



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119606966 A

(43) 申请公布日 2025. 03. 14

(21) 申请号 202411391879.7

(22) 申请日 2017.07.28

(30) 优先权数据

62/368466 2016.07.29 US

62/369239 2016.08.01 US

(62) 分案原申请数据

201780046876.1 2017.07.28

(71) 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时贝尔瑟

(72) 发明人 M.戈塔迪斯 R.霍金斯 L.辛德

D.H.山田

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

专利代理师 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

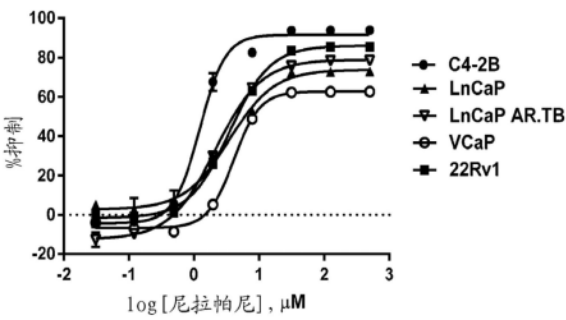
权利要求书1页 说明书15页 附图3页

(54) 发明名称

治疗前列腺癌的方法

(57) 摘要

本发明涉及治疗前列腺癌的方法。本发明公开了通过向对其有需要的受试者施用尼拉帕尼来治疗前列腺癌的方法。



1. 治疗有效量的尼拉帕尼或其盐在制备用于在需要此类治疗的人中治疗转移性前列腺癌的方法的药物中的用途,其中所述人携带选自以下的基因中至少一种DNA修复异常物:BRCA-1、BRCA-2、FANCA、PALB2、CHEK2、BRIP1、HDAC2和ATM。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述转移性前列腺癌是转移性去势敏感性前列腺癌或转移性去势难治性前列腺癌。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述转移性前列腺癌是抗雄激素抗性的。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中尼拉帕尼或其盐以约30mg/天至约400mg/天的量施用。

5. 根据权利要求4所述的用途,其中所施用的尼拉帕尼或其盐的量为约50mg/天。

6. 根据权利要求4所述的用途,其中所施用的尼拉帕尼或其盐的量为约100mg/天。

7. 根据权利要求4所述的用途,其中所施用的尼拉帕尼或其盐的量为约200mg/天。

8. 根据权利要求4所述的用途,其中所施用的尼拉帕尼或其盐的量为约300mg/天。

9. 根据权利要求6所述的用途,其中尼拉帕尼或其盐以100mg口服剂型每天一次口服施用。

10. 根据权利要求7所述的用途,其中尼拉帕尼或其盐以100mg口服剂型每天一次口服施用。

11. 根据权利要求8所述的用途,其中尼拉帕尼或其盐以三份100mg口服剂型每天一次口服施用。

12. 尼拉帕尼或其盐在制备用于治疗人的转移性去势敏感性前列腺癌的方法的药物中的用途,所述方法包括将三份100mg口服剂型的尼拉帕尼或其盐每天一次施用于所述人,其中所述人携带选自以下的基因中至少一种DNA修复异常物:BRCA-1、BRCA-2、FANCA、PALB2、CHEK2、BRIP1、HDAC2和ATM。

13. 根据权利要求1所述的用途,其中所述转移性去势敏感性前列腺癌已经接受过至少一线基于紫杉烷的化学疗法。

14. 根据权利要求1所述的用途,其中所述转移性去势敏感性前列腺癌已经接受过至少一线基于恩杂鲁胺、阿帕鲁胺或醋酸阿比特龙的化学疗法。

15. 根据权利要求1所述的用途,其中所述DNA修复异常物是基因组学病变。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述基因组学病变是纯合缺失、杂合缺失+缺失突变、或杂合缺失+缺失突变的拷贝中性损失。

17. 根据权利要求12所述的用途,其中所述DNA修复异常物是基因组学病变。

18. 根据权利要求17所述的用途,其中所述基因组学病变是纯合缺失、杂合缺失+缺失突变、或杂合缺失+缺失突变的拷贝中性损失。

## 治疗前列腺癌的方法

[0001] 本申请是分案申请,原申请的申请日为2017年07月28日,申请号为201780046876.1(PCT/US2017/044413),发明名称为“治疗前列腺癌的方法”。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 不适用。

