細胞惡性腫

瘤之早期。在其他實施例中，人類處於B細胞惡性腫瘤之晚期。

在一些實施例中，本文提供治療經歷一或多個用於治療B細胞惡性腫瘤之標準療法(例如化學療法、放射療法、免疫療法及/或手術)之人類的方法。因此，在相同上述實施例中，如本文所述PI3K抑制劑與BTK抑制劑之組合可在投與化學療法、放射療法、免疫療法及/或手術之前、期間或之後投與。

在另一態樣中，本文提供治療對B細胞惡性腫瘤治療「難治」或對於B細胞惡性腫瘤在治療後「復發」之人類的方法。對抗B細胞惡性腫瘤療法「難治」之個體意指其對特定治療無反應，亦稱作抗性。B細胞惡性腫瘤可自治療開始對治療具有抗性，或可在療程期間、例如在治療已對B細胞惡性腫瘤顯示一定抗性但不足以被視為緩解或部分緩解後變得有抗性。「復發」之個體意指在改良時段後、例如在治療已顯示B細胞惡性腫瘤之有效減輕後、例如在個體緩解或部分緩解後，B細胞惡性腫瘤恢復或B細胞惡性腫瘤之體徵及症狀恢復。

在一些變化形式中，人類(i)對於至少一種抗B細胞惡性腫瘤療法而言係難治的，或(ii)在經至少一種抗B細胞惡性腫瘤療法治療後復發，或(i)及(ii)二者。在一些實施例中，人類對於至少兩種、至少三種或至少四種抗B細胞惡性腫瘤療法(包括(例如)標準或實驗化學療法)難治。在一種變化形式中，人類(i)對於BTK療法、PI3K療法或其組合難治；或(ii)在經BTK療法、PI3K療法或其組合治療後復發；或(i)及(ii)二者。在額外變化形式中，人類(i)對於BTK療法或其組合難治；或(ii)在經BTK療法或其組合治療後復發；或(i)及(ii)二者。在一些額外變化形式中，人類(i)對於PI3K療法或其組合難治；或(ii)在經PI3K療法或其組合治療後復發；或(i)及(ii)二者。在另一變化形式中，人類對於BTK療法難治；或(ii)在經BTK療法治療後復發；或(i)及(ii)二者。在某些其他變化形式中，人類(i)對於PI3K療法難治或(ii)在經

PI3K療法治療後復發；或(i)及(ii)二者。

在某些變化形式中，人類(i) 對於至少一種慢性淋巴球性白血病療法而言係難治的，或(ii) 在經至少一種慢性淋巴球性白血病療法治療後復發，或(i)及(ii)二者。在一種變化形式中，人類可接受之慢性淋巴球性白血病療法包括(例如)以下之方案：

- a) 氟達拉濱(fludarabine) (Fludara®)；
- b) 利妥昔單抗(rituximab) (Rituxan®)；
- c) 利妥昔單抗(Rituxan®)與氟達拉濱之組合(有時縮寫為FR)；
- d) 環磷醯胺(cyclophosphamide) (Cytoxan®)與氟達拉濱之組合；環磷醯胺與利妥昔單抗及氟達拉濱之組合(有時縮寫為FCR)；
- e) 環磷醯胺與長春新鹼(vincristine)及普賴松(prednisone)之組合(有時縮寫為CVP)；
- f) 環磷醯胺與長春新鹼、普賴松及利妥昔單抗之組合；
- g) 環磷醯胺、多柔比星(doxorubicin)、長春新鹼(安可平(Oncovin))及普賴松之組合(有時稱作CHOP)；
- h) 氮芥苯丁酸(Chlorambucil)與普賴松、利妥昔單抗、奧妥珠單抗(obinutuzumab)或奧法木單抗(ofatumumab)之組合
- i) 噴司他汀(pentostatin)與環磷醯胺及利妥昔單抗之組合(有時縮寫為PCR)；
- j) 苯達莫司汀(bendamustine) (Treanda®)與利妥昔單抗之組合((有時縮寫為BR)；
- k) 阿倫單抗(alemtuzumab) (Campath®)；
- l) 氟達拉濱加上環磷醯胺、苯達莫司汀或氮芥苯丁酸；及
- m) 氟達拉濱加上環磷醯胺、苯達莫司汀或氮芥苯丁酸與抗CD20抗體(例如利妥昔單抗、奧法木單抗或奧妥珠單抗)之組合。

在另一態樣中，提供敏化如下人類之方法：(i) 對於至少一種化學療法治療而言係難治的，或(ii) 在經化學療法治療後復發，或(i)及(ii)二者，其中該方法包含向人類投與如本文所述PI3K抑制劑與BTK抑制劑之組合。經敏化之人類係對涉及投與如本文所述PI3K抑制劑與BTK抑制劑之組合之治療有反應或尚未對該治療發生抗性的人類。在一種變化形式中，人類(i)對於BTK療法、PI3K療法或其組合難治；或(ii)在經BTK療法、PI3K療法或其組合治療後復發；或(i)及(ii)二者。

在再一態樣中，提供治療對BTK療法、PI3K療法或其組合具有抗性之人類之方法，其包含向人類投與如本文所述PI3K抑制劑與BTK抑制劑之組合。在一些實施例中，與在向人類投與BTK療法或PI3K療法時人類中之細胞凋亡相比，PI3K抑制劑與BTK抑制劑之組合之投與將細胞凋亡增加至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%或至少90%。在一種變化形式中，與在向人類投與包含BTK抑制劑作為唯一活性劑之療法時人類中之細胞凋亡相比，PI3K抑制劑與BTK抑制劑之組合之投與將細胞凋亡增加至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%或至少90%。在另一變化形式中，與在向人類投與包含PI3K抑制劑作為唯一活性劑之療法時人類中之細胞凋亡相比，PI3K抑制劑與BTK抑制劑之組合之投與將細胞凋亡增加至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%或至少90%。

在一些實施例中，對BTK療法、PI3K療法或其組合具有抗性之

人類可具有腫瘤壞死因子 α 誘導之蛋白質3 (TNFAIP3, 亦稱作A20)突變。在再一些態樣中, 提供治療人類之B細胞惡性腫瘤之方法, 其包含: a) 選擇具有腫瘤壞死因子 α 誘導之蛋白質3 (TNFAIP3, 亦稱作A20)突變之人類; 及b) 向人類投與治療有效量之PI3K抑制劑及治療有效量之BTK抑制劑, 如本文所述。

在一些變化形式中, BTK療法係唯一活性劑係BTK抑制劑之療法。舉例而言, BTK抑制劑包括且不限於化合物B依魯替尼(其亦可稱作1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基]六氫吡啶-1-基]丙-2-烯-1-酮)及阿卡拉替尼(acalabrutinib) (其亦可稱作4-{8-胺基-3-[(2S)-1-(2-丁氧基)-2-吡咯啶基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-N-(2-吡啶基)苯甲醯胺)。在一些變化形式中, PI3K療法係唯一活性劑係PI3K抑制劑之療法。舉例而言, PI3K抑制劑包括且不限於化合物A (其亦可稱作艾代拉裡斯(Idelalisib或idelalisib)或IDELA或2-(1-((9H-嘌呤-6-基)胺基)丙基)-5-氟-3-苯基喹啉-4(3H)-酮)、杜維裡斯(其亦可稱作8-氯-2-苯基-3-[(1S)-1-(3H-嘌呤-6-基胺基)乙基]-1(2H)-異喹啉酮)、TGR1202及艾匹裡斯(alpelisib) (其亦可稱作BYL719)。

在另一態樣中, 本文提供治療人類之具有共病之B細胞惡性腫瘤的方法, 其中該治療亦有效治療共病。B細胞惡性腫瘤之「共病」係在與B細胞惡性腫瘤同時發生之疾病。

在其他態樣中, 本文提供治療有其需要之人類之癌症之方法, 其包含向人類投與治療有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽及治療有效量之化合物B或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中, 癌症係胰臟癌、泌尿癌、膀胱癌、結腸直腸癌、結腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、甲狀腺癌、膽囊癌、肺癌(例如非小細胞肺癌、小細胞肺癌)、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、子宮內膜癌、食管癌、頭頸癌、黑色素瘤、神經內分泌癌、CNS癌、腦瘤(例如, 神經

膠質瘤、退行性寡樹突神經膠細胞瘤、成人多形性神經膠母細胞瘤及成人退行性星細胞瘤)、骨癌、軟組織肉瘤、視網膜母細胞瘤、神經胚細胞瘤、腹膜滲出液、惡性胸膜滲出液、間皮瘤、威爾姆氏瘤(Wilms tumor)、滋養層贅瘤、血管外皮細胞瘤、波西氏肉瘤(Kaposi's sarcomas)、黏液樣癌、圓細胞癌、鱗狀細胞癌、食管鱗狀細胞癌、口腔癌、腎上腺皮質癌或產生ACTH之腫瘤。在一種變化形式中，癌症係膜臟癌。

治療有效量

在一些變化形式中，治療有效量係指在投與需要該治療之個體(例如，人類)時足以實施治療之量，如下文所定義。治療有效量端視所治療個體及疾病病況、個體之重量及年齡、疾病病況之嚴重程度、投與方式及諸如此類變化，其可由熟習此項技術者容易地測定。舉例而言，在一種變化形式中，化合物A或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係足以調節PI3K表現且藉此治療患有適應症之人類、或改善或緩和適應症之現存症狀的量。在一種變化形式中，化合物B或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係足以調節BTK活性且藉此治療患有適應症之人類、或改善或緩和適應症之現存症狀的量。

在另一變化形式中，PI3K抑制劑(例如化合物A或其醫藥上可接受之鹽)之治療有效量可為足以減少對PI3K活性之抑制有反應之疾病或病況之症狀的量。在另一變化形式中，BTK抑制劑(例如化合物B或其醫藥上可接受之鹽)之治療有效量可為足以降低BTK活性之量。

在某些變化形式中，向有其需要之人類投與治療有效量之PI3K抑制劑及BTK抑制劑：

- (i) 當投與人類時，可降低至少一個不良事件之頻率及/或嚴重程度；或
- (ii) 當投與人類時，至少一個不良事件之頻率及/或嚴重程度增

加極小或不增加；或

(i)與(ii)之組合。

在一些變化形式中，不良事件可包括腹瀉、結腸炎、轉胺酶升高、疹及肺炎。

在一些變化形式中，PI3K抑制劑(例如化合物A或其醫藥上可接受之鹽)係以如下劑量投與人類：不超過150 mg或小於150 mg；或介於40 mg與150 mg之間、介於50 mg與150 mg之間、介於50 mg與100 mg之間或介於50 mg與75 mg之間；或約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg、約140 mg、約145 mg或約150 mg。

舉例而言，在一種變化形式中，在向人類投與PI3K及BTK抑制劑之組合時，PI3K抑制劑(例如化合物A或其醫藥上可接受之鹽)係以小於150 mg之劑量投與，且在以該劑量與BTK抑制劑組合投與時，(i)可降低至少一個不良事件之頻率及/或嚴重程度及/或(ii)至少一個不良事件之頻率及/或嚴重程度的增加極小至不增加。在某些變化形式中，與單獨投與150 mg PI3K抑制劑(例如化合物A或其醫藥上可接受之鹽)相比，投與PI3K及BTK抑制劑組合至少在治療B細胞惡性腫瘤(例如，抗增殖活性、無進展存活、總體反應率)方面同樣有效。

在另一變化形式中，PI3K抑制劑(例如化合物A或其醫藥上可接受之鹽)係以不超過150 mg之劑量投與，且在以該劑量與BTK抑制劑組合投與時，在向人類投與PI3K及BTK抑制劑之組合時，(i)可降低至少一個不良事件之頻率及/或嚴重程度及/或(ii)至少一個不良事件之頻率及/或嚴重程度增加極小至不增加。在某些變化形式中，與單獨投與150 mg PI3K抑制劑(例如化合物A或其醫藥上可接受之鹽)相比，投與PI3K及BTK抑制劑之組合至少在治療B細胞惡性腫瘤(包括(例如)誘

發人類中之抗增殖活性)方面同樣有效。

在一些變化形式中，BTK抑制劑(例如化合物B或其醫藥上可接受之鹽)係以如下劑量投與人類：介於1 mg至600 mg、介於40 mg與600 mg之間、介於1 mg與250 mg之間、介於1 mg與200 mg之間、介於1 mg與175 mg之間、介於1 mg與160 mg之間、介於1 mg與100 mg之間、介於5 mg與50 mg之間或介於5 mg與30 mg之間；或約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg、約140 mg或約145 mg。

在某些變化形式中，BTK抑制劑(例如化合物B或其醫藥上可接受之鹽)係以如下劑量投與人類：介於40 mg與1200 mg之間、介於40 mg與800 mg之間、介於40 mg與600 mg之間、介於40 mg與400 mg之間、約40 mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg或約800 mg。

PI3K及BTK抑制劑之治療有效量可以單一劑量或多個劑量提供以達成期望治療終點。如本文所用之「劑量」係指由人類每次服用之活性成份之總量。例如用於上述經口投與之所投與劑量可每日一次(QD)、每日兩次(BID)、每日三次、每日四次或每日四次以上投與。在一些實施例中，PI3K及/或BTK抑制劑可每日一次投與。在一些實施例中，PI3K及/或BTK抑制劑可每日兩次投與。在其他實施例中，PI3K及/或BTK抑制劑可每週一次投與。

在一種變化形式中，PI3K抑制劑(例如化合物A或其醫藥上可接受之鹽)係以50 mg之劑量每日兩次投與人類。在另一變化形式中，PI3K抑制劑(例如化合物A或其醫藥上可接受之鹽)係以100 mg之劑量

每日一次投與人類。

在另一變化形式中，BTK抑制劑(例如化合物B或其醫藥上可接受之鹽)係以介於40 mg與150 mg之間、或約20 mg、約40 mg或約75 mg之劑量每日兩次投與人類。在再一變化形式中，BTK抑制劑(例如化合物B或其醫藥上可接受之鹽)係以介於40 mg與80 mg之間之劑量每日一次投與人類。

舉例而言，在某些變化形式中，PI3K抑制劑(例如化合物A或其醫藥上可接受之鹽)係以約50 mg之劑量每日兩次投與人類；且BTK抑制劑(例如化合物B或其醫藥上可接受之鹽)係以介於20 mg與150 mg之間、或約20 mg、或約40 mg、或約80 mg、或約150 mg之劑量每日一次投與人類。在其他變化形式中，PI3K抑制劑(例如化合物A或其醫藥上可接受之鹽)係以約50 mg之劑量每日兩次投與人類；且BTK抑制劑(例如化合物B或其醫藥上可接受之鹽)係以介於20 mg與75 mg之間、或約20 mg、或約40 mg、或約75 mg之劑量每日兩次投與人類。

在某些其他變化形式中，PI3K抑制劑(例如化合物A或其醫藥上可接受之鹽)係以約100 mg之劑量每日兩次投與人類；且BTK抑制劑(例如化合物B或其醫藥上可接受之鹽)係以介於20 mg與150 mg之間、或約20 mg、或約40 mg、或約80 mg、或約150 mg之劑量每日一次投與人類。在其他變化形式中，PI3K抑制劑(例如化合物A或其醫藥上可接受之鹽)係以約100 mg之劑量每日兩次投與人類；且BTK抑制劑(例如化合物B或其醫藥上可接受之鹽)係以介於20 mg與75 mg之間、或約20 mg、或約40 mg、或約75 mg之劑量每日兩次投與人類。

在某些變化形式中，PI3K抑制劑係在投用BTK抑制劑之前投用。舉例而言，在某一變化形式中，PI3K抑制劑係以50 mg至150 mg每日兩次投用指定時間段，之後與BTK抑制劑共投與。在某些變化形式中，PI3K抑制劑在與BTK抑制劑共投與之前投用高達約12週之時

段。在某些變化形式中，PI3K抑制劑在與BTK抑制劑共投與之前投用約1至12週、4至12週、6至12週、8至12週、10至12週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週或12週之時段。在某一變化形式中，PI3K抑制劑在與BTK抑制劑共投與之前投用約4至12週或約6至12週之時段。在某些變化形式中，PI3K抑制劑係以50 mg至150 mg每日兩次投用指定時間段，之後與BTK抑制劑共投與，其中BTK抑制劑係以如下劑量投與：介於40 mg與1200 mg之間、介於40 mg與800 mg之間、介於40 mg與600 mg之間、介於40 mg與400 mg之間、約40 mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg或約800 mg。

在某些變化形式中，BTK抑制劑係在投用PI3K抑制劑之前投用。舉例而言，在某一變化形式中，BTK抑制劑係以介於40 mg與1200 mg之間、介於40 mg與800 mg之間、介於40 mg與600 mg之間、介於40 mg與400 mg之間、約40 mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg或約800 mg每日或每週一次投用指定時間段，之後與PI3K抑制劑共投與。在某些變化形式中，BTK抑制劑在與PI3K抑制劑共投與之前投用高達約12週之時段。在某些變化形式中，BTK抑制劑在與PI3K抑制劑共投與之前投用約1至12週、4至12週、6至12週、8至12週、10至12週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週或12週之時段。在某一變化形式中，BTK抑制劑在與PI3K抑制劑共投與之前投用約4至12週或約6至12週之時段。在某些變化形式中，BTK抑制劑係以介於40 mg與1200 mg之間、介於40 mg與800 mg之間、介於40 mg與600 mg之間、介於40 mg與400 mg之間、約40 mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg或約800 mg每日或每週一次投用指定時間段，之後與PI3K抑制劑共投與，其中

PI3K抑制劑係自50 mg至150 mg每日兩次投用。

在一些變化形式中，與單一藥劑投與之劑量相比，與化合物B或其醫藥上可接受之鹽組合之化合物(例如化合物A或其醫藥上可接受之鹽)中之每一者之治療有效量降低。

在一些態樣中，PI3K抑制劑(例如化合物A)及BTK抑制劑(例如化合物B)之組合投與容許投與降低劑量之每一藥物，由此限制每一藥物之毒性。在一些實例中，與單一藥劑投與相比，組合容許降低劑量之投與。舉例而言，PI3K抑制劑(例如化合物A)及BTK抑制劑(例如化合物B)係以介於1 mg與2000 mg之間、介於5 mg與2000 mg之間、介於10 mg與2000 mg之間、介於20 mg與2000 mg之間、介於30 mg與2000 mg之間、介於40 mg與2000 mg之間、介於40 mg與1200 mg之間、介於40 mg與800 mg之間、介於40 mg與600 mg之間、介於40 mg與400 mg之間、例如約1 mg、約2 mg、約3 mg、約4 mg、約5 mg、約10 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg或約800 mg每日或每週一次投用指定時間段。在本文提供之一些態樣中，與單一療法之每一PI3K抑制劑或BTK抑制劑相比，組合療法之PI3K抑制劑(例如艾代拉裡斯)及BTK抑制劑(例如化合物B)中之每一者可以降低劑量投與。

投與

PI3K抑制劑(例如化合物A或其醫藥上可接受之鹽)及BTK抑制劑(例如化合物B或其醫藥上可接受之鹽)可使用業內已知之任何適宜方法投與。舉例而言，化合物可經頰、經眼、經口、滲透、非經腸(肌內、腹膜內、胸骨內、靜脈內、皮下)、經直腸、局部、經皮或經陰道投與。在一種變化形式中，PI3K抑制劑及BTK抑制劑各自經口投與。

此外，在某些變化形式中，PI3K抑制劑(例如化合物A或其醫藥

上可接受之鹽)可在本文所述BTK抑制劑(例如化合物B或其醫藥上可接受之鹽)之前、之後或同時投與。此外，在一些變化形式中，BTK抑制劑(例如化合物B或其醫藥上可接受之鹽)可在本文所述PI3K抑制劑(例如化合物A或其醫藥上可接受之鹽)之前、之後或同時投與。

醫藥組合物

PI3K及BTK抑制劑可以醫藥組合物形式投與。舉例而言，在一些變化形式中，本文所述PI3K抑制劑可存於包含PI3K抑制劑及至少一種醫藥上可接受之媒劑之醫藥組合物中。在一些變化形式中，本文所述BTK抑制劑可存於包含BTK抑制劑及至少一種醫藥上可接受之媒劑之醫藥組合物中。醫藥上可接受之媒劑可包括醫藥上可接受之載劑、佐劑及/或賦形劑，且其他成份可視為醫藥上可接受，只要其與調配物之其他成份相容且對其接受者無害即可。

因此，本揭示內容提供醫藥組合物，其含有如本文所述PI3K及BTK抑制劑及一或多種醫藥上可接受之媒劑，例如賦形劑、載劑(包括惰性固體稀釋劑及填充劑)、稀釋劑(包括無菌水溶液及各種有機溶劑)、滲透促進劑、增溶劑及佐劑。醫藥組合物可單獨或與其他治療劑組合投與。該等組合物係以醫藥技術內熟知之方式製備(例如，參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA, 第17版(1985)；及 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第3版(G.S. Banker及C.T. Rhodes編輯)。

醫藥組合物可以單一或多個劑量藉由具有類似效用之藥劑之可接受投與模式中之任一者(包括經直腸、經頰、鼻內及經皮途徑、藉由動脈內注射、靜脈內、腹膜內、非經腸、肌內、皮下、經口、局部、以吸入劑形式、或經由經浸漬或塗佈裝置(例如支架)或(例如)插入動脈之圓柱形聚合物)來投與。在某一實施例中，醫藥組合物係以單一或多個劑量經口投與。

在一些實施例中，本文所述醫藥組合物調配於單位劑型中。術語「單位劑型」係指適於作為單位劑量供人類個體使用之物理離散單位，每一單位含有經計算以產生期望治療效果之預定量的活性物質以及適宜醫藥賦形劑。在一些變化形式中，本文所述醫藥組合物呈錠劑、膠囊或安瓿之形式。

在某些實施例中，本文所述PI3K抑制劑(例如化合物A或其醫藥上可接受之鹽)調配為錠劑。在某些實施例中，本文所述BTK抑制劑(例如化合物B或其醫藥上可接受之鹽)亦調配為錠劑。在一些變化形式中，化合物A或其醫藥上可接受之鹽及化合物B或其醫藥上可接受之鹽調配為單獨錠劑。在其他變化形式中，化合物A或其醫藥上可接受之鹽及化合物B或其醫藥上可接受之鹽調配為單一錠劑。

額外治療劑

在本發明中，在一些態樣中，本文所述組合(例如，PI3K抑制劑及BTK抑制劑之組合)可使用或與化學治療劑、免疫治療劑、放射性治療劑、抗瘤劑、抗癌劑、抗增殖劑、抗纖維變性劑、抗血管生成劑、治療性抗體或其任一組合組合。

化學治療劑可藉由其作用機制分成以下群組(例如)：抗代謝物/抗癌劑(諸如嘧啶類似物(氟尿苷(floxuridine)、卡培他濱(capecitabine)及阿糖胞苷(cytarabine))；嘌呤類似物、葉酸拮抗劑及相關抑制劑、抗增殖/抗有絲分裂劑，包括天然產物(諸如長春花生物鹼(vinca alkaloid) (長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine))及微管(諸如紫杉烷(taxane) (太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel))、長春鹼、諾考達唑(nocodazole)、埃博黴素(epothilone)及溫諾平(navelbine)、表鬼白毒素(epidipodophyllotoxin) (依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide))；DNA損害劑(放線菌素(actinomycin)、安吡啶(amsacrine)、白消安(busulfan)、卡鉑

(carboplatin)、氮芥苯丁酸、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺、癌得星(Cytoxan)、放線菌素、道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星、泛艾黴素(epirubicin)、異環磷醯胺(iphosphamide)、美法侖(melphalan)、墨羅他敏(merchlorehtamine)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、亞硝基脲(nitrosourea)、丙卡巴肼(procarbazine)、紫杉醇(taxol)、剋癌易(taxotere)、替尼泊苷、依託泊苷、三乙烯硫代磷醯胺)；抗生素(諸如放線菌素(放線菌素D)、道諾黴素、多柔比星(阿德里黴素(adriamycin))、伊達比星(idarubicin)、蒽環、米托蒽醌、博來黴素(bleomycin)、普卡黴素(plicamycin)(光輝黴素(mithramycin))及絲裂黴素；酶(L-天冬醯胺酶，其可系統性代謝L-天冬醯胺並使細胞失去合成其自身天冬醯胺之能力)；抗血小板劑；抗增殖/抗有絲分裂烷基化劑，例如氮芥環磷醯胺及類似物、美法侖、氮芥苯丁酸)、及(六甲基三聚氰胺及噻替派(thiotepa))、烷基亞硝基脲(BCNU)及類似物、鏈脲黴素(streptozocin)、三氮烯-達卡巴嗪(trazenes-dacarbazine)(DTIC)；抗增殖/抗有絲分裂抗代謝物，諸如葉酸類似物(胺甲喋呤(methotrexate))；鉑配位錯合物(順鉑、奧羅鉑(oxiloplatinim)、卡鉑)、丙卡巴肼、羥基脲、米托坦(mitotane)、胺魯米特(aminoglutethimide)；激素、激素類似物(雌激素、他莫昔芬(tamoxifen)、戈舍瑞林(goserelin)、比卡魯胺(bicalutamide)、尼魯米特(nilutamide))及芳香酶抑制劑(來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole))；抗凝劑(肝素、合成肝素鹽及凝血酶之其他抑制劑)；纖維蛋白溶解劑(諸如組織纖維蛋白溶酶原活化劑、鏈激酶(streptokinase)及尿激酶(urokinase))、阿斯匹林(aspirin)、雙嘧達莫(dipyridamole)、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel)；抗遷移劑；抗分泌劑(佈雷菲德菌素(breveldin))；免疫抑制劑他克莫司(tacrolimus)西羅莫司(sirolimus)硫唑嘌呤(azathioprine)、麥考酚酯

(mycophenolate)；化合物(TNP-470，金雀異黃酮(genistein))及生長因子抑制劑(血管內皮生長因子抑制劑、纖維母細胞生長因子抑制劑)；血管收縮肽受體阻斷劑、一氧化氮供體；反義寡核苷酸；抗體(曲妥珠單抗、利妥昔單抗)；細胞週期抑制劑及分化誘導劑(維甲酸(tretinoin))；抑制劑、拓撲異構酶抑制劑(多柔比星(阿德里黴素)、道諾黴素、放線菌素、恩尼泊昔(eniposide)、泛艾黴素、依託泊昔、伊達比星、伊立替康(irinotecan)及米托蒽醌、托泊替康(topotecan)、伊立替康)、皮質類固醇(可體松(cortisone)、地塞米松(dexamethasone)、氫化可體松(hydrocortisone)、甲基普賴蘇濃(methylprednisolone)、普賴松及普賴蘇濃(prednisolone))；生長因子信號轉導激酶抑制劑；功能障礙誘導劑、毒素，例如霍亂(Cholera)毒素、蓖麻毒蛋白、假單胞菌屬(Pseudomonas)外毒素、百日咳博德特菌(Bordetella pertussis)腺苷酸環化酶毒素、或白喉(diphtheria)毒素，及半胱天冬酶活化劑；及染色質。

本文所用術語「化學治療劑」或「化學治療性」(或在經化學治療劑治療之情形下「化學療法」)意指涵蓋可用於治療癌症之任何非蛋白質性(即非肽性)化學化合物。化學治療劑之實例包括烷基化劑，例如噻替派及環磷醯胺(CYTOXAN[®])；磺酸烷基酯，例如白消安、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮雜環丙烷，例如苯并多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替派(meturedopa)及烏瑞替派(uredopa)；伸乙亞胺及甲基蜜胺，包括六甲蜜胺(alfretamine)、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基蜜胺；番荔枝內酯(acetogenin) (尤其係布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(camptothecin) (包括合成類似物托泊替康)；苔蘚蟲素(bryostatin)；卡利抑制素(callystatin)；CC-1065 (包括其合成類似物阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新

(bizelesin)；念珠藻素(cryptophycin) (尤其係念珠藻素1及念珠藻素8)；多拉斯他汀(dolastatin)；多卡米星(duocarmycin) (包括合成類似物 KW-2189 及 CBI-TMI)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑制素(spongistatin)；氮芥，例如氮芥苯丁酸、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺、甲基二氯乙基胺(mechlorethamine)、甲基二氯乙基胺氧化物鹽酸鹽、美法侖、新氮芥(novembichin)、苯乙酸氮芥膽甾醇酯(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)；曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；硝基脲，例如卡莫司汀、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(foremustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，例如烯二炔抗生素(例如，卡奇黴素(calicheamicin)，尤其係卡奇黴素 γ 1I及卡奇黴素 ϕ 1I (例如，參見 Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994)；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素 A；雙膦酸鹽，例如氯屈膦酸鹽(clodronate)；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新製癌菌素髮色團(neocarzinostatin chromophore)及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素、安麩黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸、博萊黴素、c放線菌素、卡拉黴素(carabycin)、洋紅黴素(carrinomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、放線菌素、道諾黴素、地托比星(detorubicin)、6-重氨基-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星(阿德力黴素.TM.) (包括嗎啉基-多柔比星、氰基嗎啉基-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星及去氧多柔比星)、泛艾黴素、依索比星(esorubicin)、伊達比星、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(例如絲裂黴素 C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非

黴素 (potfiromycin) 、 嘌呤黴素 (puromycin) 、 三鐵阿黴素 (quelamycin) 、 羅多比星 (rodorubicin) 、 鏈黑黴素 (streptonigrin) 、 鏈脲黴素 、 殺結核菌素 (tubercidin) 、 烏苯美司 (ubenimex) 、 淨司他汀 (zinostatin) 、 佐柔比星 (zorubicin) ； 抗代謝物 ， 例如胺甲喋呤及 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil) (5-FU) ； 葉酸類似物 ， 例如二甲葉酸 (denopterin) 、 胺甲喋呤 、 蝶羅呤 (pteropterin) 、 三甲曲沙 (trimetrexate) ； 嘌呤類似物 ， 例如氟達拉濱 (fludarabine) 、 6-巯基嘌呤 、 硫咪嘌呤 (thiamiprine) 、 硫鳥嘌呤 ； 嘧啶類似物 ， 例如安西他濱 (ancitabine) 、 阿紮胞苷 (azacitidine) 、 6-氮雜尿苷 (6-azauridine) 、 卡莫氟 (carmofur) 、 阿糖胞苷 、 二去氧尿苷 、 去氧氟尿苷 (doxifluridine) 、 依諾他濱 (enocitabine) 、 氟尿苷 (floxuridine) ； 雄激素 ， 例如卡普甾酮 (calusterone) 、 丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate) 、 環硫雄醇 (epitiostanol) 、 美雄烷 (mepitiostane) 、 甾內酯 (testolactone) ； 抗腎上腺素 ， 例如胺魯米特 、 米托坦 、 曲洛司坦 (trilostane) ； 葉酸補充劑 ， 例如亞葉酸 ； 醋葡醛內酯 (aceglatone) ； 醛磷醯胺醣苷 (aldophosphamide glycoside) ； 胺基乙醯丙酸 (aminolevulinic acid) ； 恩尿嘧啶 (eniluracil) ； 安吡啶 ； 黑斯特氮芥 (hestrabucil) ； 比生群 (bisantrene) ； 依達曲沙 (edatrexate) ； 地磷醯胺 (defosfamine) ； 秋水仙胺 (demecolcine) ； 地吡醯 (diaziquone) ； 依氟鳥胺酸 (elformthine) ； 依利醋鉍 (elliptinium acetate) ； 埃博黴素 ； 依託格魯 (etoglucid) ； 硝酸鎂 ； 羥基脲 ； 香菇多醣 (lentinan) ； 甲醯四氫葉酸 (leucovorin) ； 氯尼達明 (lonidamine) ； 類美登素 (maytansinoid) ， 例如美登素 (maytansine) 及安絲菌素 (ansamitocin) ； 米托胍脲 (mitoguazone) ； 米托蔥醯 ； 莫哌達醇 (mopidamol) ； 硝胺丙吡啶 (nitracrine) ； 噴司他汀 ； 蛋胺氮芥 (phenamet) ； 吡柔比星 (pirarubicin) ； 洛索蔥醯 (losoxantrone) ； 氟嘧啶 ； 亞葉酸 ； 鬼臼酸 ； 2-乙基醯肼 ； 丙卡巴肼 ； PSK ； 雷佐生

(razoxane) ; 利索新 (rhizoxin) ; 西左非蘭 (sizofiran) ; 鍺螺胺 (spirogermanium) ; 替奴佐酸 (tenuazonic acid) ; 三亞胺醌 (triaziquone) ; 2,2',2''-三氯三乙胺 ; 新月毒素 (trichothecene) (尤其係 T-2毒素、疣孢菌素 A (verracurin A)、桿孢菌素 A (roridin A) 及蛇形菌素 (anguidine)) ; 烏拉坦 (urethane) ; 長春地辛 (vindesine) ; 達卡巴嗪 ; 甘露莫司汀 (mannomustine) ; 二溴甘露醇 (mitobronitol) ; 二溴衛矛醇 (mitolactol) ; 哌泊溴烷 (pipobroman) ; 加賽特辛 (gacytosine) ; 阿糖胞苷 (arabinoside) (「Ara-C」) ; 環磷醯胺 ; 噻替派 ; 類紫杉醇 (taxoid), 例如太平洋紫杉醇 (TAXOL[®], Bristol Meyers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) 及多西他賽 (TAXOTERE[®], Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France) ; 氮芥苯丁酸 ; 吉西他濱 (gemcitabine) (Gemzar[®]) ; 6-硫鳥嘌呤 ; 巯基嘌呤 ; 胺甲喋呤 ; 鉑類似物, 例如順鉑及卡鉑 ; 長春鹼 ; 鉑 ; 依託泊苷 (VP-16) ; 異環磷醯胺 ; 米托蒽醌 ; 長春新鹼 ; 長春瑞濱 (vinorelbine) (Navelbine[®]) ; 能滅瘤 (novantrone) ; 替尼泊苷 ; 依達曲沙 ; 道諾黴素 ; 胺基蝶呤 (aminopterin) ; 截瘤達 (xeoloda) ; 伊班膦酸鹽 (ibandronate) ; CPT-11 ; 拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000 ; 二氟甲基鳥胺酸 (DMFO) ; 類視色素, 例如視黃酸 ; 卡培他濱 ; FOLFIRI (氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸及伊立替康) ; 及上述藥劑中任一者之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物。

「化學治療劑」之定義中亦包括用於調節或抑制激素對腫瘤之作用之抗激素劑, 例如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑 (SERM), 包括(例如)他莫昔芬 (tamoxifen) (包括 NolvadexTM)、雷洛昔芬 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬 (trioxifene)、可莫昔芬 (keoxifene)、LY117018、奧那司酮 (onapristone) 及托瑞米芬 (toremifene) (Fareston[®]) ; 酶芳香酶之抑制劑, 其調節腎上腺中之雌激素產生, 例如 4(5)-咪唑、胺魯米特、乙酸甲地孕酮

(megestrol acetate) (Megace[®])、依西美坦 (exemestane)、福美坦 (formestane)、法曲唑 (fadrozole)、伏氯唑 (vorozole) (Rivisor[®])、來曲唑 (letrozole) (Femara[®])及阿那曲唑 (anastrozole) (Arimidex[®])；及抗雄激素，例如氟他胺 (flutamide)、尼魯米特 (nilutamide)、比卡魯胺 (bicalutamide)、柳培林 (leuprohde)及戈舍瑞林 (goserelin)；及上述藥劑中任一者之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物。

抗血管生成劑包括(但不限於)類視色素酸及其衍生物、2-甲氧基雌二醇、ANGIOSTATIN[®]、ENDOSTATIN[®]、舒拉明 (suramin)、角鯊胺 (squalamine)、金屬蛋白酶-1之組織抑制劑、金屬蛋白酶-2之組織抑制劑、纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑-1、纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑-2、軟骨源抑制劑、太平洋紫杉醇 (nab-太平洋紫杉醇)、血小板因子4、硫酸魚精蛋白 (鮭精蛋白)、硫酸化幾丁質衍生物(自雪花蟹外殼製備)、硫酸化多醣肽聚醣複合物 (sp-pg)、星狀孢菌素、基質代謝調節劑，包括例如脯胺酸類似物((1-氮雜環丁烷-2-甲酸(LACA)、順羥基脯胺酸、d,I-3,4-脫氫脯胺酸、硫脯胺酸、.α.-二吡啶基、β-胺基丙脞富馬酸鹽、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3h)-噁唑酮；胺甲喋呤、米托蒽醌、肝素、干擾素、2巨球蛋白-血清、chimp-3、糜蛋白酶抑制素、β-環糊精十四硫酸鹽、依匹黴素 (eponemycin)；煙麴黴素 (fumagillin)、硫代蘋果酸金鈉、d-青黴胺 (CDPT)、β-1-抗膠原酶-血清、α-2-抗纖維蛋白溶酶、比生群、氯苯紮利二鈉 (lobenzarit disodium)、n-2-羧基苯基-4-氯鄰胺基苯甲酸二鈉或「CCA」、沙利竇邁 (thalidomide)；血管生成抑制類固醇、羧基胺基咪唑 (cargboxynaminolmidazole)；金屬蛋白酶抑制劑，例如BB94。其他抗血管生成劑包括抗體、較佳抵抗該等血管生成生長因子之單株抗體：β-FGF、α-FGF、FGF-5、VEGF同種型、VEGF-C、HGF/SF及Ang-1/Ang-2。參見Ferrara N.及Alitalo, K. 「Clinical application of angiogenic growth factors and their

inhibitors」 (1999) *Nature Medicine* 5:1359-1364。

抗纖維變性劑包括(但不限於)諸如 β -胺基丙腈(BAPN)等化合物、以及於1990年10月23日頒予Palfreyman等人之標題為「Inhibitors of lysyl oxidase」且係關於離胺醯氧化酶之抑制劑及其在治療與膠原之異常沈積相關之疾病及病況中的用途的美國專利第4,965,288號中所揭示的化合物；於1991年3月5日頒予Kagan等人之標題為「Anti-fibrotic agents and methods for inhibiting the activity of lysyl oxidase in situ using adjacently positioned diamine analogue substrate」且係關於抑制LOX用於治療各種病理纖維變性狀態之化合物的美國專利第4,997,854號中所揭示的化合物，該等案件以引用方式併入本文中。其他實例性抑制劑闡述於以下中：於1990年7月24日頒予Palfreyman等人之標題為「Inhibitors of lysyl oxidase」且係關於諸如2-異丁基-3-氟-、氯-或溴-烯丙基胺等化合物之美國專利第4,943,593號；以及(例如)美國專利第5,021,456號；美國專利第5,5059,714號；美國專利第5,120,764號；美國專利第5,182,297號；美國專利第5,252,608號(係關於2-(1-萘基氧基甲基)-3-氟烯丙基胺)；及美國專利申請案第2004/0248871號，該等案件以引用方式併入本文中。實例性抗纖維變性劑亦包括與離胺醯氧化酶之活性位點之羰基反應之一級胺，且更具體而言在與羰基結合後產生藉由共振穩定之產物之彼等，例如以下一級胺：乙烯胺、肼、苯基肼及其衍生物、胺基脲、及尿素衍生物、胺基腈(例如 β -胺基丙腈(BAPN)或2-硝基乙胺)、不飽和或飽和鹵代胺(例如2-溴-乙胺、2-氯乙胺、2-三氟乙胺、3-溴丙基胺、對-鹵代苄基胺、硒高半胱胺酸內酯)。同樣，抗纖維變性劑係銅螯合劑，其穿透或不穿透細胞。實例性化合物包括間接抑制劑，例如阻斷藉由離胺醯氧化酶自離胺醯基及羥基離胺醯基殘基之氧化脫胺產生醛衍生物之化合物，例如硫醇胺，具體而言D-青黴胺或其類似物，例如2-胺基-5-巰基-5-甲基己

酸、D-2-胺基-3-甲基-3-((2-乙醯胺基乙基)二硫基)丁酸、對-2-胺基-3-甲基-3-((2-胺基乙基)二硫基)丁酸、4-((對-1-二甲基-2-胺基-2-羧基乙基)二硫基)丁烷硫酸鈉、2-乙醯胺基乙基-2-乙醯胺基乙烷硫酸醇硫酸鈉、4-巯基亞硫酸鈉三水合物。

免疫治療劑包括且不限於適於治療患者之治療性抗體；例如阿巴伏單抗(abagovomab)、阿德木單抗(adecatumumab)、阿福圖珠單抗(afutuzumab)、阿倫單抗(alemtuzumab)、阿托珠單抗(altumomab)、阿麥妥昔單抗(amatuximab)、麻安莫單抗(anatumomab)、阿西莫單抗(arcitumomab)、巴維昔單抗(bavituximab)、貝妥莫單抗(bectumomab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、比伐單抗(bivatuzumab)、蘭妥莫單抗布利莫單抗(blinatumomab)、貝倫妥單抗(brentuximab)、坎妥珠單抗(cantuzumab)、卡妥索單抗(catumaxomab)、西妥昔單抗(cetuximab)、西他珠單抗(citatumumab)、西妥木單抗(cixutumumab)、克立瓦妥珠單抗(clivatuzumab)、可那木單抗(conatumumab)、達雷木單抗(daratumumab)、卓齊妥單抗(droxitumab)、度利戈妥單抗(duligotumab)、杜昔妥單抗(dusigitumab)、地莫單抗(detumomab)、達西珠單抗(dacetuzumab)、達洛珠單抗(dalotuzumab)、依美昔單抗(ecromeximab)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、恩司昔單抗(ensituximab)、厄馬索單抗(ertumaxomab)、埃達珠單抗(etaracizumab)、法勒珠單抗(farietuzumab)、芬克拉妥珠單抗(ficlatuzumab)、芬妥木單抗(figitumumab)、弗蘭托單抗(flanvotumab)、弗妥昔單抗(futuximab)、蓋尼塔單抗(ganitumab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、吉瑞妥昔單抗(girentuximab)、格萊木單抗(glembatumumab)、替伊莫單抗(ibritumomab)、伊戈伏單抗(igovomab)、英加妥珠單抗(imgatuzumab)、英達妥昔單抗(indatuximab)、伊珠單抗(inotuzumab)、英妥木單抗(intetumumab)、

伊匹單抗 (ipilimumab)、伊妥木單抗 (iratumumab)、拉貝珠單抗 (labetuzumab)、來沙木單抗 (lexatumumab)、林妥珠單抗 (lintuzumab)、洛伏珠單抗 (lorvotuzumab)、魯卡木單抗 (lucatumumab)、馬帕木單抗 (mapatumumab)、馬妥珠單抗 (matuzumab)、米拉珠單抗 (milatuzumab)、明瑞莫單抗 (minretumomab)、米妥莫單抗 (mitumomab)、莫妥莫單抗 (moxetumomab)、納那妥單抗 (narnatumab)、那莫單抗 (naptumomab)、奈昔木單抗 (necitumumab)、尼妥珠單抗 (nimotuzumab)、若莫單抗 (nofetumomab)、奧卡妥珠單抗 (ocaratuzumab)、奧法木單抗 (ofatumumab)、奧拉妥單抗 (olaratumab)、昂妥珠單抗 (onartuzumab)、莫奧珠單抗 (oportuzumab)、奧戈伏單抗 (oregovomab)、帕尼單抗 (panitumumab)、帕圖珠單抗 (parsatuzumab)、帕圖單抗 (patritumab)、帕圖莫單抗 (pemtumomab)、帕妥珠單抗 (pertuzumab)、平妥單抗 (pintumomab)、普托木單抗 (pritumumab)、拉妥木單抗 (racotumomab)、拉圖單抗 (radretumab)、利妥木單抗 (rilatumumab)、利妥昔單抗 (rituximab)、羅妥木單抗 (robatumumab)、沙妥莫單抗 (satumomab)、西羅珠單抗 (sibrotuzumab)、司妥昔單抗 (siltuximab)、司妥佐單抗 (simtuzumab)、索利圖單抗 (solitomab)、他妥珠單抗 (tacatumumab)、他妥莫單抗 (taplitumomab)、替妥莫單抗 (tenatumomab)、替普莫單抗 (teprotumumab)、替加珠單抗 (tigatumumab)、托西莫單抗 (tositumomab)、曲妥珠單抗 (trastuzumab)、托卡珠單抗 (tucotuzumab)、烏妥昔單抗 (ublituximab)、維妥珠單抗 (veltuzumab)、沃妥珠單抗 (vorsetuzumab)、沃圖莫單抗 (votumumab)、紮魯木單抗 (zalutumumab)、CC49及3F8。例示治療性抗體可進一步經放射性同位素粒子(例如銻In 111、鈷Y 90、碘I-131)標記或與其組合。