### 技术领域

[0004] 本发明涉及通过向此类人施用安全和/或有效量的尼拉帕尼(niraparib)来治疗人的转移性未接受过内分泌治疗的前列腺癌的方法。

### 背景技术

[0005] 前列腺癌为男性中最常见的非上皮性恶性肿瘤,并且为西方国家中男性癌症的第二位致死原因。前列腺癌起因于前列腺中异常细胞的失控生长。一旦前列腺癌肿瘤发展,雄性激素诸如睾酮就促进前列腺癌肿瘤生长。在其早期阶段,局限性前列腺癌通常采用局部疗法,包括例如用外科手术切除前列腺和放射疗法进行治疗。然而,当局部疗法如在多至三分之一男性中的那样无法治愈前列腺癌时,该疾病发展为不可治愈的转移性疾病(即癌症已从身体的一个部位扩散到其它部位的疾病)。

[0006] 转移性前列腺癌雄激素阻断疗法(“ADT”)或雄激素抑制疗法的治疗被实行成使睾丸产生的睾酮减少。ADT包括外科手术去势(睾丸切除术)或使用促黄体激素释放激素(“LHRH”)拮抗剂或激动剂。LHRH拮抗剂的示例包括地加瑞克。LHRH激动剂的示例包括醋酸戈舍瑞林、醋酸组氨瑞林、醋酸亮丙瑞林和棕榈酸曲普瑞林。

[0007] 醋酸阿比特龙是阿比特龙的前药,抑制 $17\alpha$ 羟化酶/C17,20-裂解酶(细胞色素P450c17[CYP17]),即雄性激素生物合成的关键酶。醋酸阿比特龙与泼尼松的组合已被批准用于治疗以前接受过包含多西紫杉醇的化学疗法的患有转移性去势难治性前列腺癌(“mCRPC”)的男性。醋酸阿比特龙(1,000mg片剂日剂量)和泼尼松(5mg每日两次)疗法在患有mCRPC的患者中的功效和安全性由COU-AA-301和COU-AA-302(均为3期、多国、随机、双盲、安慰剂对照的研究)结果来建立。研究COU-AA-301是第一项3期研究,用于证明睾酮浓度进一步下降到采用醋酸阿比特龙抑制CYP17的雄激素阻断疗法(“ADT”)所实现的之下改善了患有mCRPC的患者存活。COU-AA-302表明相比于安慰剂+泼尼松,用醋酸阿比特龙+泼尼松治疗的未经化学治疗的患有mCRPC的患者的总体存活(“OS”)和影像学无进展存活(“rPFS”)显著地改善。

[0008] 所需要的是在具有高风险预后因素的mHNPc受试者中确定醋酸阿比特龙与低剂量泼尼松和ADT组合是否在改善rPFS和OS方面优于单独ADT的数据。

[0009] 因此,通过在mCRPC患者(包括具有DNA修复异常物的那些)中用尼拉帕尼抑制PARP,对包括去势难治性前列腺和转移性去势难治性前列腺在内的前列腺癌进行治疗。该治疗可紧随化学疗法之后,或者可用于未经化学治疗的受治疗者。该治疗可在AR靶向剂,例如恩杂鲁胺、阿帕鲁胺(apalutamide)和比卡鲁胺之后进行。因此,尼拉帕尼可提供另一种

治疗选项。

## 发明内容

[0010] 本发明涉及一种用于在需要此类治疗的人中治疗前列腺癌的方法,该方法包括,由和/或基本上由向人施用治疗有效量的尼拉帕尼组成。

[0011] 在一个实施方案中,本发明涉及一种在需要此类治疗的人中治疗前列腺癌的方法,该方法包括,由和/或基本上由向人施用治疗有效量的尼拉帕尼组成,其中前列腺癌为去势难治性前列腺癌(“CRPC”)、转移性去势难治性前列腺癌和/或抗雄激素抗性前列腺癌。

[0012] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种用于在需要此类治疗的人中治疗前列腺癌的方法,该方法包括,由和/或基本上由向人施用尼拉帕尼组成,其中所述人携带选自以下的至少一种DNA修复异常物:BRCA-1、BRCA-2、FANCA、PALB2、CHEK2、BRIP1、HDAC2和ATM。

[0013] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种用于在需要此类治疗的人中治疗前列腺癌的方法,该方法包括,由和/或基本上由向人施用尼拉帕尼组成,其中所述人携带至少一种DNA修复异常物,即BRCA-1或BRCA-2。

[0014] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种在需要此类治疗的人中治疗前列腺癌的方法,该方法包括,由和/或基本上由向人施用优选约30mg/天至约400mg/天,更优选300mg/天,并且最优选按三份100mg口服剂型每天口服一次的量的尼拉帕尼组成。

[0015] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种包含用于治疗前列腺癌、抗雄激素抗性前列腺癌、去势难治性前列腺癌和转移性去势难治性前列腺癌的尼拉帕尼的组合物。

## 附图说明

[0016] 图1:示出尼拉帕尼在体外抑制人前列腺肿瘤细胞系的生长。

[0017] 图2:示出尼拉帕尼在体外抑制PAR在两种人前列腺肿瘤细胞系中的形成。

[0018] 图3:示出尼拉帕尼治疗以剂量依赖性方式诱导 $\gamma$ -H2AX在22RV1细胞中的增加,如由流式细胞术所测量。

[0019] 图4:示出尼拉帕尼在体外22RV1、LNCaP AR-TB和C4-2B细胞中诱导 $\gamma$ -H2AX。

[0020] 图5:示出尼拉帕尼治疗抑制C4-2B-luc前列腺肿瘤在NSG雄性小鼠中的生长。

## 具体实施方式

[0021] 术语“受试者”是指已经是或是治疗、观察或实验的对象的哺乳动物,最优选指人。

[0022] 术语“治疗”是指对患有病理性病症的受试者治疗,并且指通过杀死癌细胞缓解该病症的效果,且还指导致病症进展被抑制的效果,并且包括进展速率的减缓、进展速率的终止、病症的改善和病症的治愈。作为预防性措施的治疗(即预防)也包括在内。

[0023] 术语“治疗有效量”指在组织系统中引发生物或医学反应的尼拉帕尼的量,其为研究人员、兽医、医师或其它临床医师所追寻的,其包括缓解或部分缓解所治疗的疾病、综合征、病症或障碍的症状。

[0024] 术语“安全且有效量”是指在人体中引起疾病进展和不可接受毒性的预防或改善的尼拉帕尼的量。

[0025] 术语“组合物”指有时包括治疗有效量的规定成分的药品,以及直接或间接地由规

定量的规定成分的组合产生的任何产品。

[0026] 如本文所用,术语“药学上可接受的”涉及在合理的医学判断范围内,适用于与人组织接触,无过度毒性、刺激、过敏反应、或其它问题或并发症,与合理的效/险比相称的化合物、材料、组合物和/或剂型。每种载体、赋形剂等在与制剂的其它成分相容的意义上必须都是“可接受的”。

[0027] 如本文所用,术语“雄激素受体”旨在包括野生型雄激素受体以及雄性激素抗性AR和/或与去势难治性前列腺癌相关的AR突变体。

[0028] 如本文所用,术语“抗雄激素”是指能够预防或抑制雄激素对体内正常反应性组织的生物学效应的一类激素受体拮抗剂化合物。在一些实施方案中,抗雄激素为小分子。抗雄激素包括恩杂鲁胺、阿帕鲁胺和醋酸阿比特龙。

[0029] 如本文所用,术语“第一代抗雄激素”是指表现出野生型AR多肽的拮抗剂活性的药剂。然而,第一代抗雄激素与第二代抗雄激素的不同之处在于第一代抗雄激素可能在CRPC中充当激动剂。