在某些實施例中，其他治療劑(例如，進一步與如本文所述PI3K抑制劑及BTK抑制劑組合投與)係氮芥烷基化劑。氮芥烷基化劑之非限制性實例包括氮芥苯丁酸。

適於治療淋巴瘤或白血病之一些化學療法藥劑包括阿地介白素(aldesleukin)、阿伏昔地(alvocidib)、抗瘤酮AS2-1(antineoplaston AS2-1)、抗瘤酮A10、抗胸腺細胞球蛋白、阿米福汀三水合物(amifostine trihydrate)、胺基喜樹鹼、三氧化砷、 β 阿立辛(beta alethine)、Bcl-2家族蛋白質抑制劑ABT-263、ABT-199、ABT-737、BMS-345541、硼替佐米(bortezomib) (Velcade[®])、苔蘚蟲素-1(bryostatin 1)、白消安、卡鉑、坎帕斯-1H、CC-5103、卡莫司汀、乙酸卡泊芬淨(caspofungin acetate)、氯法拉濱(clofarabine)、順鉑、克拉屈濱(Leustarin)、氮芥苯丁酸(瘤克寧(Leukeran))、薑黃素(Curcumin)、環孢素(cyclosporine)、環磷醯胺(賽樂星(Cyloxan)、恩得星(Endoxan)、恩得卡納(Endoxana)、癌得散(Cyclostin))、阿糖胞苷、地尼白介素2 (denileukin diftitox)、地塞米松、DT PACE、多西他賽、多拉斯他汀10 (dolastatin 10)、多柔比星(Adriamycin[®]，阿黴素(Adriblastine))、鹽酸多柔比星、恩紮妥林(enzastaurin)、阿法依伯汀(epoetin alfa)、依託泊苷、依維莫司(Everolimus) (RAD001)、芬維A銻(fenretinide)、非格司亭(filgrastim)、美法侖、美司納(mesna)、夫拉平度(Flavopiridol)、氟達拉濱(福達樂(Fludara))、格爾德黴素(Geldanamycin) (17-AAG)、異環磷醯胺、鹽酸伊立替康、伊沙匹隆(ixabepilone)、雷利竇邁(Lenalidomide) (Revlimid[®]，CC-5013)、淋巴因子活化殺傷細胞、美法侖、胺甲喋呤、鹽酸米托蒽醌、莫特沙芬釷(motexafin gadolinium)、嗎替麥考酚酯(mycophenolate mofetil)、奈拉濱(nelarabine)、奧利默森(oblimersen) (Genasense) 奧巴克拉(Obatoclax) (GX15-070)、奧利默森、乙酸奧曲肽(octreotide acetate)、

ω -3脂肪酸、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇、PD0332991、聚乙二醇化脂質體鹽酸多柔比星、聚乙二醇非格司亭、噴司他汀(尼噴提(Nipent))、哌立福辛(perifosine)、普賴蘇濃、普賴松、R-羅可韋汀(R-roscovitine) (Selicilib, CYC202)、重組體干擾素 α 、重組體介白素-12、重組體介白素-11、重組體flt3配體、重組體人類促血小板生成素、利妥昔單抗、沙格司亭(sargramostim)、檸檬酸西地那非(sildenafil citrate)、斯伐他汀(simvastatin)、西羅莫司、苯乙炔氫、他克莫司、坦螺旋黴素(tanespimycin)、替西羅莫司(Temsirolimus) (CCI-779)、沙利竇邁、治療性同種異體淋巴球、噻替派、替吡法尼(tipifarnib)、Velcade[®] (硼替佐米或PS-341)、長春新鹼(安可平(Oncovin))、硫酸長春新鹼、二酒石酸長春瑞濱、伏立諾他(Vorinostat) (SAHA)、伏立諾他、及FR (氟達拉濱、利妥昔單抗)、CHOP (環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、普賴松)、CVP (環磷醯胺、長春新鹼及普賴松)、FCM (氟達拉濱、環磷醯胺、米托蒽醌)、FCR (氟達拉濱、環磷醯胺、利妥昔單抗)、hyperCVAD (超分割環磷醯胺、長春新鹼、多柔比星、地塞米松、胺甲喋呤、阿糖胞苷)、ICE (異環磷醯胺、卡鉑及依託泊苷)、MCP (米托蒽醌、氮芥苯丁酸及普賴蘇濃)、R-CHOP (利妥昔單抗加上CHOP)、R-CVP (利妥昔單抗加上CVP)、R-FCM (利妥昔單抗加上FCM)、R-ICE (利妥昔單抗-ICE)及R-MCP (R-MCP)。

治療對艾代拉裡斯具有抗性之個體之方法

在某些態樣中，本文提供治療對艾代拉裡斯有抗性或正形成抗性之有其需要之人類之B細胞惡性腫瘤的方法，其包含向人類投與治療有效量之艾代拉裡斯及治療有效量之額外藥劑。在其他態樣中，本文提供治療有其需要之人類之B細胞惡性腫瘤以延遲或延長對艾代拉裡斯之抗性的方法，其包含向人類投與治療有效量之艾代拉裡斯及治

療有效量之額外藥劑。

在上述態樣之一些實施例中，B細胞惡性腫瘤係瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在一個實施例中，B細胞惡性腫瘤係經活化B細胞樣瀰漫性大B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)。在上述態樣及實施例之一些變化形式中，額外藥劑係MK-2206或GSK-2334470。熟習此項技術者應認識到，MK-2206係Akt抑制劑且GSK-2334470係PDK1抑制劑，其具有業內已知之結構。

在上述態樣之其他實施例中，B細胞惡性腫瘤係濾泡性淋巴瘤(FL)。在上述實施例之一些變化形式中，額外藥劑係BYL-719、達沙替尼或恩特替尼。熟習此項技術者應認識到，BYL-719係PI3K α 抑制劑；達沙替尼係Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑及Src家族酪胺酸激酶抑制劑；且恩特替尼係Syk抑制劑，其具有業內已知之結構。

製品及套組

包含如本文所述PI3K抑制劑之組合物(包括例如調配物及單位劑量)及包含如本文所述BTK抑制劑之組合物可製備並放置於適當容器中，並標記用於治療指示病況。因此，亦提供製品，例如包含如本文所述PI3K抑制劑之單位劑型及BTK抑制劑之單位劑型之容器及含有化合物之使用說明之標籤。在一些實施例中，製品係包含以下之容器：
(i)如本文所述PI3K抑制劑之單位劑型及一或多種醫藥上可接受之載劑、佐劑或賦形劑；及(ii)如本文所述BTK抑制劑之單位劑型及一或多種醫藥上可接受之載劑、佐劑或賦形劑。在一個實施例中，PI3K抑制劑及BTK抑制劑二者之單位劑型係錠劑。

在其他態樣中，亦提供製品，例如包含艾代拉裡斯之單位劑型及MK-2206、GSK-2334470、BYL-719、達沙替尼或恩特替尼之單位劑型之容器及含有化合物之使用說明之標籤。在一些實施例中，製品係包含以下之容器：
(i)艾代拉裡斯之單位劑型及一或多種醫藥上可接

受之載劑、佐劑或賦形劑；及(ii) MK-2206、GSK-2334470、BYL-719、達沙替尼或恩特替尼之單位劑型及一或多種醫藥上可接受之載劑、佐劑或賦形劑。

亦涵蓋套組。舉例而言，套組可包含(i) 如本文所述PI3K抑制劑及(ii) 如本文所述BTK抑制劑之單位劑型、以及含有組合物用於治療醫學病況之使用說明之包裝插頁。在一些實施例中，套組包含(i)如本文所述PI3K抑制劑之單位劑型及一或多種醫藥上可接受之載劑、佐劑或賦形劑；及(ii)如本文所述BTK抑制劑之單位劑型及一或多種醫藥上可接受之載劑、佐劑或賦形劑。在一個實施例中，PI3K抑制劑及BTK抑制劑二者之單位劑型係錠劑。

在其他態樣中，提供包含以下之套組：(i) 艾代拉裡斯及(ii) MK-2206、GSK-2334470、BYL-719、達沙替尼或恩特替尼之單位劑型、以及含有組合物用於治療醫學病況之使用說明之包裝插頁。在一些實施例中，套組包含(i)艾代拉裡斯之單位劑型及一或多種醫藥上可接受之載劑、佐劑或賦形劑；及(ii) MK-2206、GSK-2334470、BYL-719、達沙替尼或恩特替尼之單位劑型及一或多種醫藥上可接受之載劑、佐劑或賦形劑。

套組中之使用說明可用於治療如本文進一步闡述之B細胞惡性腫瘤。

實例

提供以下實例以進一步有助於理解申請案中揭示之實施例，且預料彼等熟習實例所屬領域技術者熟知之習用方法的理解。下文闡述之特定材料及條件意欲例示本文揭示之實施例之特定態樣且不應理解為限制其合理範疇。

實例1A：DLBCL細胞系中之生長抑制分析

此實例係評估艾代拉裡斯與化合物B之組合在三個DLBCL細胞系

中之抗增殖活性。

材料及方法

細胞系及培養條件：以活體外生長抑制分析法，在三個ABC-DLBCL細胞系(OCI-LY10、Ri-1及TMD-8)及1個GCB-DLBCL細胞系(Pfeiffer)中評估艾代拉裡斯(稱作化合物A)與6-胺基-9-[(3R)-1-(2-丁氧基)-3-吡咯啶基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮之單鹽酸鹽(實例中稱作化合物B)之組合。其他DLBCL細胞系(包括NU-DUL-1、SU-DUL-8、SU-DHL-2、OCI-Ly3及U-2932)亦以艾代拉裡斯、化合物B及依魯替尼處理之生長抑制分析法加以測試。

細胞系係自美國模式培養物保藏所(American Type Culture Collection, ATCC)、Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ)、University Health Network (Toronto, CA)或the Tokyo Medical and Dental Institute獲得。該等細胞係根據所提供說明書加以培養。完全培養基係如下製備：RPMI基礎培養基(Gibco目錄號22400-089)，補充有20%熱失活胎牛血清(Gibco目錄號16140-063)及100 U/L青黴素-鏈黴素(Gibco目錄號15140-148)。該等細胞係於37°C /5% CO₂下培育。參見下表A。

遺傳突變剖析：使用FoundationOne® Heme分析法(Foundation Medicine)測定所用細胞系中常見信號傳導路徑中之組份之突變。

表A. 所用DLBCL細胞系之概述

細胞系名稱	淋巴瘤亞型	來源	生長培養基
TMD-8	ABC-DLBCL	Tokyo Medical and Dental	RPMI + 20% FBS
OCI-LY10	ABC-DLBCL	University Health Network Toronto, Canada	RPMI + 20% FBS
Ri-1	ABC-DLBCL	DSMZ	RPMI + 20% FBS
Pfeiffer	GCB-DLBCL	ATCC	RPMI + 20% FBS

細胞存活力分析：使用可定量細胞ATP含量之CellTiter-Glo™分析(Promega)評價藥劑在活體外之抗增殖活性。將測試化合物溶解於DMSO中以製備10 mM原液。以單一藥劑EC₅₀測定而言，將所有測試化合物在96孔板中用DMSO稀釋三倍，以使得在測試培養基中之0.1% DMSO溶液中達到10μM-0.51nM之最終劑量範圍。以藥物組合研究而言，化合物B係使用兩倍或三倍水平連續稀釋型式，且與使用兩倍、三倍或四倍垂直連續稀釋型式之艾代拉裡斯組合。所測試最高濃度會根據細胞系之EC₅₀變化，且最大濃度為10μM。測試培養基中之最終DMSO濃度係0.2%。所用每一組合重複四個板以生成足夠數據用於評估協同作用的分數。所有測試板皆含有一行的對照孔，代表0%抑制(DMSO)及100%抑制(2μM星狀孢菌素)。所有細胞系之分析生長培養基係補充有20% FBS及100 U/L青黴素-鏈黴素之RPMI。對於每一細胞系而言，最佳化接種密度是為超過96小時生長速率且其96孔板之每一孔係接種介於10,000 - 30,000個細胞。於37°C/5% CO₂下與藥劑一起培育4天後，遵循製造商之方案實施CellTiter-Glo™分析。使用Biotek Synergy光度計定量相對發光單位。

數據分析：若四天分析時段中 $Z' < 0.5$ 或細胞系之生長小於1次倍增，則排除來自平板之數據。Z'係使用下式計算： $Z' = [1 - ((3(\sigma_{\text{stau}} + \sigma_{\text{DMSO}})) / (|\mu_{\text{DMSO}} - \mu_{\text{stau}}|))]$ ，其中 σ_{stau} 及 σ_{DMSO} 分別係100%抑制星狀孢菌素及0%抑制DMSO對照孔之標準偏差。 μ_{DMSO} 及 μ_{stau} 分別係100%抑制星狀孢菌素及0%抑制DMSO對照孔之平均值。根據下式標準化原始Cell Titer Glo信號： $[(\text{原始值}) - (100\% \text{抑制星狀孢菌素對照})] / [(\text{DMSO對照值}) - (100\% \text{抑制星狀孢菌素對照})]$ 。

使用GraphPad Prism或劑量反應軟體藉由將數據擬合至四參數變量斜率模型測定EC₅₀。藉由使用「Find ECanything」變量斜率模型擬合數據並將F設定至10計算EC₉₀。取10μM抑制劑下之信號對應無抑制

劑對照之信號的比率測定出 $10\mu\text{M}$ 下之 E_{max} 。以組合研究而言，從在第二化合物之固定劑量下之一種化合物的 EC_{50} 之圖形求得每一檢品濃度下之 EC_{50} 。取單一藥劑之 EC_{50} 除以第二藥劑之最大劑量下之 EC_{50} 之比率計算出 EC_{50} 轉變。

使用MacSynergy II程式分析協同作用，該程式計算基於僅藉由每一藥物使用Bliss獨立性數學模型生成之值之藥物組合之理論加性值。Bliss獨立性模型假定每一藥物獨立地起作用。計算每一化合物之理論加性效應且隨後將其自實際效應減去。協同作用定義為大於預計效應，而拮抗作用定義為小於預計效應。在此實例中，將大於50之協同作用量視為顯著。藥物組合研究中測定之 EC_{50} 值代表一式四份中之單一實驗運行，且因此，可稍微不同於單一藥劑 EC_{50} 值。

細胞凋亡分析：亦量測兩個DLBCL細胞系OCI-Ly10及TMD-8中之艾代拉裡斯與化合物B之組合之細胞凋亡。將細胞以 0.2×10^6 個細胞/mL平鋪於補充有20% RPMI及1%青黴素及鏈黴素之RPMI 1640中。將細胞用化合物156 nM艾代拉裡斯、化合物B及其組合處理。對照係接受0.2%之DMSO。隨後在 37°C 下將細胞培育48小時。使用膜聯蛋白V/FITC套組量測細胞凋亡，並藉由流式細胞術分析。亦使用或膜聯蛋白V/7ADD套組(Beckman Coulter)量測細胞凋亡。藉由流式細胞術使用BD LSR II量測螢光且使用FACSDiva分析結果。

結果

化合物B經觀察可有效地抑制三個ABC-DLBCL細胞系(OCI-LY10、Ri-1及TMD-8)之生長($EC_{50} < 26$ nM)，該等細胞亦對艾代拉裡斯具有敏感性($EC_{50} < 210$ nM)。艾代拉裡斯與化合物B之組合顯示在ABC-DLBCL細胞系OCI-LY10及TMD-8中具有協同生長抑制作用，且會增加細胞凋亡高於利用單一藥劑所觀察之程度，如圖1A-1D及下表1-3中所示。其他結果示於圖1G中。

艾代拉裡斯、化合物B及依魯替尼會抑制OCI-LY10、Ri-1及TMD-8細胞系之生長。實驗中所用艾代拉裡斯濃度代表臨床相關範圍：103 nM及591 nM分別對應於臨床Cmin及Cmax。觀察與化合物B組合對TMD8及OCI-LY10中之細胞存活力的協同效應。在TMD8細胞系中，將6 nM、12 nM及25 nM化合物B添加至艾代拉裡斯會使EC₅₀值自254 nM分別轉變至108 nM、34 nM及24 nM，而OCI-LY10細胞系中，則會使EC₅₀值自122 nM分別轉變至24 nM、19 nM及13 nM。

常見信號傳導路徑組份之突變之分析顯示，OCI-LY10、Ri-1及TMD-8細胞系在PI3KCA、AKT1/AKT2、TP53或PTEN基因中沒有突變。另外，結果顯示，TMD-8及OCI-LY10含有CD79A/CD79B及MYD88之突變；Ri-1在TP53上含有突變且在AKT1/AKT2及MALT1有擴增；NU-DUL-1及SU-DUL-8在TP53含有突變；OCI-LY3含有CD79A/CD79B、CARD11及MYD88之突變、TP53之缺失及RB1之擴增，且U-2932含有TP53之突變、MALT1之擴增及RB1之缺失。

表1. 與化合物B組合之艾代拉裡斯EC₅₀之轉變

化合物B (nM)	艾代拉裡斯(nM)在與化合物B組合時之EC ₅₀ ^a			
	TMD-8	OCI-LY-10	Ri-1	Pfeiffer
0	254	440	442	174
5	130	38	372	NT ^c
15	32	22	372	NT
45	24	5	372	174
EC ₅₀ 轉變(倍數)	10.6	88	1.2	1
協同作用分數 ^b	65	65	0	0

^a 對細胞存活率引發50%效應之抑制劑之濃度

^b Bliss協同作用分數：將> 50視為協同

^c 未測試

表2. 與艾代拉裡斯組合之化合物B EC₅₀之轉變

艾代拉裡斯(nM)	化合物B與艾代拉裡斯組合之EC ₅₀ ^a (nM)			
	TMD-8	OCI-LY-10	Ri-1	Pfeiffer
0	11	6	5	>10
156	5	3	2	>10
625	4	3	2	>10
EC ₅₀ 轉變(倍數)	2.75	2	2.5	無 ^c

^a 對細胞存活率引發50%效應之抑制劑之濃度

^c 於高達2.5 μ M下未觀察到EC₅₀轉變

表3. 48小時時、艾代拉裡斯=156 nM、化合物B=8nM下藉由流式細胞術計算之膜聯蛋白V陽性率

%膜聯蛋白V+	DMSO	艾代拉裡斯	化合物B	艾代拉裡斯+化合物B
TMD-8	21	45	44	64
OCI-Ly10	29	25	26	54

實例1B：TMD-8中之細胞存活力分析

此實例中進一步探索在上述TMD-8細胞系中投與艾代拉裡斯與化合物B之組合之效應。

抗增殖分析：抗增殖分析之終點讀值係基於作為活細胞之指示劑之ATP之定量。將細胞自液氮保藏狀態解凍。一旦細胞在其預計倍增時間擴增及分裂，則開始篩選。將細胞以500個細胞/孔(分析儀中註明除外)接種於黑色384孔組織培養物處理之板中之生長培養基中。將細胞在分析板中經由離心平衡並於37°C下放置於附接至投藥模組之培育箱中達24小時，之後處理。在處理時，收集一組分析板(其不接受處理)並藉由添加ATPLite (Perkin Elmer)量測ATP含量。使用Envision讀板儀上之超敏發光對該等T零(T₀)板進行讀數。將經處理之分析板與化合物一起培育120小時。120小時後，使板顯影以使用ATPLite進行終點分析。經由自動化方法收集所有數據點；品質控制；並使用Horizon CombinatoRx專利軟體分析。若分析板通過以下

品質控制標準，則接受該等板：相對螢光素酶值貫穿整個實驗一致、Z-因子分數大於0.6，未經處理/媒劑對照在板上的表現具有一致性。

Horizon Discovery利用生長抑制(GI)作為細胞存活力之量度。在投藥時(T_0)及在120小時(T_{120})後量測媒劑之細胞存活力。0%之GI讀數代表無生長抑制 - 經化合物處理之細胞與 T_{120} 媒劑信號匹配。GI 100%代表完全生長抑制 - 藉由化合物處理之細胞與 T_0 媒劑信號匹配。在處理時段期間，在GI 100%之孔中細胞數未增加，且可表明以此效應位準達到平臺期之對化合物之細胞生長抑制效應。GI 200%代表培養孔中所有細胞完全死亡。將達到GI 200%之活性平臺期之化合物視為細胞毒性。Horizon CombinatoRx藉由施加以下測試及等式計算GI：

$$\begin{aligned} \text{若 } T < V_0 : \text{ 則 } & 100 * \left(1 - \frac{T-V_0}{V_0}\right) \\ \text{若 } T \geq V_0 : \text{ 則 } & 100 * \left(1 - \frac{T-V_0}{V-V_0}\right) \end{aligned}$$

其中T係檢品之信號量度，V係媒劑處理對照量度，且 V_0 係時間0時之媒劑對照量度。此式係衍生自National Cancer Institute之NCI-60高通量篩選中所用之生長抑制計算。

協同作用分數分析：為量測超過Loewe相加模型之組合效應，Horizon Discovery設計純量量度以表徵稱作協同作用分數之協同相互作用之強度。協同作用分數計算為：

$$\text{協同作用分數} = \log f_x \log f_y \sum \max(0, I_{\text{數據}})(I_{\text{數據}} - I_{\text{Loewe}})$$

相對於所有媒劑處理對照孔之中值計算矩陣中之每一組份藥劑及組合點之分數抑制。協同作用分數等式使用Loewe相加模型對超過在數值上自組份藥劑之活性推導出之模型表面之矩陣中之每一點處的實驗-觀察之活性容量進行積分。使用協同作用分數等式(上文)中之其他項以針對用於個別藥劑之不同稀釋因子標準化並容許跨越整個實驗

比較協同作用分數。陽性抑制門控或 $I_{數據}$ 乘數之納入移除接近零效應位準之雜訊，且使以高活性程度發生之處之協同相互作用的結果有偏差。

使用等效線圖評估功效轉變，此展示在與達成期望效應位準所需之單一藥劑劑量相比時，達成該效應組合需要少多少藥物。等效線圖係藉由鑑別對應於越過指示抑制位準之濃度軌跡來繪圖。此係藉由尋找劑量矩陣中跨越另一單一藥劑之濃度之每一藥劑濃度之交叉點來進行。實際上，每一垂直濃度 C_Y 保持固定，同時使用二等分演算法以鑑別水平濃度 C_X 與在反應表面 $Z(C_X, C_Y)$ 中給出所選效應位準之該垂直劑量的組合。隨後藉由線性內插連接該等濃度以生成等效線圖展示。

對於協同相互作用，等效線圖輪廓落在相加性臨限值下方且接近原點，且拮抗相互作用將位於相加性臨限值上方。誤差槓代表自用於生成等效線圖之個別數據點產生的不確定度。使用二等分以發現濃度自反應誤差估計每一交叉點之不確定度，其中 $Z - \sigma_Z(C_X, C_Y)$ 及 $Z + \sigma_Z(C_X, C_Y)$ 與 I_{cut} 交叉，其中 σ_Z 係效應量表上之殘餘誤差之標準偏差。

結果

圖1E在視覺上繪示投與艾代拉裡斯與化合物B之組合之細胞死亡效應，且圖1F係自此實例中之數據生成之等效線圖。此實例中實施之分析之協同作用分數經觀察為44。此實例中實施之分析具有0.2至44之範圍。因此，44之觀察分數展示艾代拉裡斯與化合物B之組合之協同作用。

實例2：劑量遞增研究

此實例評估化合物B與艾代拉裡斯之組合在患有B細胞淋巴組織增殖性惡性腫瘤之個體中之安全性、耐受性、PK、藥效學及初步效能。依序入選患有B細胞惡性腫瘤且患有難治性或復發疾病之個體以

逐漸升高劑量值經口服用與艾代拉裡斯組合之化合物B。

化合物B之起始劑量係20 mg每日一次且艾代拉裡斯之起始劑量係50 mg每日兩次。若劑量限制毒性(DLT)在世代1A中自第1週期之第1天在28天內發生，則擴增此世代以入選3個額外個體。若 ≥ 2 DLT在世代1A中發生，則化合物B與艾代拉裡斯之組合之研發將中斷。若在世代1A中3個個體中未發生DLT或在至多6個個體中 < 2 DLT發生，則世代2A將開放。世代2A入選3個以40 mg每日一次投用化合物B及50 mg每日兩次投用艾代拉裡斯之個體。一旦入選在世代2A中完成，世代2B將入選3個以20 mg每日兩次投用化合物B及50 mg每日兩次投用艾代拉裡斯之個體。世代2A及2B將獨立且平行地劑量遞增；若在世代2A中3個個體中未發生DLT或至多6個個體中發生 < 2 DLT且世代2B已完成入選，則下3個個體將入選世代3A且以80 mg每日一次投用化合物B及50 mg每日兩次投用艾代拉裡斯。類似地，若在世代2B下3個個體中發生DLT或至多6個個體中發生 < 2 DLT，則世代3B將入選3個40 mg每日兩次投用化合物B及50 mg每日兩次投用艾代拉裡斯之個體。若觀察到3個個體中無DLT或至多6個個體中 < 2 DLT發生，則後續世代將入選。若在任何世代中觀察到第二DLT，則超過與艾代拉裡斯組合之化合物B之最大耐受劑量(MTD)且先前世代將為MTD。與每日兩次化合物B之MTD分開測定每日一次化合物B之MTD。

在完成上述方案後綜述所有可用安全性、耐受性及PK數據。

一旦測定化合物B與50 mg艾代拉裡斯每日兩次之組合之MTD，基於安全性及效能，可於與100 mg艾代拉裡斯每日兩次組合之化合物B之MTD之高達50%下入選1個額外世代。每一世代之劑量示於表4中。

表4. 世代劑量

劑量值	化合物B (mg) (與化合物A 50mg BID組合)	
	世代A	世代B
1	20 QD	-
2	40 QD	20 BID
3	80 QD	40 BID
4	150 QD	75 BID

QD= 每日一次投用，BID = 每日兩次投用

DLT：DLT係認為可能與艾代拉裡斯及/或化合物B相關之下文定義之毒性，且在每一世代中在DLT評價窗期間(第1天至第29天)發生：

- 1) 所有等級 \geq 4血液毒性持續 $>$ 7天
- 2) 所有等級 \geq 3非血液毒性(利用醫學介入在72小時內恢復之脫髮、或噁心、嘔吐、腹瀉或便秘除外)
- 3) 所有等級 \geq 4實驗室異常
- 4) 發熱性嗜中性球減少症(定義為ANC $<$ $1.0 \times 10^9/L$ 且單一溫度 $>$ $38.3^\circ C$ [$101^\circ F$]或持續溫度 \geq $38^\circ C$ [$100.4^\circ F$]達1小時以上)
- 5) 等級 \geq 2非血液治療緊急不良事件(TEAE)，在研究者之觀點下，其具有潛在臨床顯著性，使得進一步劑量遞增將個體暴露於不可接受之風險。

治療：滿足合格性準則之個體在第1週期之第1天接受化合物B之單一劑量，且隨後在第1週期之第2天起始艾代拉裡斯與化合物B之組合。第一週期將由28天(1天單一藥劑化合物B及27天組合治療)組成，且每一後續週期將為28天組合治療。安全性及效能評價將以門診方式進行，包括評價腫瘤反應、體檢、重要器官、ECG、收集血樣(對於常規安全性實驗室，適用拜訪時之化合物B及艾代拉裡斯PK、藥效學及生物標記)及評價不良事件(AE) (例如，腹瀉/結腸炎、轉胺酶升

高、疹及肺炎)。另外，個體每12週(對於DLBCL前12週每6週)經歷CT(或MRI)掃描。藉由臨床評價或藉由CT(或MRI)不顯示疾病進展之證據之個體可繼續每日服用化合物B與艾代拉裡斯之組合，直至疾病進展(臨床或放射照相)、不可接受之毒性、撤回同意書或其他原因。在中斷治療後，追蹤個體之安全性達30天。

PK及藥效學取樣：在第1週期之第1天在化合物B投藥前及投藥後0.5小時、1小時、2小時、3小時、4小時、6小時、8小時及12小時(可選)及在第1週期之第2及8天在化合物B及艾代拉裡斯投藥前及投藥後0.5小時、1小時、2小時、3小時、4小時、6小時、8小時、12小時(可選)及24小時收集PK試樣。投藥後12小時PK試樣係可選的。在研究藥物係BID投與時將在晚上劑量之前收集投藥後12小時PK試樣，且相對於早上劑量，在投藥後24小時收集24小時試樣。在所有世代中在第1週期之第15天在投藥前及投藥後1-6小時收集PK試樣。亦在週期2至6之第一天之任何時間收集稀少PK試樣。在第1週期之第1天在投藥前及投藥後1小時、2小時、4小時及6小時及在第1週期之第2及8天在投藥前及投藥後1小時、2小時、4小時、6小時及24小時收集血樣用於藥效學。該等試樣之一些或全部之收集可在地點處不可行，此乃因取決於其地理位置之裝運後勤。另外，可基於緊急數據消除或改變取樣時間點。

投與之劑量及模式：端視世代，在研究之第1週期之第1天開始每日一次或兩次經口自投與化合物B，且其後在大約相同時間每天自投與直至治療結束。在第1週期之第2天開始且在與化合物B相同時間(10分鐘內)，每日兩次經口自投與艾代拉裡斯。化合物B係以10 mg及25 mg膠囊形式供應。艾代拉裡斯係以50 mg及100 mg錠劑形式供應。

基於由PK及藥效學數據支持之安全性及效能數據選擇患有FL、MZL、CLL、SLL、MCL、WM及非GCB-DLBCL之個體中用於未來臨

床試驗中之化合物B與艾代拉裡斯之組合之投用方案。

實例3A：MCL細胞系中之生長抑制分析

此實例評估艾代拉裡斯與化合物B之組合在各種MCL細胞系中之抗增殖活性。

材料及方法

細胞系及培養條件：在活體外生長抑制分析中在各種MCL細胞系(包括 Rec-1、JVM-2、Granta-519、Jeko-1、JMP-1、JVM-13、Maver-1、Mino、PF-1、PF-2及Z-138)中評估艾代拉裡斯與6-氨基-9-[(3R)-1-(2-丁氧基)-3-吡咯啶基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮之單鹽酸鹽(實例中稱作化合物B)之組合。根據實例1A中所述程序培養該等細胞系。

抗增殖分析及協同作用分數分析：於投藥時(T_0)及120小時後(T_{120})量測媒劑之細胞存活力。GI讀數為0%代表無生長抑制，GI 100%代表完全生長抑制，且GI 200%代表所有細胞完全死亡。為量測組合效應，使用過量Loewe相加模型以表徵協同相互作用之強度，稱作協同作用分數。分析及協同作用分數分析係根據上文實例1B中所述方案實施。

結果

艾代拉裡斯與化合物B之組合之投與之結果概述於下表5中。亦觀察到艾代拉裡斯與化合物B之組合之投與協同地抑制2個MCL細胞系(Rec-1及JVM-2)中之生長。參見圖2A及2B。對於Rec-1，觀察到協同作用分數為4.1；且對於JVM-2，觀察到協同作用分數為6.2。在此實例中，將協同作用分數為4及以上視為顯著，且觀察到協同作用範圍為4.0至19.0。

表5. 艾代拉裡斯及化合物B對MCL細胞系之概述

細胞系	艾代拉裡斯 最大效應(% GI)	化合物B 最大效應(% GI)	組合協同作用分數
Granta-519	72	22	0.8
Jeko-1	73	37	1.2
JMP-1	69	14	0.1
JVM-13	92	15	1.3
JVM-2	146	91	6.2
Maver-1	48	45	0.3
Mino	34	35	2.5
PF-1	29	9	0
PF-2	113	25	0.5
Rec-1	163	111	4.1
Z-138	11	11	0.1

實例3B：DLBCL細胞系中之生長抑制分析

此實例評估艾代拉裡斯與化合物B之組合在各種DLBCL細胞系中之抗增殖活性。

材料及方法

細胞系及培養條件：在活體外生長抑制分析中在各種DLBCL細胞系(包括HBL-1、OCI-Ly3、Ri-1、SU-DHL-2、TMD-8、U2932、OCI-Ly4、Pfeiffer、SU-DHL-10、SU-DHL-6、SU-DHL-8、Carnaval及U2973)中評估艾代拉裡斯與6-胺基-9-[(3R)-1-(2-丁氧基)-3-吡咯啉基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮之單鹽酸鹽(實例中稱作化合物B)之組合。根據實例1A中所述之程序培養該等細胞系。

抗增殖分析及協同作用分數分析：分析及協同作用分數分析係根據上文實例3A中所述方案實施。

西方墨點：藉由將 10^6 個細胞在150 μ L冰冷溶解緩衝液中溶解30分鐘製備西方墨點試樣。亦向溶解緩衝液(Cell Signaling Technology)

中添加蛋白酶抑制劑混合劑(Roche Diagnostics Corp)及磷酸酶抑制劑組1及2 (EMD Millipore)。將細胞於4°C下以12.5g離心10分鐘；收集上清液並轉移至新管。向每一溶解物中添加試樣緩衝液，且隨後於99°C下沸騰5分鐘。將蛋白質裝載至SDS-PAGE膠中並以125V運行2小時。在電泳後，使用X Cell Blot將凝膠轉移至Immobilon-F膜。隨後將膜於室溫下在封阻緩衝液中封阻1小時並與稀釋於封阻緩衝液中的一級抗體一起培育過夜。所用抗體指示於下表7中。次日，將膜用TBST洗滌3次(每次5min)；添加二級抗體並將膜於室溫下培育45分鐘，之後3×TBST (每次5min)。使用Licor成像儀對墨點進行讀數。一級抗體包括p-AKT (S473)、p-BTK (Y223)、BTK、p-ERK (T202/Y204)、ERK及肌動蛋白(Cell Signaling Technologies)，且二級抗體包括IRDye偶聯之抗小鼠及抗兔抗體；LI-COR。使用LI-COR成像儀及LI-COR Odyssey軟體量測帶強度。

蛋白質表現分析：亦藉由使用Peggy Sue (ProteinSimple)之簡單西方墨點分析溶解物。生成使用重組體蛋白質之標準曲線以量測Peggy Sue上之PI3K同種型含量；使用Compass軟體(ProteinSimple)處理數據。

結果

艾代拉裡斯與化合物B之組合之投與之結果概述於下表6中。亦觀察到艾代拉裡斯與化合物B之組合之投與協同地抑制若干DLBCL細胞系(包括TMD-8、U2932及OCI-Ly4)中之生長。對於TMD-8，觀察到協同作用分數為65.7；對於U2932，觀察到協同作用分數為7.9；且對於OCI-Ly4，觀察到協同作用分數為8.7。在此實例中，將協同作用分數為6.6及以上視為顯著，且觀察到協同作用範圍為6.6至65.7。

表6. 艾代拉裡斯及化合物B對DLBCL細胞系之概述

細胞系	艾代拉裡斯 最大效應(% GI)	化合物B 最大效應(% GI)	組合協同作用分數
HBL-1	29	65	5.8
OCI-Ly3	20	0	0.7
Ri-1	78	48	5.3
SU-DHL-2	8	18	0.3
TMD-8	155	98	65.7
U2932	61	81	7.9
OCI-Ly4	194	25	8.7
Pfeiffer	33	8	1.3
SU-DHL-10	0	0	0.08
SU-DHL-6	110	24	2.8
SU-DHL-8	43	1	0.07
Carnaval	62	0	0.04
U2973	85	14	1.5

圖2C在視覺上繪示投與艾代拉裡斯與化合物B之組合之細胞死亡效應，且圖2D係自此實例中之數據生成之等效線圖。等效線圖係根據上文實例1B中所述程序生成。

下表7概述在2小時及24小時後取自TMD-8西方墨點之結果。利用艾代拉裡斯與化合物B之組合治療以持續方式觀察到關鍵存活及增殖路徑之抑制，如下文所見。

表7. TMD-8西方墨點

TMD-8西方墨點		DMSO	艾代拉裡斯	化合物B	艾代拉裡斯 + 化合物B
pAKT (Ser 473)	2 hr	0.45	0.19	0.24	0.16
	24 hr	0.54	0.12	0.35	0.09
pBTK (Y223)	2 hr	0.36	0.39	0.16	0.17
	24 hr	0.33	0.27	0.14	0.12

pErk1/2	2 hr	1.09	0.40	0.47	0.32
(T202/Y204)	24 hr	1.49	0.55	0.93	0.32

單位係標準化積分強度

圖2E繪示測定信號傳導路徑組份之磷酸化狀態之西方墨點的結果。艾代拉裡斯引發對p-AKT (S473)及p-ERK (T202/Y204)之抑制(分別58%及71%)較化合物B (分別46%及48%)增加。如藉由p-BTK (Y223)所量測，化合物B抑制BTK活化(59%)。2小時時，艾代拉裡斯與化合物B之組合顯示與單獨單一藥劑之結果相當之結果。24小時時，與單獨單一藥劑相比，艾代拉裡斯與化合物B之組合引發對p-AKT (S473)、p-BTK (Y223)及p-ERK (T202/Y204)之抑制位準增加(分別83%、66%及36%)。

實例4A： BTK抑制劑抗性機制

材料及方法

依魯替尼抗性純系之生成：為評估TMD8中之依魯替尼抗性機制，經由2輪限制稀釋細胞平板接種法生成TMD8之若干獨立性純系分離株。藉由在37°C下，於5% CO₂及95%空氣之加濕氣氛中，在依魯替尼存在下連續繼代12週、隨後劑量遞增至10 nM或20 nM直至確立對依魯替尼之抗性，以生成依魯替尼抗性TMD8。將類比的培養物在0.1% v/v DMSO存在下生長，以作為繼代匹配、藥物敏感性的對照系。經由兩輪單一細胞限制稀釋法，以純系方式分離出敏感性及抗性TMD8細胞。對依魯替尼之倍增時間及敏感性係經評估，以與親代系匹配。

細胞存活力分析：藉由使用96小時CellTiter-Glo存活率分析(Promega)比較繼代匹配之DMSO處理對依魯替尼處理之培養物中之依魯替尼敏感性來測定對依魯替尼之抗性。

基因型剖析：藉由Sanger熱點突變分析(Genewiz)或藉由全外顯

子體測序(WES)及RNASeq (表現分析)評估依魯替尼敏感性及依魯替尼抗性純系之基因型表徵。藉由BWA將DNA測序讀數與人類參照基因體比對。使用VarScan鑑別單一核苷酸變體且使用SnEff對其進行注釋。藉由突變體等位基因頻率、復發及預測功能影響優先級排序假定體細胞突變。使用STAR將RNA測序讀數與人類參照基因體比對並使用RSEM定量RNA豐度。使用Bioconductor package edgeR以標準化序列計數且使用limma以執行差異基因表現分析。

蛋白質表現及磷酸化蛋白質體學：使用西方墨點或Peggy Sue量測蛋白質表現程度及磷酸化蛋白質體學，如上文實例3B中所述。

結果

TMD-8 BTK抑制劑抗性細胞生成係藉由使細胞在10- nM或20-nM依魯替尼中連續繼代若干個月。在10 nM處理之細胞中鑑別出TNFAIP3突變(Q143*，A20蛋白質)。在20 nM處理之細胞中檢測出BTK突變(C481F)，且同時損失A20蛋白質。兩個系之純系分離株之WES分析揭示，20 nM依魯替尼處理之純系中僅C481F處具有BTK之同型接合突變(TMD8^{BTK-C481F}，22/22純系)，且該結果經Sanger測序確認。10 nM依魯替尼處理之純系之WES分析揭示，NF-κB抑制劑TNF α之失活突變會誘導蛋白質3(TNFAIP3 Q143*突變，亦稱作A20蛋白質；TMD8^{A20-Q143*}，5/5純系)。依魯替尼存在下之細胞存活力分析顯示，該等純系(TMD8BTKi^R)對依魯替尼具有抗性(圖3E)。

此實例之結果概述於下表8中。表8中之數據係根據上文實例3B中所述之西方墨點法求得。

表8.