[0030] 示例性第一代抗雄激素包括但不限于氟他胺、尼鲁他胺和比卡鲁胺。

[0031] 如本文所用,术语“第二代抗雄激素”是指表现出野生型AR多肽的完全拮抗剂活性的药剂。第二代抗雄激素与第一代抗雄激素的不同之处在于第二代抗雄激素在表达升高水平的AR的细胞中诸如例如在CRPC中,充当完全拮抗剂。示例性第二代抗雄激素包括4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺(也称为ARN-509;CAS号956104-40-8);4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(也称为MDV3100或恩杂鲁胺;CAS号:915087-33-1)和RD162(CAS号915087-27-3)。在一些实施方案中,第二代抗雄激素在AR多肽的配体结合位点处或附近结合到AR多肽。

[0032] 如本文所用,术语“第三代抗雄激素”是指对野生型AR多肽和AR多肽的突变形式表现出完全拮抗剂活性的药剂,所述AR多肽的突变形式具有在如下文所示的AR多肽的配体结合结构域(LBD)中产生的突变。第三代抗雄激素与第一代抗雄激素保有的区别之处在于第三代抗雄激素在表达升高水平的AR的细胞中诸如例如在CRPC中,充当完全拮抗剂。

[0033] 如本文所用,术语“突变体”是指改变的(相比于参考)核酸或多肽,或指包含或表达此类改变的核酸或多肽的细胞或生物体。

[0034] 除非另外指出,如本文所用,术语“影响”或“受影响的”(当涉及受AR拮抗作用影响的疾病、综合征、病症或障碍)包括所述疾病、综合征、病症或障碍的一种或多种症状或临床表现的频率和/或严重性的降低;和/或包括防止所述疾病、综合征、病症或障碍的一种或多种症状或临床表现的发展或者所述疾病、综合征、病症或障碍的发展。

[0035] 本发明的实施方案包括尼拉帕尼的前药。一般来讲,这种前药会是化合物的官能衍生物,其在体内可容易地转化成所需的化合物。因此,在本发明的治疗或预防实施方案的方法中,术语“施用”涵盖了用具体公开的化合物或未具体公开的化合物治疗或预防所述的多种疾病、病症、综合征和障碍,但所述未具体公开的化合物在施用至患者后会于体内转化成指定化合物。例如,在“Design of Prodrugs(《前药设计》)”,H.Bundgaard编辑,Elsevier(爱思唯尔),1985年中描述了用于选择和制备适宜的前药衍生物的常规工序。

[0036] 雄激素受体 (AR)

[0037] 雄性激素结合靶组织的细胞内的特异性受体即雄激素受体 (AR)。AR 表达于多种身体组织中, 并且诸如睾酮 (T) 和双氢睾酮 (DHT) 的内源性雄激素配体的生理以及病理生理效应通过该受体表达。在结构上, AR 由三个主要功能结构域构成: 配体结合结构域 (LBD), DNA 结合结构域, 以及氨基末端结构域。结合 AR 并且模拟内源性 AR 配体效应的化合物称为 AR 激动剂, 而抑制内源性 AR 配体效应的化合物称为 AR 拮抗剂。雄性激素与受体的结合将其激活并使其结合到与靶基因相邻的 DNA 结合位点上。由此, 它与共激活因子蛋白和基础转录因子相互作用以调节所述基因的表达。因此, 经由其受体, 雄性激素引起细胞内基因表达的改变。这些改变最终影响细胞代谢量、分化或增殖, 这些在靶组织的生理学方面是可见的。在前列腺中, 雄性激素通过结合存在于雄性激素敏感组织的细胞质之内的 AR 来刺激前列腺组织和前列腺癌细胞生长。

[0038] 就用于男性避孕, 男性性功能增强, 男性生殖疾病以及原发性或继发性雄性性腺机能减退症的激素替代疗法 (HRT) 而言, 选择性调节 AR 的化合物在治疗或预防包括但不限于前列腺癌、良性前列腺肥大、女性多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、肌肉骨骼疾病诸如骨病、造血障碍、神经肌肉疾病、风湿疾病、癌症、AIDS、恶病质的多种疾病、病症和癌症中具有临床重要性。