試樣	DMSO	A20 ^{Q143*}	BTK ^{C481F}
A20	+++	-	-
pIkBα (Ser 32)	3503	4615	3448
總IkBα編號4814	41508	39233	41553

蛋白質表現剖析顯示，TMD8^{A20-Q143*}純系中A20損失及p-IκBα增加，此指示NF-κB路徑之活化(表8)。TMD8^{BTK-C481F}亦顯示A20損失，但機制未明。如上表中所見，C481處BTK之觀察獲得性突變與依魯替尼臨床抗性一致，且A20突變及功能的損失經鑑別係為對BTK抑制劑之抗性的機制。

實例4B：艾代拉裡斯與化合物B之組合對BTK抑制劑之抗性之效應

材料及方法

為評估TMD-8中依魯替尼抗性之機制，經由2輪限制稀釋細胞平板接種法生成TMD-8之若干獨立性純系分離株，對依魯替尼之倍增時間及敏感性係經評估以與親代系匹配。藉由在依魯替尼存在下，以步增方式或平行方式於0.1% v/v DMSO中繼代純系分離株，以建立依魯替尼抗性。藉由使用96小時Cell Titer Glo存活率分析(Promega)，將繼代經匹配之DMSO處理培養物與依魯替尼處理培養物對依魯替尼敏感性做比較，來確定對依魯替尼之抗性。經由2輪限制稀釋平板接種法生成依魯替尼敏感性(DMSO處理)及依魯替尼抗性(依魯替尼處理)之純系分離株。藉由Sanger熱點突變分析(Genewiz)或藉由全外顯子體測序(WES)(表現分析)評估依魯替尼敏感性及依魯替尼抗性純系之基因型表徵。依魯替尼抗性TMD-8對PI3K-同種型選擇性及BTK抑制劑或組合之敏感性係藉由以下實施：用10點劑量反應中之抑制劑處理細胞96小時，之後實施Cell Titer Glo細胞存活力分析。

藉由西方墨點或Peggy Sue測定PI3K、MAPK、BTK及NF-κB組份之總蛋白質表現程度及磷酸化。該等細胞用艾代拉裡斯(420 nM)、化合物B (320 nM)或組合處理。使用西方墨點(p-ERK 1/2、p-AKT S473、總AKT)及Peggy Sue (p-BTK、p-IκBα S32、總IκBα)使用如實例3B中所述程序測定蛋白質表現程度及磷酸化蛋白質體學。在測定每一組之AUC後對結果進行定量並將其標準化至DMSO媒劑對照。

結果

在TMD-8中，鑑別出對BTK抑制劑之抗性之兩種機制：NF- κ B抑制劑A20之失活突變(TNFAIP3 Q143*)及只存在於利用依魯替尼最高濃度(20nM)所生成之純系中之額外BTK突變(C481F)。僅具有BTK(C481F)突變之TMD-8細胞對艾代拉裡斯較不敏感($E_{max} = 1 \mu\text{M}$ 下14%對應親代中之86%，圖3A)。

化合物B之添加不會增強彼等純系中之生長抑制。僅A20突變體TMD-8細胞對化合物B具有抗性($EC_{50} > 10 \mu\text{M}$)，但對艾代拉裡斯敏感，儘管小於親代($EC_{50} \geq 4300 \text{ nM}$ 對應54 nM)。向艾代拉裡斯中添加50 nM化合物B可提供進一步生長抑制(此與野生型BTK之存在一致)，且將艾代拉裡斯之功效增加至與親代TMD-8相當之程度($EC_{50} \geq 99 \text{ nM}$ ， $n=5$ 純系，圖3B)。

艾代拉裡斯與化合物B之組合之效應進一步闡釋於圖3C及3D及下表10及11中。該等數據顯示，組合可藉由MAPK (促分裂原活化蛋白激酶)及NF- κ B路徑下調作用來克服TMD8-A20^{Q143*}中之BTK-抑制劑抗性。表9及10中之數據係根據上文實例3B中所述之西方墨點法求得。如圖3D中所示，TMD8^{BTK-C481F}系對艾代拉裡斯、化合物B及其組合具有抗性，此表明此細胞系中之複雜抗性機制。TMD8^{A20-Q143*}細胞對單獨艾代拉裡斯或化合物B具有抗性，該敏感性以組合處理後會恢復(圖3C)。

結果顯示，在經兩種藥劑組合處理之試樣中觀察到，TMD8^{A20-Q143*}系中對p-ERK及p-I κ B α 之抑制會增加。

表9. TMD-8依魯替尼抗性系之pERK值

pERK T202/Y204	DMSO	艾代拉裡斯	化合物B	艾代拉裡斯+化合物B
對照	1	0.13	0.35	0.24

A20 - Q143*	0.91	0.73	0.76	0.26
BTK - C481F	1.14			

表10. TMD-8依魯替尼抗性系之pIkBa值

pIkBa S32	DMSO	艾代拉裡斯	化合物B	艾代拉裡斯+化合物B
對照	1	1.09	0.62	0.55
A20 - Q143*	1.39	0.92	1.12	0.53
BTK - C481F	0.98			

結論

A20突變及功能的損失經鑑別，係為對BTK抑制劑之抗性之新穎機制。艾代拉裡斯經觀察，對A20突變體TMD-8之生長抑制較不具有效力，但觀察到與化合物B之組合可提供額外益處。具有BTK-C481F突變之TMD-8對艾代拉裡斯及與化合物B之組合具有抗性。該等數據表明，艾代拉裡斯與化合物B之組合可克服對BTK之抗性之一些機制。該等結果表明，MAPK及NF- κ B路徑之抑制作用會引起在用艾代拉裡斯與化合物B之組合處理時此細胞系中觀察之細胞存活力降低。

實例5：PI3K信號傳導路徑之上調介導對艾代拉裡斯之抗性

在此實例中，研發PI3K δ 驅動之模型以研究對艾代拉裡斯之抗性之機制。亦在ABC-DLBCL (TMD-8)之模型中評估對艾代拉裡斯之抗性之機制。亦測定艾代拉裡斯抗性細胞中失調之細胞信號傳導路徑。此外，鑑別可克服艾代拉裡斯抗性之化合物。

材料及方法

在96小時時使用CellTiter-Glo存活率分析評價對於艾代拉裡斯或其他抑制劑之生長抑制。藉由連續暴露於1 μ M艾代拉裡斯(針對蛋白質結合校正之約2 \times 最大濃度[C_{max}])生成艾代拉裡斯抗性系(TMD8R)；生成二甲亞砜(DMSO)繼代匹配系作為對照(TMD8S)。經由2輪限制稀釋法生成來自彙集物之純系分離株。藉由全外顯子體測

序、RNASeq及磷酸化蛋白質體學分析細胞系。使用簡單西方墨點及SDS/PAGE及西方墨點量測蛋白質表現。使用半胱天冬酶-Glo 3/7分析量測半胱天冬酶3/7；利用膜聯蛋白V分析及碘化丙啶藉由流式細胞術量測細胞凋亡。

基因體剖析：分別藉由全外顯子體測序(Genewiz, Inc.)及RNASeq(表現分析)測定基因表現程度及突變。使用以下生物資訊學平臺以分析序列讀段：藉由BWA將DNA測序讀數與人類參照基因體比對。使用VarScan鑑別單一核苷酸變體且使用SnPEff對其進行注釋。藉由突變體等位基因頻率、復發及預測功能影響優先級排序假定體細胞突變。使用STAR將RNA測序讀數與人類參照基因體比對並使用RSEM定量RNA豐度。使用Bioconductor package edgeR以標準化序列計數且使用limma以執行差異基因表現分析。

西方墨點及蛋白質表現：使用簡單西方墨點、SDS/PAGE及西方墨點或Peggy Sue (ProteinSimple)、通常根據上文實例3B中所述之程序量測蛋白質表現。用於測定磷酸化蛋白質或總蛋白質含量之一級抗體包括抵抗以下之抗體：p-AKT (S473)、p-AKT (T308)、AKT、p-ERK (T202/Y204)、p-S6 (S235/236)、S6、p-PDK1 (S241)、p-PLC γ 2 (Y1217)、p-GSK3 β (S9)、p-STAT3 (Y705)、p-I κ B α (S32)、I κ B α 、p-SYK (Y525/526)、p-BTK (Y223)、PI3K γ 、PTEN及肌動蛋白。

此實例中所用化合物包括：(1) 艾代拉裡斯(亦稱作「Idela」)；(2) 6-胺基-9-[(3R)-1-(2-丁氧基)-3-吡咯啶基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮之單鹽酸鹽，實例中稱作化合物B；(3) GDC-0941；(4) BYL-719；(5) AZD-6482；(6) 杜維裡斯；(7) 依魯替尼；(8) MK-2206；及(9) GSK-2334470。

統計分析：使用自一式四份試樣生成之S形劑量-反應(可變斜率)曲線測定細胞存活力EC₅₀。對於細胞存活力使用司徒登氏(student's)

在圖13A-13C中，觀察到可利用GSK-2334470 (PDK1抑制劑)與艾代拉裡斯之組合克服抗性。1 μ M GSK-2334470 $EC_{50} < 10 \mu$ M；1 μ M艾代拉裡斯 + 1 μ M GSK-2334470 $EC_{50} = 1.6 \mu$ M。在圖13B及13C中，在24小時時量測半胱天冬酶3/7且在48小時時量測膜聯蛋白V。艾代拉裡斯=1 μ M，GSK-2334470=1 μ M；N=4。使用雙尾t-測試以計算p-值。PI，碘化丙啶。媒劑對照、經單獨GSK-2334470或單獨艾代拉裡斯處理之細胞分別展現22%、21%或24%之細胞凋亡。相比之下，經GSK-2334470與艾代拉裡斯之組合處理之細胞顯示細胞凋亡(49%)增加。圖13D顯示TMD8^R細胞中利用GSK-2334470與艾代拉裡斯之組合降低對艾代拉裡斯之抗性。

利用GSK-2334470與艾代拉裡斯之組合之PI3K路徑抑制進一步圖解說明於圖14中。將細胞用媒劑、艾代拉裡斯(1 μ M)、GSK-2334470(1 μ M)或艾代拉裡斯與GSK-2334470之組合處理2小時。藉由西方墨點分析蛋白質溶解物。觀察到與TMD8^S相比，TMD8^R中之p-AKT S473、p-AKT T308及p-S6 S235/236之基礎表現增加；在總蛋白質中未觀察到變化。與TMD8^R相比，利用單一化合物觀察到TMD8^S中磷蛋白之抑制較大。艾代拉裡斯與GSK-2334470之組合在TMD8^R及TMD8^S細胞中產生相同抑制。該等結果表明，可藉由組合艾代拉裡斯與PDK1抑制劑調節TMD8^R細胞中之PI3K路徑上調。

因此，此實例中之數據顯示，利用MK-2206或GSK-2334470與艾代拉裡斯之處理可有助於克服對艾代拉裡斯之抗性。

實例6：濾泡性淋巴瘤WSU-FSCCL細胞系中艾代拉裡斯抗性之機制之研究

在此實例中，表徵濾泡性淋巴瘤細胞系(WSU-FSCCL)中對艾代拉裡斯之抗性之機制。此外，評估其他PI3K/蛋白激酶B (AKT)路徑抑制劑之有效性以克服對艾代拉裡斯之獲得性抗性。

材料及方法

藉由在1 μ M艾代拉裡斯存在下連續繼代WSU-FSCCL之純系分離株來確立艾代拉裡斯抗性；經由2輪單一細胞限制稀釋法生成繼代匹配系(FSCCL^S)及艾代拉裡斯抗性系(FSCCL^R)之純系分離株。在96小時後，使用CellTiter Glo存活率分析實施對艾代拉裡斯或其他抑制劑之生長抑制。分別藉由全外顯子體測序及RNA-Seq鑑別突變及基因表現之表徵。藉由西方墨點分析全細胞溶解物。

此實例中所用化合物包括：(1) 艾代拉裡斯(亦稱作「Idela」)；(2) GDC-0941；(3) BYL-719；(4) AZD-6482；(5) 達沙替尼；及(6) 恩特替尼(亦稱作「Ento」)。

結果

在圖15中，觀察到FSCCL對PI3K δ 抑制敏感。觀察到FSCCL對艾代拉裡斯及GDC-0941同樣敏感(EC_{50} =分別140 nM及180 nM)，且觀察到FSCCL對BYL-719 ($EC_{50} > 10 \mu$ M)及AZD-6482 ($EC_{50}=4.6 \mu$ M)較不敏感。

在圖16中，觀察到FSCCL^S及FSCCL^R對依魯替尼較不敏感($EC_{50} > 1 \mu$ M)，且觀察到FSCCL^S對艾代拉裡斯敏感($EC_{50}=100$ nM)且FSCCL^R對艾代拉裡斯較不敏感($EC_{50} > 10 \mu$ M)。

在圖17A及17B中，FSCCL^R PI3KCA突變體(N345K)顯示對艾代拉裡斯與BYL-719之組合之敏感性恢復。此外，下表13顯示PI3KCA N345K突變體FSCCL^R系之存活率。全外顯子體測序分析揭示FSCCL^R純系之三個獨立生成之組中之PI3KCA抗性突變。

細胞存活力分析、ABC運輸蛋白基因之多抗藥性(MDR)家族之RNASeq (N=33)、細胞凋亡分析及磷蛋白分析。使用CellTiter-Glo量測細胞存活力，如上文實例1A中所述。在用420 nM艾代拉裡斯、320 nM化合物B及其組合治療後，使用Peggy Sue (ProteinSimple)自動化西方墨點系統實施西方墨點及蛋白質含量分析。使用重組體蛋白質標準定量蛋白質濃度(pg/ μ L)。針對治療組中之每一者測定標準化AUC，將其標準化至肌動蛋白。藉由碘化丙啶及膜聯蛋白V/FITC染色評價細胞凋亡，並藉由流式細胞術進行量測，如上文實例1A中所述。使用利用抗p-AKT (S473)抗體及Peggy Sue之西方墨點以測定下游信號傳導組份之磷酸化狀態。

結果

細胞存活力分析顯示，TMD8^S細胞系對艾代拉裡斯保持抗性，而TMD8^R細胞系對艾代拉裡斯治療具有抗性(分別EC₅₀ = 220 nM，EC₅₀ > 10 μ M)。獲得性抗性並非由於先天性抗性細胞之亞群體之存在，此乃因8個單一細胞純系分離株之評估皆顯示對艾代拉裡斯之抗性(數據未顯示)。同樣，TMD8^S及TMD8^R細胞系中ABC運輸蛋白之MDR家族之RNAseq分析中結果指示MDR之上調並非抗性機制(數據未顯示)。

如圖23A中所示，艾代拉裡斯及化合物B二者皆抑制TMD8^S細胞系但非TMD8^R細胞系中之細胞生長。在組合使用兩種藥劑時，TMD8^R細胞系之敏感性恢復。

同樣，圖23B之結果顯示艾代拉裡斯單獨及組合治療而非化合物B治療抑制p-AKT，且化合物B單獨及組合治療而非艾代拉裡斯治療抑制p-BTK。同樣，與單一藥劑處理之細胞相比，在經組合處理之細胞中觀察到對cMYC之抑制增加。

實例8：腫瘤異種移植物模型中PI3K δ 與BTK之抑制對消退之效應

材料及方法

腫瘤異種移植模型：藉由向經輻照小鼠中引入經培養TMD8細胞生成TMD8腫瘤異種移植模型。所有動物實驗皆係根據實驗動物照護及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)方案實施。使用⁶⁰Co輻射源將雄性CB17-SCID小鼠用1.44 Gy全身輻照處理，且24小時後，將 1×10^7 個TMD8細胞皮下接種至右側腹中。在腫瘤達到 200 mm^3 之平均體積時，將小鼠隨機分配成組(n=13)。藉由經口胃管灌食以5 mL/kg之投用劑量每日兩次向各組投與單獨或組合之媒劑、1 mg/kg及5 mg/kg之PI3K δ 抑制劑或5 mg/kg及10 mg/kg之化合物B。將所有測試化合物調配於5% (v/v) N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP) / 55% (v/v)聚乙二醇300 (PEG) 300 / 40% (v/v)水 / 1% (w/v)維生素E D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸鹽(TPGS)中。使用下式計算腫瘤體積： $(\text{長度} \times \text{寬度}^2) / 2$ ，其中長度係橫跨腫瘤之最長直徑且寬度係相應垂直直徑。使用下式計算腫瘤生長抑制比率： $1 - (\text{腫瘤大小}_{\text{化合物處理結束}} - \text{腫瘤大小}_{\text{化合物處理開始}}) / (\text{腫瘤大小}_{\text{媒劑處理結束}} - \text{腫瘤大小}_{\text{媒劑處理開始}}) \times 100$ 。

西方墨點：將自研究獲得之腫瘤樣品溶解，並對試樣實施西方墨點以測定BTK及S6磷酸化之程度，即PI3K信號傳導之下游效應物。根據上文實例3B中所述之西方墨點法，使用抵抗p-S6 (S235/236)、p-BTK (Y223)、BTK及肌動蛋白之抗體實施西方墨點。使用Peggy Sue (ProteinSimple)自動化西方墨點系統測定蛋白質含量。針對治療組中之每一者測定標準化AUC：將p-BTK (Y223)標準化至總BTK蛋白質，且將p-S6 (S235/236)標準化至肌動蛋白。

免疫組織化學：製備腫瘤樣品之石蠟用於免疫組織化學。利用EZ Prep (Ventana Medical Systems) CC1 (Ventana Medical Systems)製備載玻片且用反應緩衝液(Ventana Medical Systems)沖洗。將載玻片

與ChromoMap抑制劑(Venatana Medical Systems)一起培育，並沖洗反應緩衝液沖洗，之後與0.02ug/mL之抗pS6 (S235/236)兔單株抗體(Cell Signaling Technology)或0.3ug/mL之抗c-MYC兔單株抗體(Abcam Inc.)一起培育。於室溫下1小時後，將載玻片依序與抗兔HQ (Ventana Medical Systems)、抗HQ HRP (Ventana Medical Systems)過氧化氫CM (Ventana Medical Systems)、銅CM (Ventana Medical Systems)及蘇木素II一起培育。使用Leica AT2數位載玻片掃描儀(Leica Microsystems Inc.)使載玻片成像並記載於Digital Image Hub (DIH-SlidePath)中。

統計分析：使用重複量測之變異模型之分析以測定對腫瘤生長之治療效應。擬合於腫瘤體積上之模型包括治療之因子、時間及其相互作用。亦包括基線腫瘤體積作為共變量。利用前期依賴結構假定重複量測間之協方差。利用Dunnnett多比較調節比較8個單一及組合治療組與媒劑對照。亦比較4個組合治療組中之每一者與2個相應單一劑量組。施加多變量t方法用於多比較調節。對腫瘤體積施加對數轉變以滿足模型假定。使用SAS® 9.2 (SAS Institute, Inc.)實施分析。

結果

圖24A顯示與媒劑對照及單一藥劑治療相比，經PI3K δ 抑制劑與BTK抑制劑(化合物B)之組合治療之TDM8異種移植物模型小鼠之腫瘤體積變化。腫瘤體積評價顯示，單獨PI3K δ 抑制劑於1 mg/kg或5 mg/kg BID下不抑制腫瘤生長，且化合物B於3 mg/kg BID下單獨不抑制腫瘤生長，但於10 mg/kg BID下顯示75%腫瘤生長抑制($P < 0.05$)。以低及高劑量二者投與PI3K δ 抑制劑與化合物B之組合之小鼠展現腫瘤生長抑制，從而在所測試之所有劑量組合中引起腫瘤消退($P < 0.0001$)。

圖24B-24D顯示與媒劑對照及單一藥劑治療相比，經PI3K δ 抑制劑與BTK抑制劑(化合物B)之組合治療之TDM8異種移植物模型小鼠

(N=13/組)中之BTK及PI3K活化之西方墨點分析的結果。圖24C及24D顯示每一治療組(對於媒劑、PI3K δ 抑制劑及化合物B組，n = 3；對於組合，n = 2)之腫瘤之平均數之定量。在化合物B治療組中，如藉由p-BTK指示之BTK之活化降低35%。化合物B及PI3K δ 抑制劑各自單獨對p-S6無效應，但利用化合物B與PI3K δ 抑制劑之組合之治療展現p-S6減少79%。

免疫組織化學(IHC)分析之結果顯示，在經PI3K δ 抑制劑(5 mg/kg)與化合物B(10 mg/kg)之組合治療之組中觀察到減少之p-S6及c-MYC信號(數據未顯示)。相比之下，PI3K δ 抑制劑(5 mg/kg)或化合物B(10 mg/kg)之單一藥劑治療不降低p-S6 S235/236及c-MYC含量(數據未顯示)。

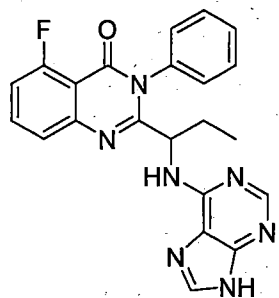
總之，PI3K δ 及BTK信號傳導路徑之抑制對多個信號傳導路徑顯示協同效應，且在組合投與兩個信號傳導路徑之抑制劑時，觀察到活體內腫瘤消退。

【符號說明】

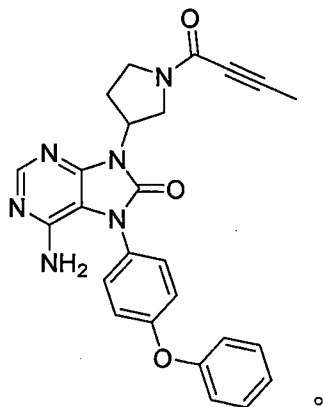
無

申請專利範圍

1. 一種化合物A或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造供治療有其需要之人類之B細胞惡性腫瘤之藥劑，其中該化合物A具有以下結構：



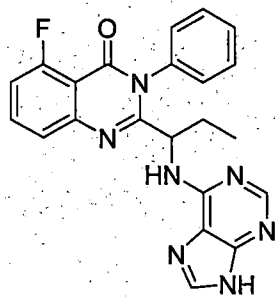
，且係以介於50 mg與150 mg之間之劑量使用；
且其中該藥劑係與治療有效量之具有以下結構之化合物B或其醫



藥上可接受之鹽組合投與：

2. 如請求項1之用途，其中化合物A或其醫藥上可接受之鹽之劑量係約50 mg。
3. 如請求項1或2之用途，其中該藥劑係一天兩次投與該人類。
4. 如請求項1之用途，其中化合物A或其醫藥上可接受之鹽之劑量係約100 mg。
5. 如請求項1或4之用途，其中該藥劑係一天一次投與該人類。
6. 如請求項1、2及4中任一項之用途，其中該藥劑係經口投與。
7. 如請求項1、2及4中任一項之用途，其中該化合物B或其醫藥上可接受之鹽係以介於1 mg與200 mg之間之劑量投與該人類。
8. 一種治療有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用

於製造供治療有其需要之人類之B細胞惡性腫瘤之藥劑，其中該

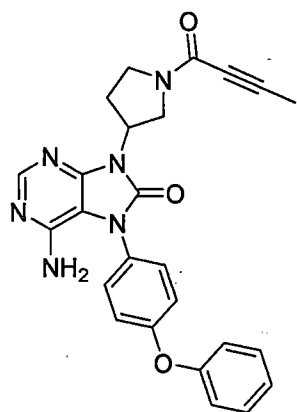


化合物A具有以下結構：

，且該化合物A或其醫藥

上可接受之鹽之該治療有效量係小於150 mg；且其中該藥劑係

與治療有效量之具有以下結構之化合物B或其醫藥上可接受之鹽



組合投與：

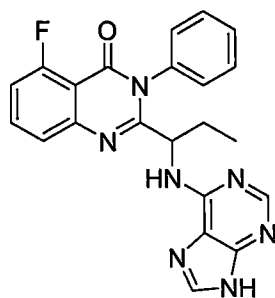
，從而使得相對於向該人類單獨投與

150 mg該化合物A而言，可降低或具有極少至未增加以下之情

況：至少一個不良事件之頻率、或至少一個不良事件之嚴重程

度或其組合。

9. 一種治療有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造供治療有其需要之人類之B細胞惡性腫瘤之藥劑，其中該

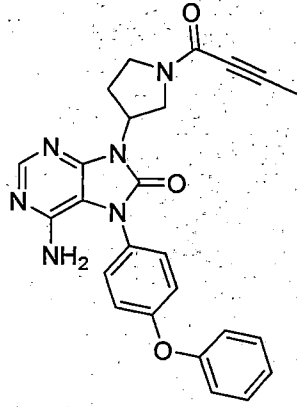


化合物A具有以下結構：

，且該化合物A或其醫藥

上可接受之鹽之該治療有效量係小於150 mg；且其中該藥劑係

與治療有效量之具有以下結構之化合物B或其醫藥上可接受之鹽



組合投與：，從而使得相對於向該人類單獨投與治療有效量之化合物B而言，可降低或具有極少至未增加以下情況：至少一個不良事件之頻率、或至少一個不良事件之嚴重程度或其組合。

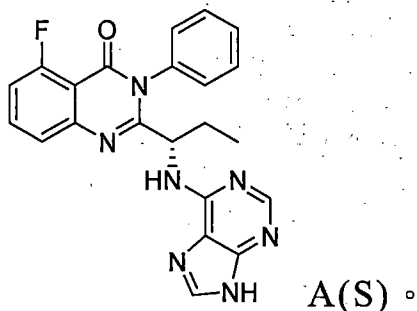
10. 如請求項8或9之用途，其中該至少一個不良事件選自由以下組成之群：腹瀉、結腸炎、轉胺酶升高、疹及肺炎。
11. 如請求項8或9之用途，其中相較於向該人類單獨投與150 mg化合物A或化合物B，該藥劑與該化合物B組合投與在誘導該人類中之抗增殖活性上係至少有效的。
12. 如請求項1、2、4、8及9中任一項之用途，其中該化合物B或其醫藥上可接受之鹽係經口投與。
13. 如請求項1、2、4、8及9中任一項之用途，其中該藥劑之投與係在化合物B或其醫藥上可接受之鹽之該投與之前、同時或之後。
14. 如請求項1、2、4、8及9中任一項之用途，其中：

該化合物A或其醫藥上可接受之鹽係存在於醫藥組合物中，該醫藥組合物包含化合物A或其醫藥上可接受之鹽及至少一種醫藥上可接受之賦形劑；且

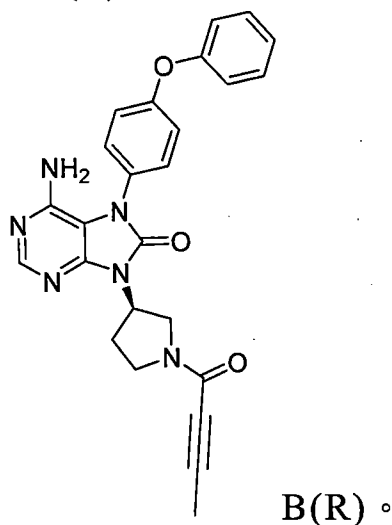
該化合物B或其醫藥上可接受之鹽係存在於醫藥組合物中，該醫藥組合物包含化合物B或其醫藥上可接受之鹽及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

15. 如請求項1、2、4、8及9中任一項之用途，其中該化合物A係具

有以下結構之化合物A(S)：

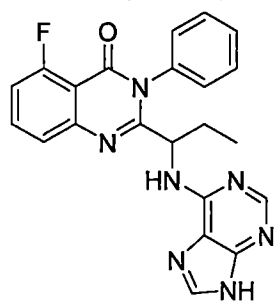


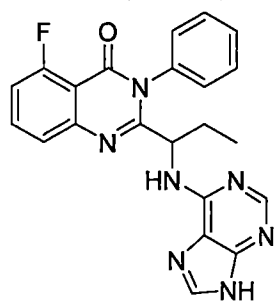
16. 如請求項1、2、4、8及9中任一項之用途，其中該化合物B係具有以下結構之化合物B(R)：

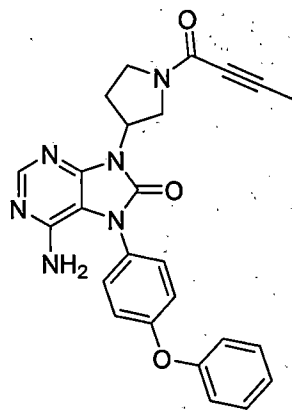


17. 如請求項1、2、4、8及9中任一項之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係：濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma；FL)、邊緣區淋巴瘤(marginal zone lymphoma；MZL)、小淋巴球性淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma；SLL)、慢性淋巴球性白血病(chronic lymphocytic leukemia；CLL)、外套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma；MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom Macroglobulinemia；WM)、非生發中心B細胞淋巴瘤(non-germinal center B-cell lymphoma；GCB)或瀰漫性大B細胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma；DLBCL)。
18. 如請求項17之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

19. 如請求項18之用途，其中該DLBCL係經活化B細胞樣瀰漫性大B細胞淋巴瘤(activated B-cell like diffuse large B-cell lymphoma；ABC-DLBCL)。
20. 如請求項18之用途，其中該DLBCL係生發中心B細胞樣瀰漫性大B細胞淋巴瘤(germinal center B-cell like diffuse large B-cell lymphoma；GCB-DLBCL)。
21. 如請求項17之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係慢性淋巴球性白血病(CLL)。
22. 如請求項17之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係外套細胞淋巴瘤(MCL)。
23. 如請求項17之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)。
24. 如請求項1、2、4、8及9中任一項之用途，其中患有該B細胞惡性腫瘤之該人類(i)對於至少一種化學療法治療而言係難治的，或(ii)經化學療法治療後復發，或其組合。
25. 如請求項1、2、4、8及9中任一項之用途，其中該人類先前未針對該B細胞惡性腫瘤進行治療。
26. 一種醫藥組合物，其包含：



具有結構  之化合物A或其醫藥上可接受之鹽，其劑量介於50 mg與150 mg之間；及



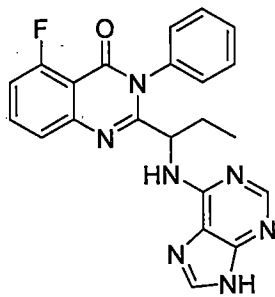
治療有效量之具有結構
可接受之鹽；及

至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

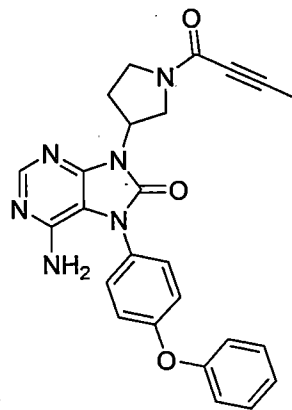
27. 如請求項26之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係錠劑。

28. 一種套組，其包含：

醫藥組合物，其包含以介於50 mg與150 mg之間之劑量存在之



具有結構
之化合物A或其醫藥上可接受之鹽及至
少一種醫藥上可接受之賦形劑；及



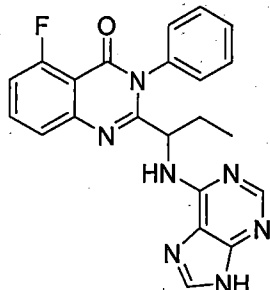
醫藥組合物，其包含具有結構
之化合物B或其
醫藥上可接受之鹽及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

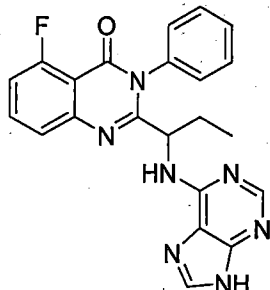
29. 如請求項28之套組，其進一步包含包裝插頁，該包裝插頁含有
該等醫藥組合物用於治療B細胞惡性腫瘤之使用說明。

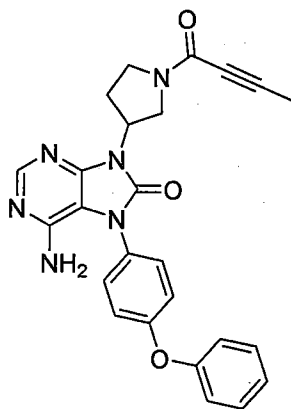
30. 如請求項28或29之套組，其中該B細胞惡性腫瘤係濾泡性淋巴瘤

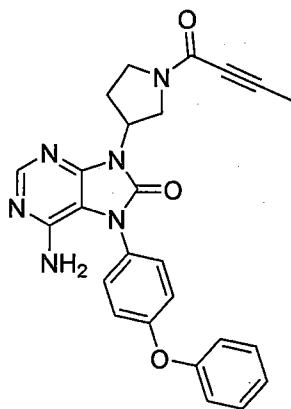
(FL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)、非生發中心B細胞淋巴瘤(GCB)或瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

31. 一種製品，其包含：



(i) 具有結構  之化合物A或其醫藥上可接受之鹽及至少一種醫藥上可接受之媒劑的單位劑型；



(ii) 具有結構  之化合物B或其醫藥上可接受之鹽及至少一種醫藥上可接受之媒劑的單位劑型；及

(iii) 含有化合物A或其醫藥上可接受之鹽、及化合物B或其醫藥上可接受之鹽用於治療B細胞惡性腫瘤之使用說明的標籤。

32. 如請求項31之製品，其中該每一單位劑型係錠劑。

圖式

OCI-LY10

艾代拉裡斯與化合物 B 之組合

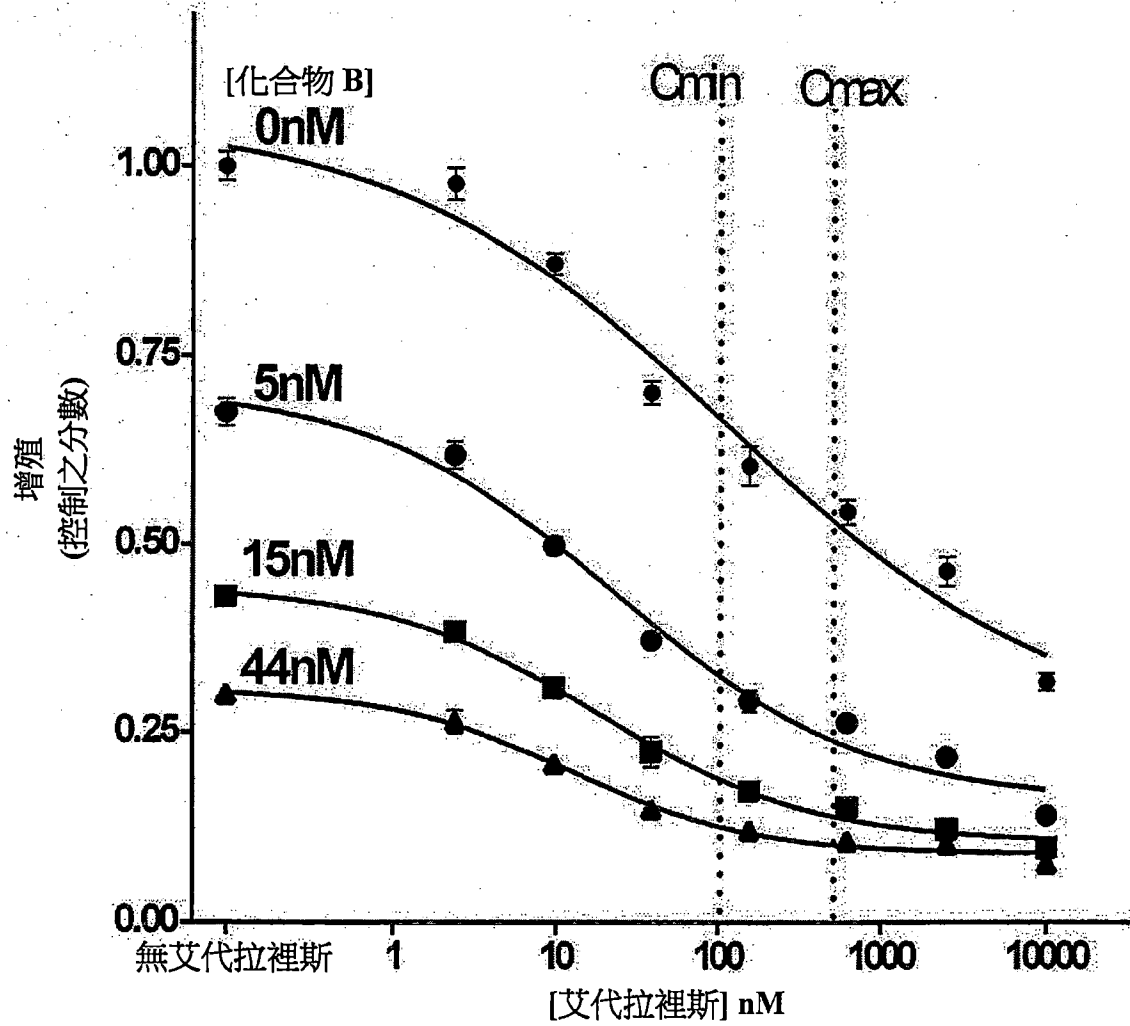


圖 1A

OCI-LY10

化合物 B 與艾代拉裡斯之組合

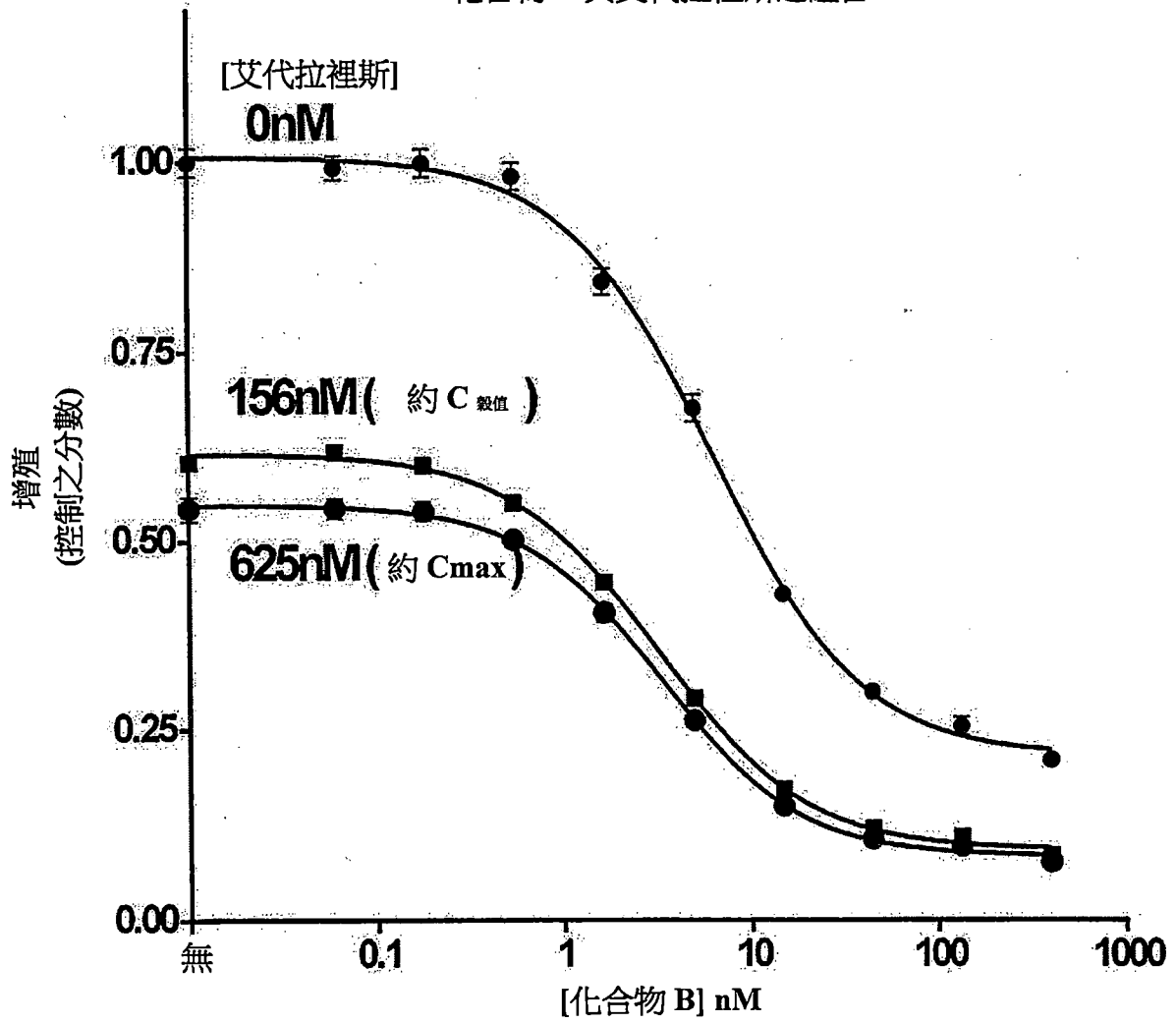


圖 1B

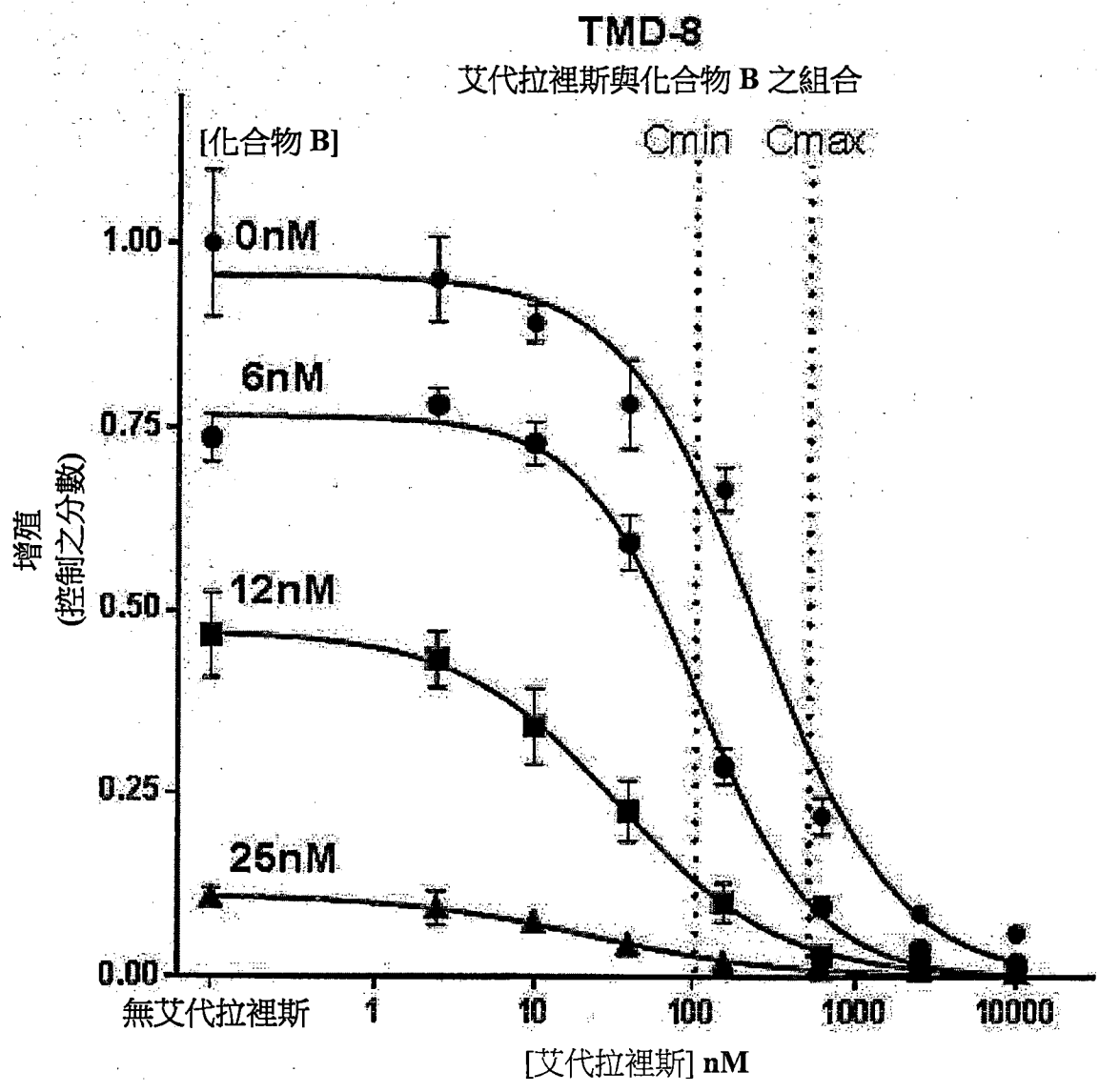


圖 1C

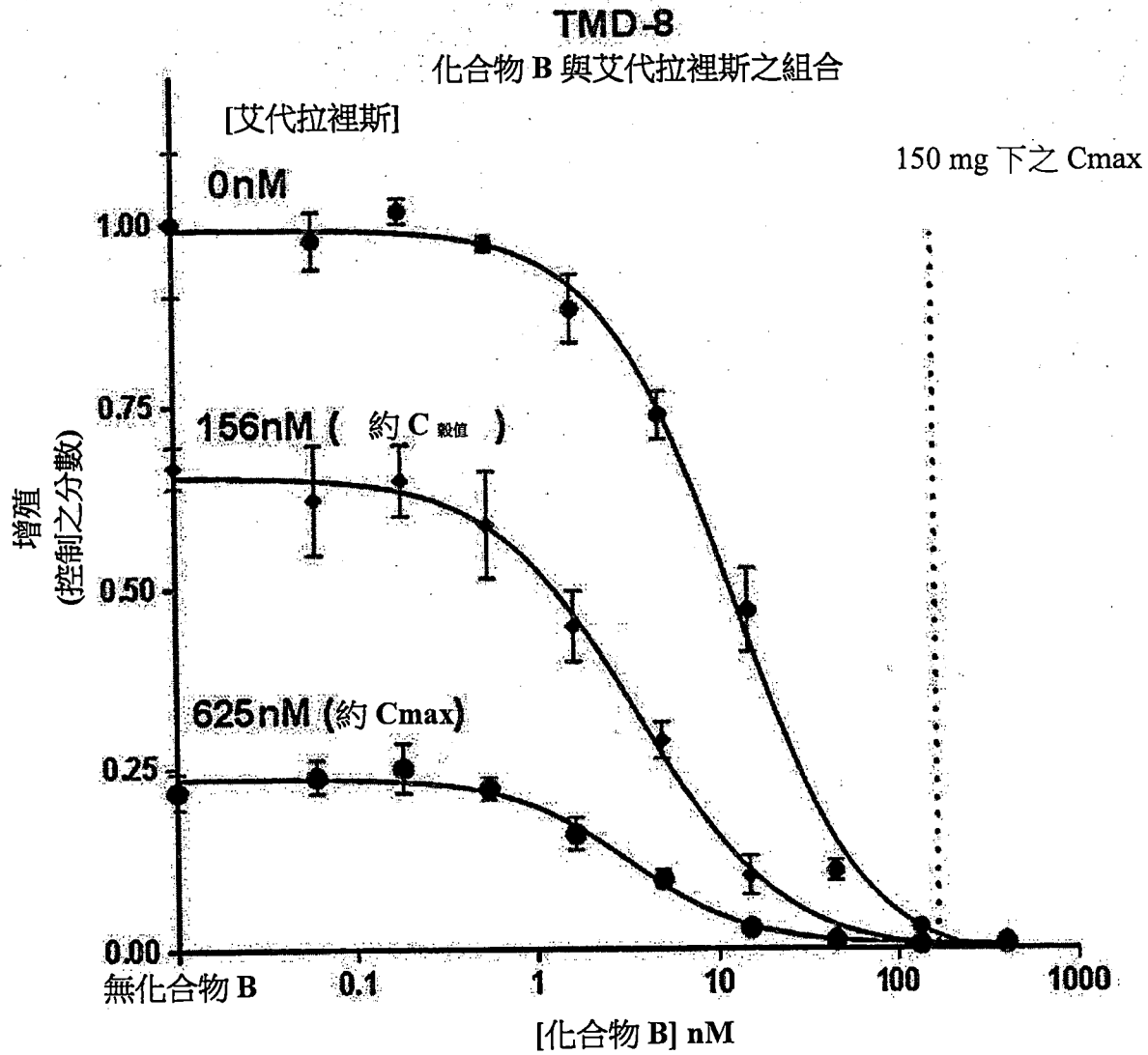


圖 1D

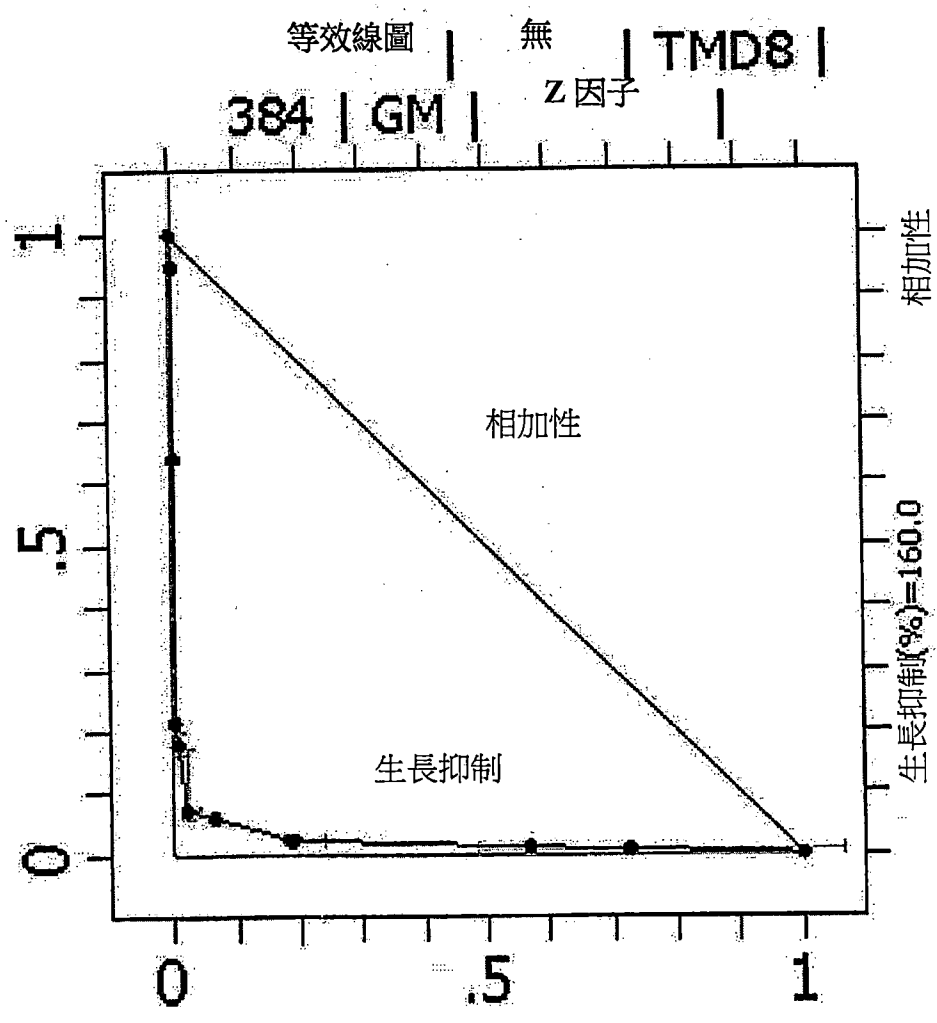


圖 1F

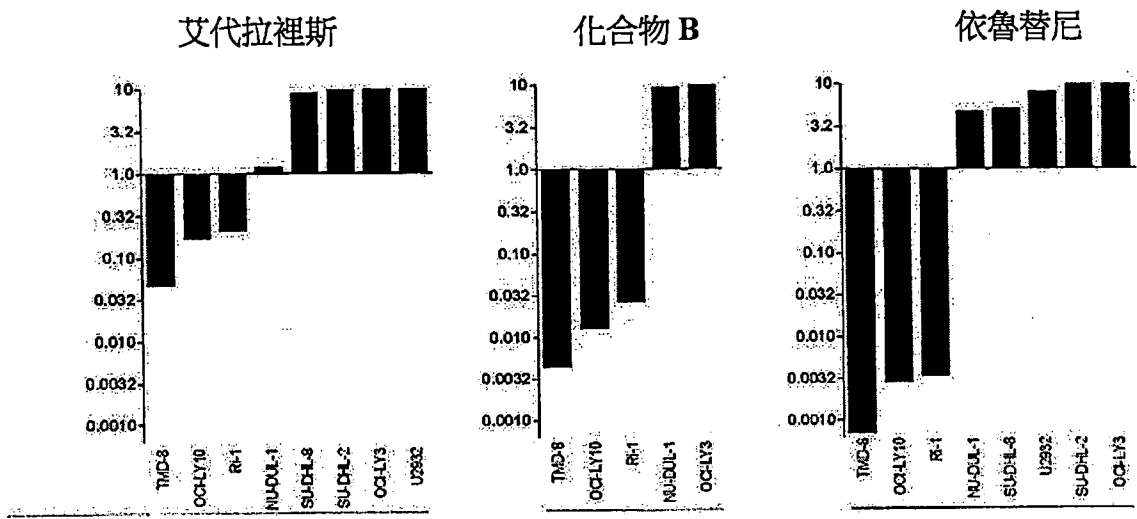


圖 1H

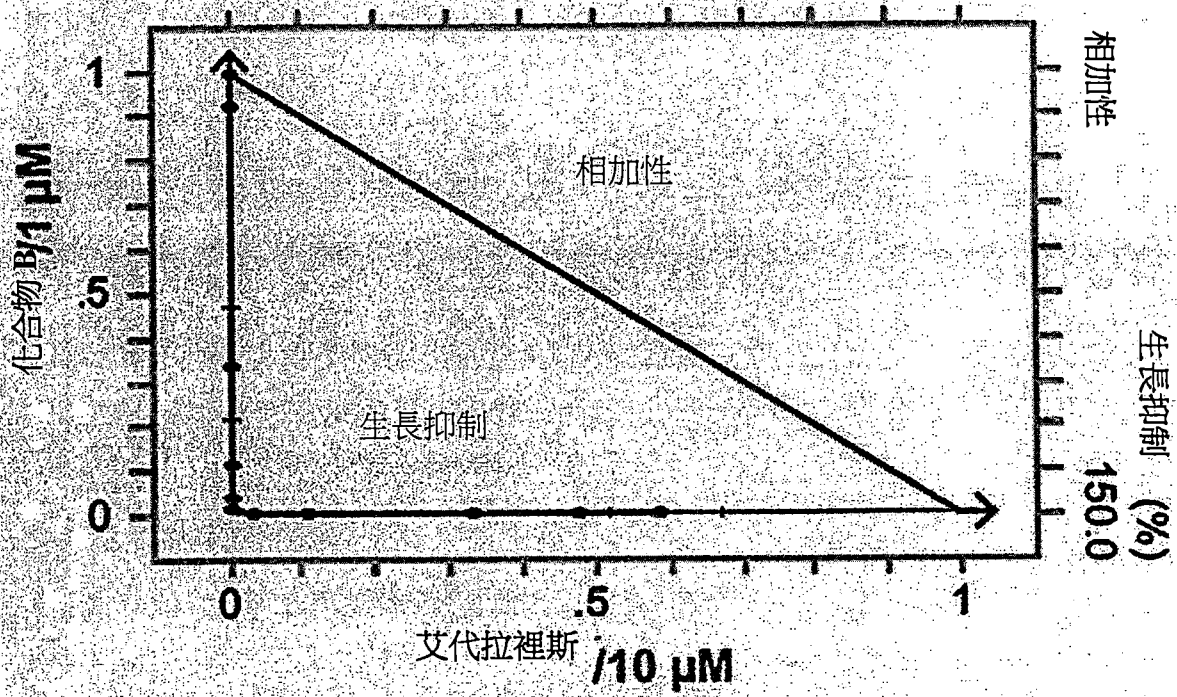


圖 2D

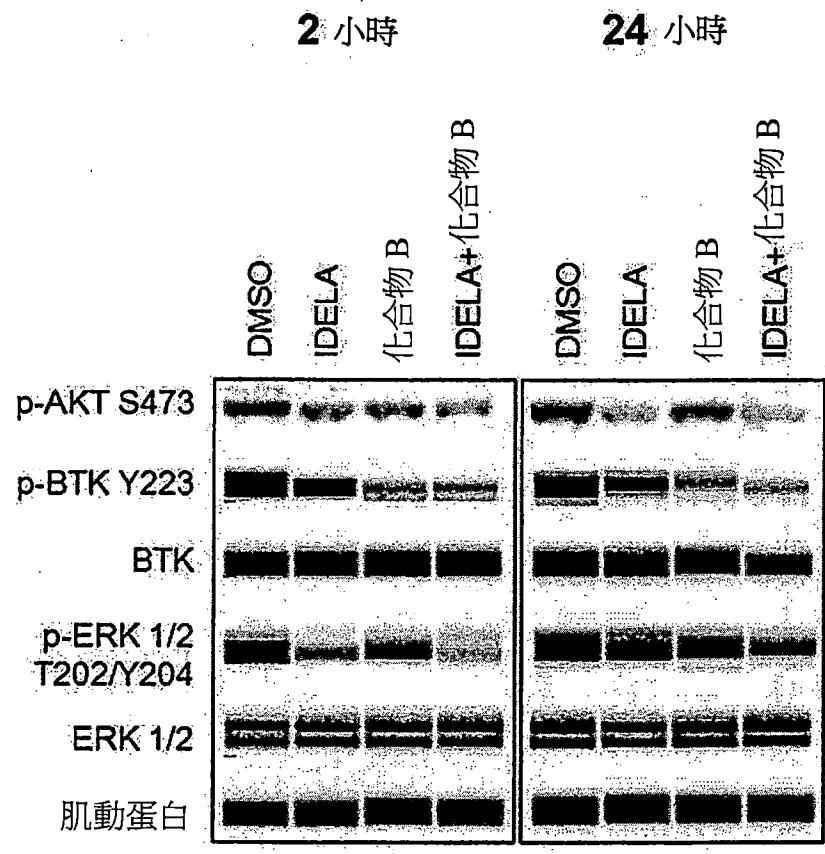


圖 2E

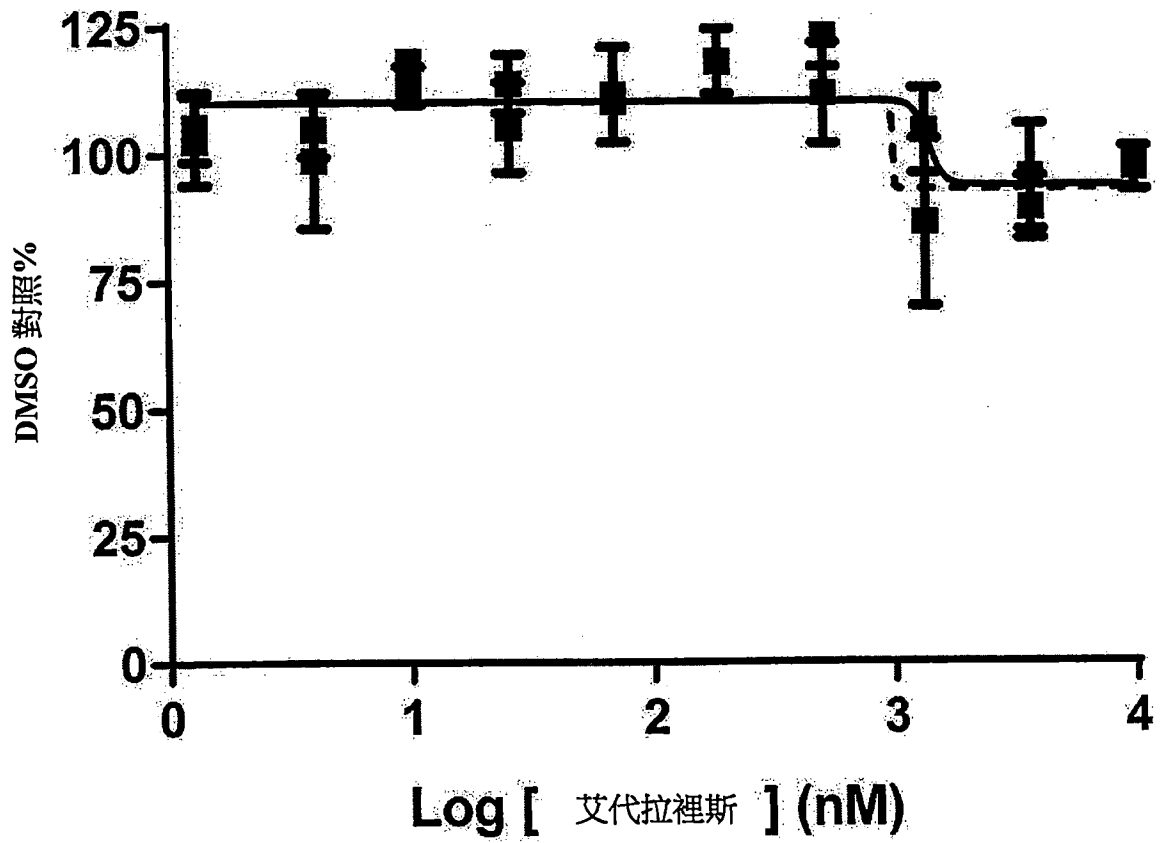


圖 3A

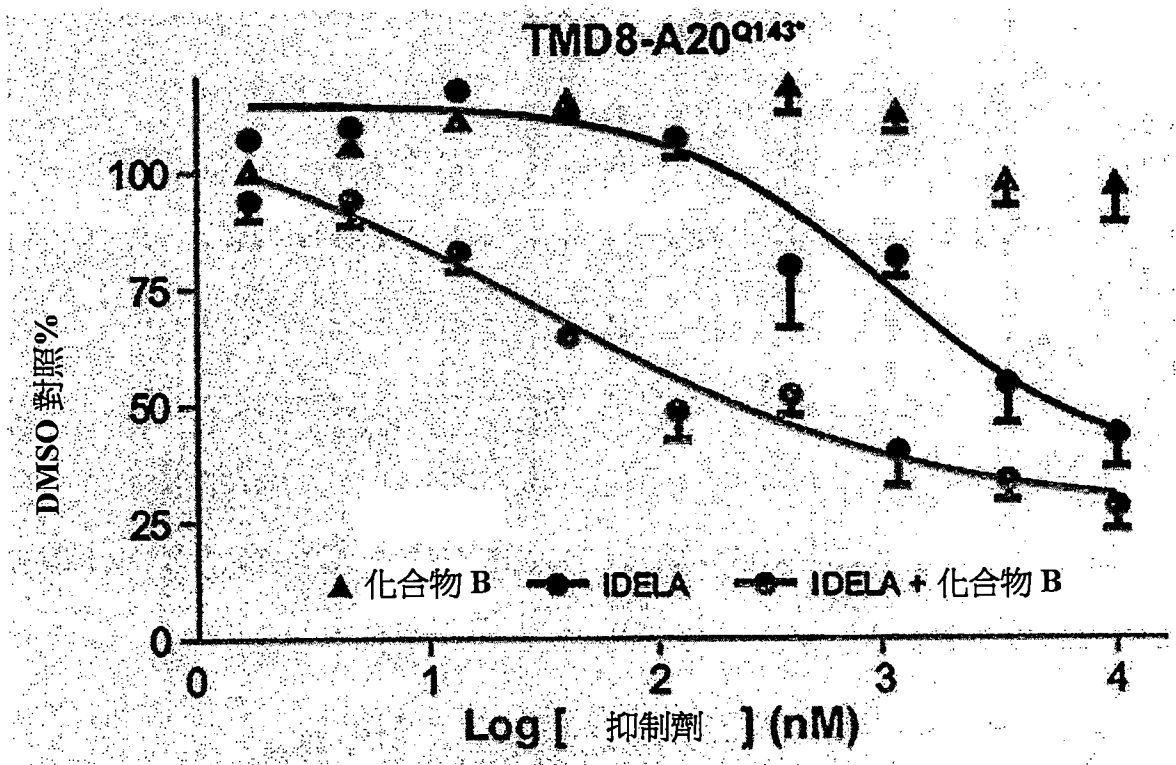


圖 3C

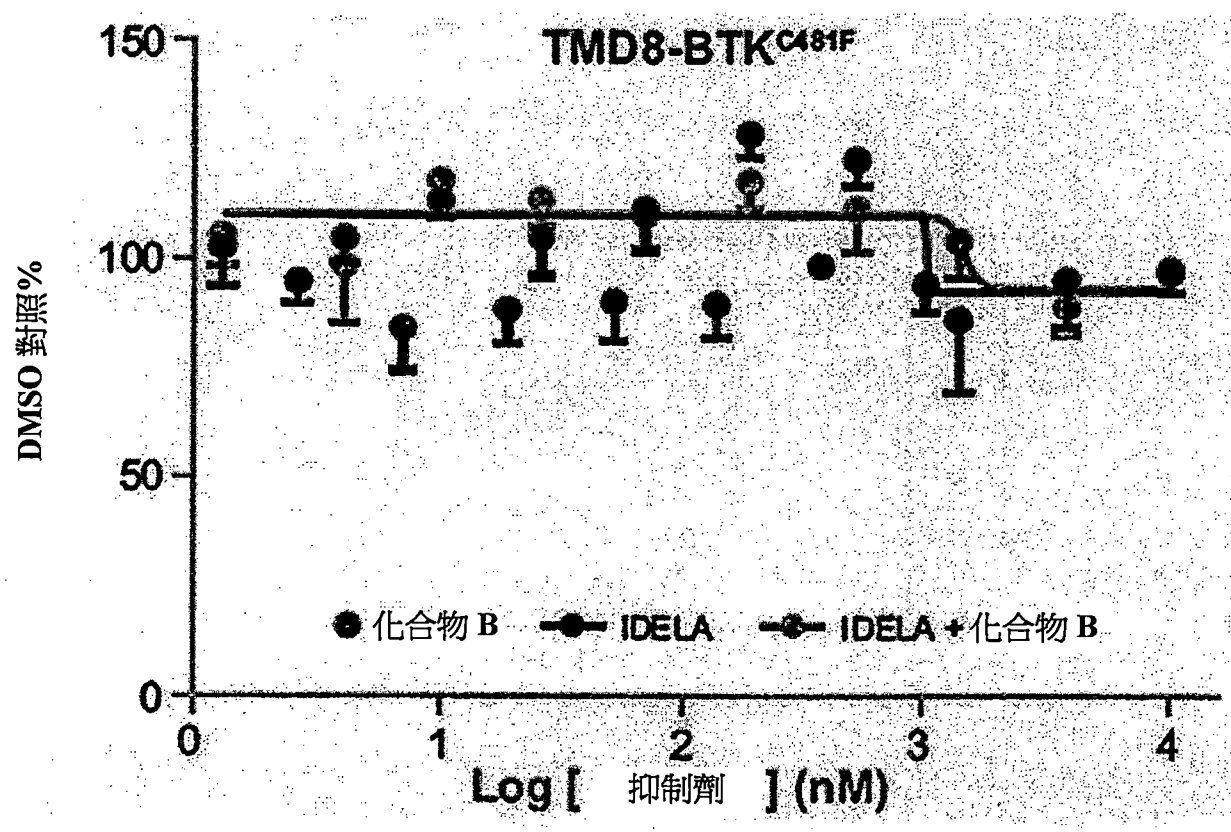


圖 3D

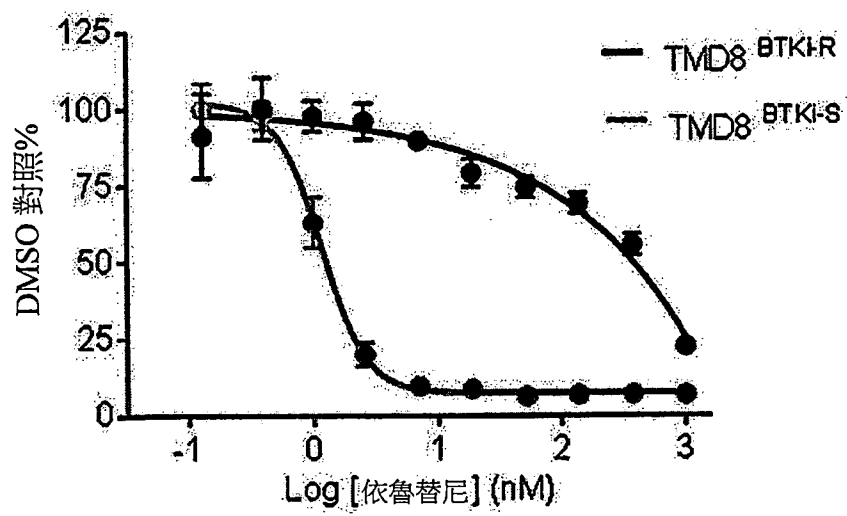


圖 3E

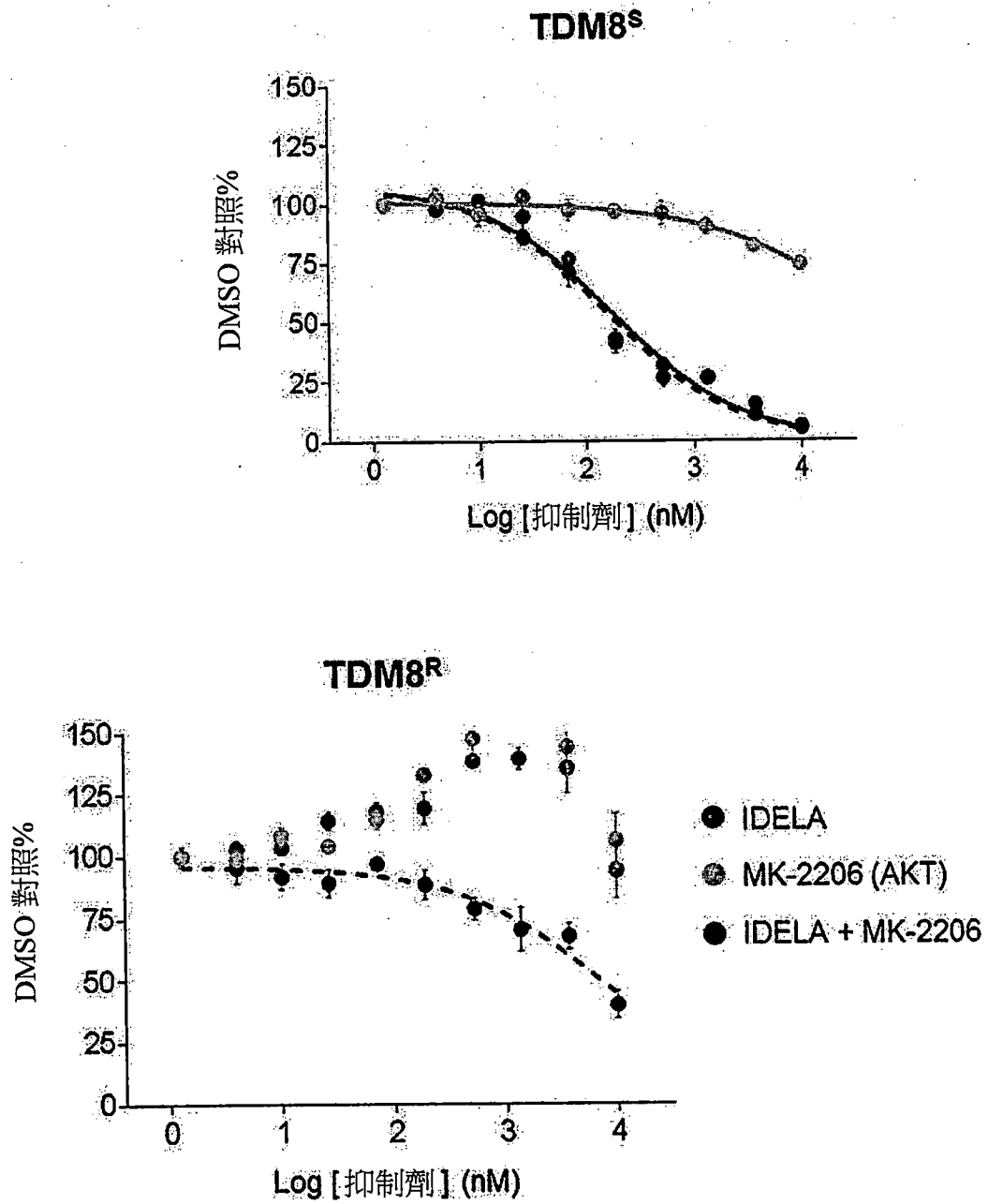


圖 11D

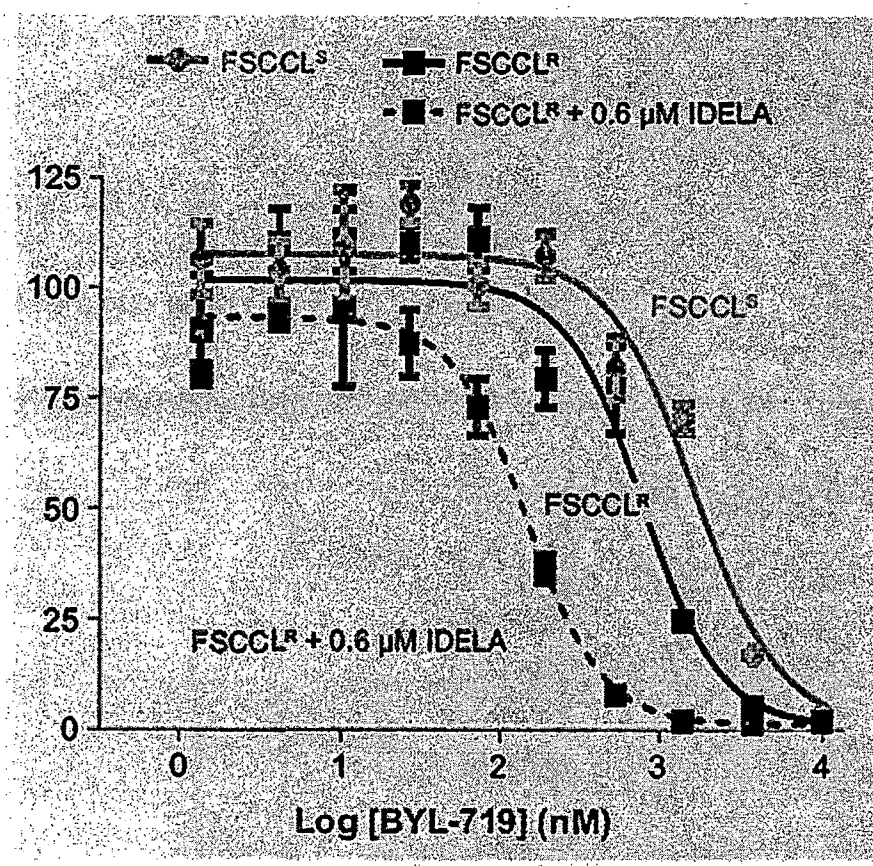


圖 17B

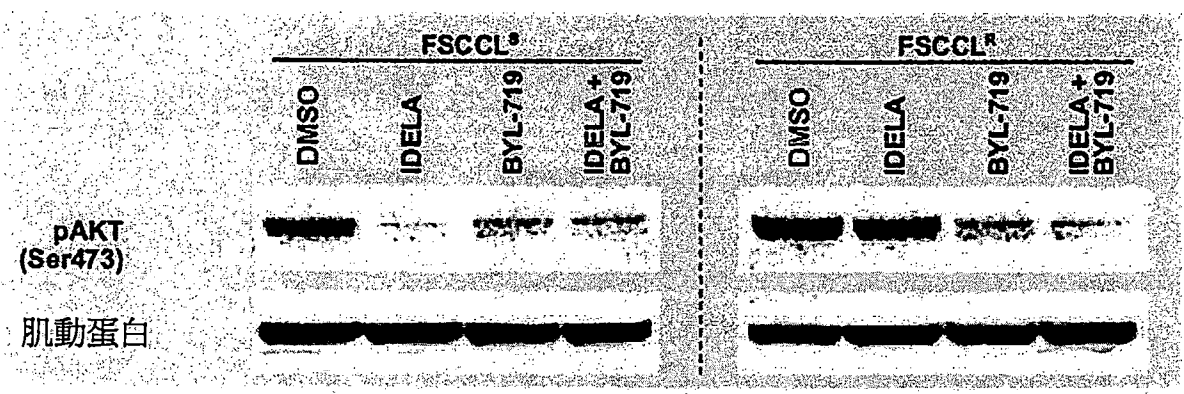


圖 18A

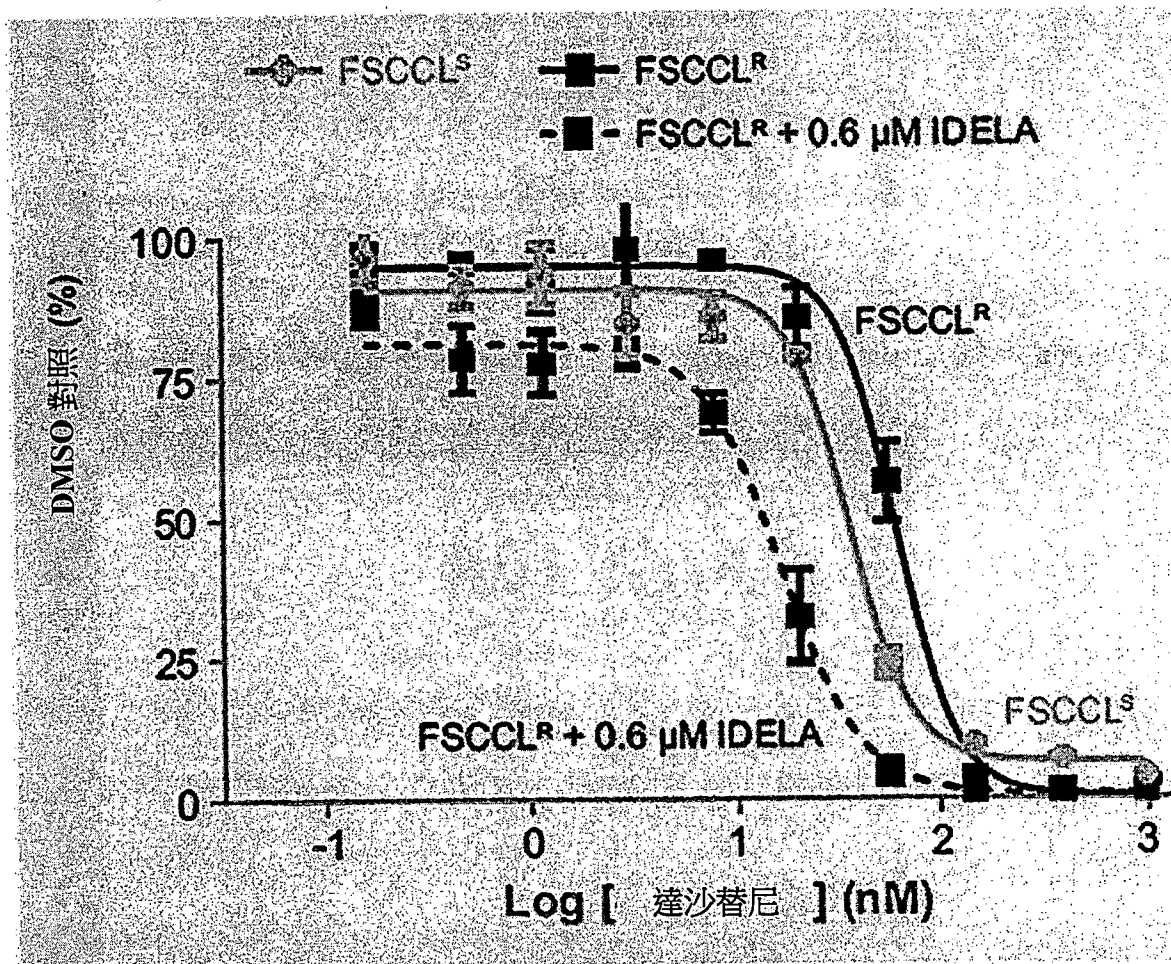


圖 20B

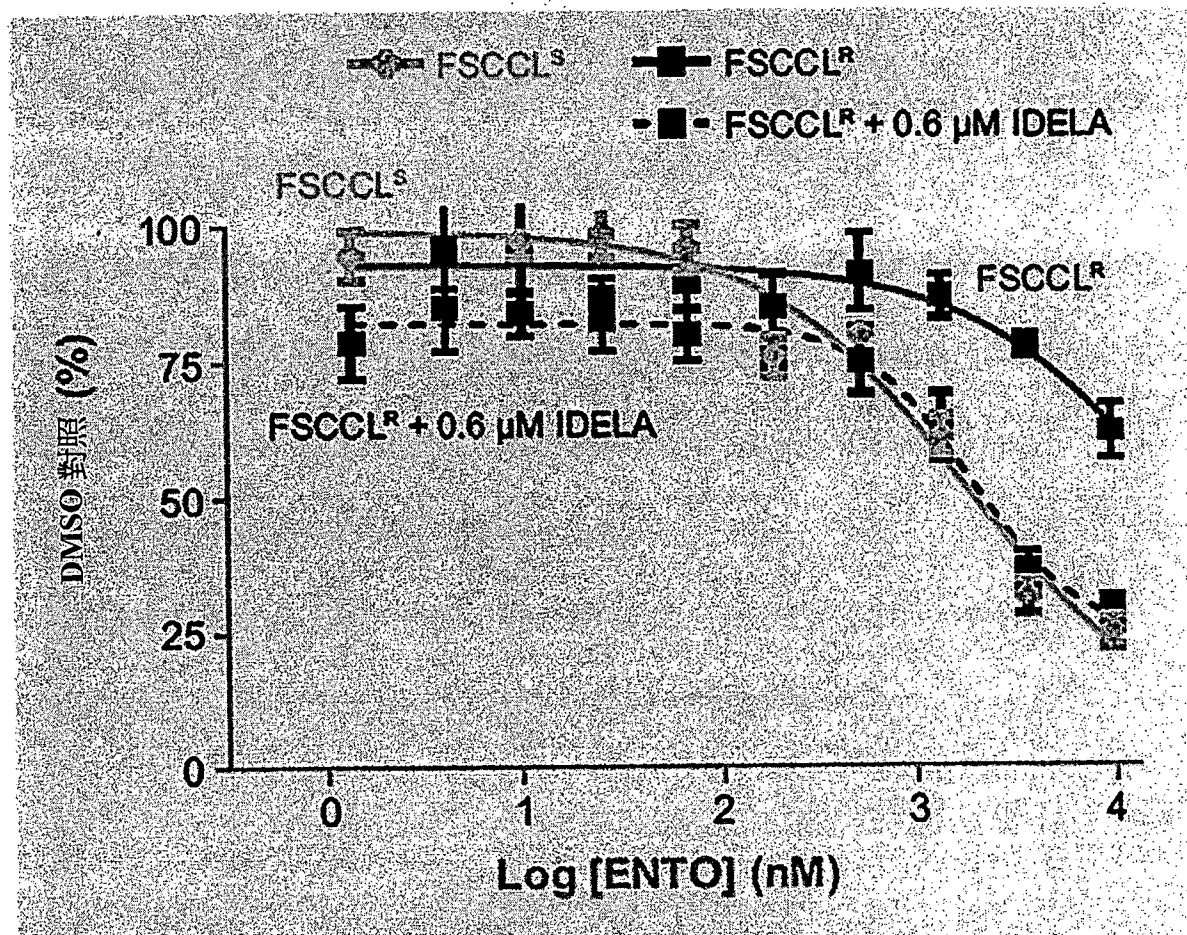


圖 21B

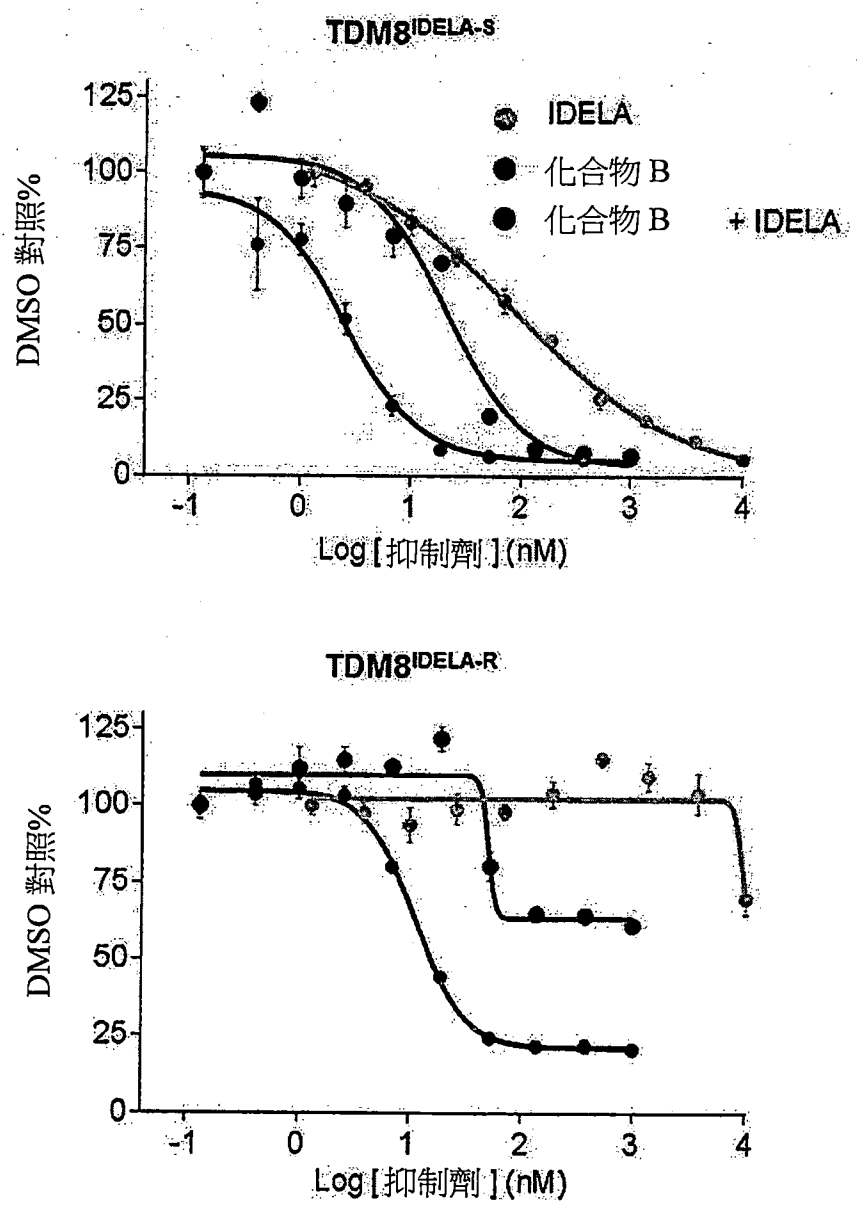


圖 23A

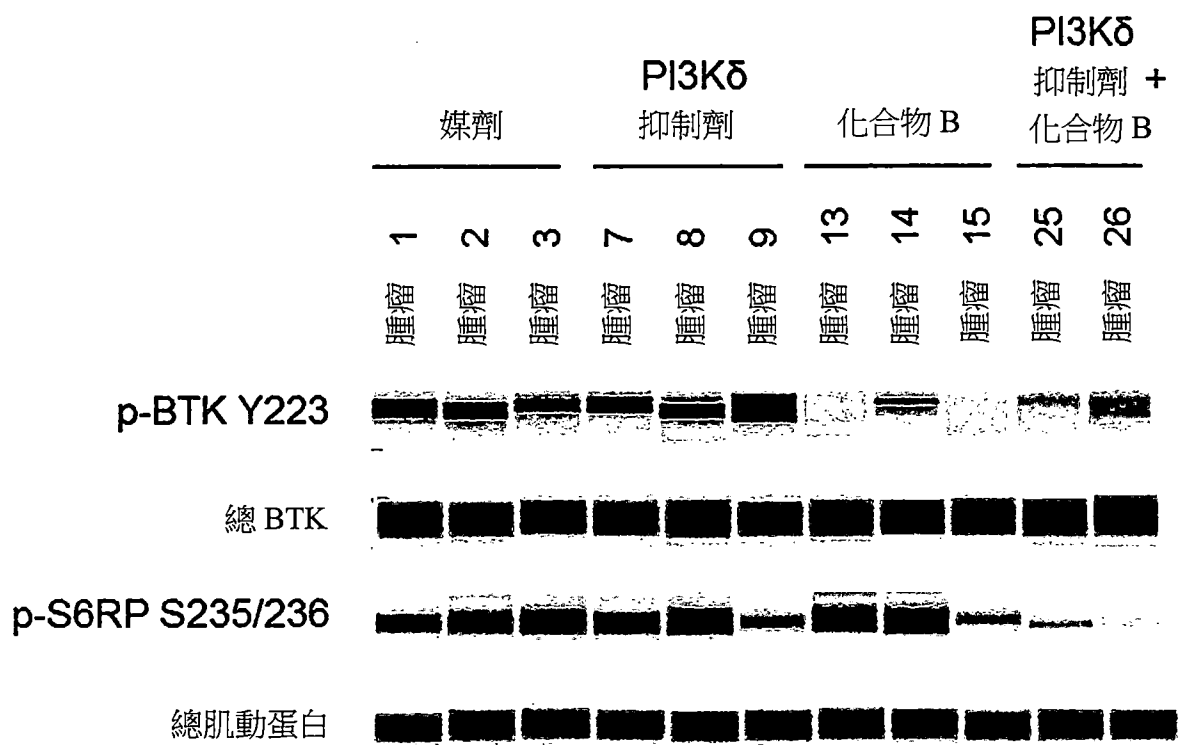


圖 24B