#### [0039] 去势难治性前列腺癌

[0040] 阻断内源性激素 (例如睾酮) 作用的试剂 (抗雄激素) 高度有效且通常用于治疗前列腺癌 (雄激素脱离疗法)。虽然最初有效地抑制肿瘤生长, 这些雄激素脱离疗法最终在几乎所有情况下失效, 从而导致 CRPC。多数而非所有的前列腺癌细胞最初对雄激素撤除疗法起反应。然而, 前列腺癌细胞的存活群体随时间推移而出现, 因为它们已对雄激素脱离疗法所产生的选择压力作出响应并且目前是雄激素脱离疗法难以治愈的。非但可用疗法难以治愈原发性癌症, 而且癌细胞也可能从原发性肿瘤脱离并在血流中行进, 从而使疾病扩散到远处部位 (尤其是骨骼)。这称为转移性去势难治性前列腺癌 (“mCRPC”)。在其它作用之中, 这在受试者中导致严重疼痛和进一步的骨脆症。

[0041] 在一些实施方案中, 受试者的前列腺癌对于包括但不限于恩杂鲁胺、阿帕鲁胺和醋酸阿比特龙的抗雄激素治疗有抗性或不响应 (“抗雄激素抗性”)。

[0042] 尼拉帕尼即 2-[4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基]吡唑-7-甲酰胺的制备可见于 2011 年 12 月 6 日提交且标题为 “Amide Substituted Indazoles as Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors” 的美国专利号 8,071,623, 其要求于 2010 年 2 月 16 日提交的美国临时专利申请号 60/921,310 的权益, 以及 2013 年 5 月 7 日提交且标题为 “Pharmaceutically Acceptable Salts of 2-[4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl]-2H-indazole-7-carboxamide” 的美国专利号 8,436,185, 其要求 2008 年 1 月 8 日提交的美国临时专利申请号 61/010,333 的权益, 其各自以引用方式并入本文。

[0043] 本发明还提供了包含尼拉帕尼和药学上可接受的载体的药物组合物。包含活性成分的药物组合物可为适于口服的形式, 例如作为片剂、锭剂、糖锭、水性或油性混悬剂、可分散的粉剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊、或糖浆剂或酞剂。

[0044] 旨在口服的组合物可根据用于制备药物组合物的领域已知的任何方法进行制备, 并且为了提供配药学上优质和适口的制剂, 此类组合物可包含选自以下的一种或多种试剂: 甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂。片剂包含与适用于制备片剂的无毒性药学上可接受

的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可例如为惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;成粒剂和崩解剂,例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉、或藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶、聚乙烯-吡咯烷酮或阿拉伯树胶,以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可无包衣或可通过已知技术进行包衣,从而掩盖药物令人不悦的味道或延迟在胃肠道内的崩解和吸收,并从而在较长时段内提供持续作用。例如,可以采用水溶性掩味物质,诸如羟丙基-甲基纤维素或羟丙基纤维素,或延时物质,诸如乙基纤维素、乙酸丁酸纤维素。

[0045] 用于口服的制剂也可提供为硬明胶胶囊,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合;或软明胶胶囊,其中活性成分与水溶性载体诸如聚乙二醇或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0046] 水性混悬剂包含与适用于制备水性混悬剂的赋形剂混合的活性物质。此类赋形剂是悬浮剂,例如羟甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂可为天然存在的磷脂例如卵磷脂,或氧化烯与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或氧化烯与长链脂族醇的缩合产物例如十七亚乙基鲸蜡醇,或氧化烯与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物诸如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯,或氧化烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物例如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性混悬剂也可包含一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂、以及一种或多种甜味剂诸如蔗糖、糖精或阿斯巴甜。

[0047] 油性混悬剂可以通过使活性成分悬浮于植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油,或矿物油例如液体石蜡中进行配制。油性混悬剂可包含增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可添加甜味剂(诸如以上所列的那些)以及矫味剂来提供适口的口服制剂。这些组合物可通过加入抗氧化剂诸如丁基化羟基苯甲醚或 $\alpha$ -生育酚进行保存。

[0048] 适于通过加入水来制备水性混悬剂的可分散粉末和颗粒提供了与分散剂或润湿剂、悬浮剂以及一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂通过以上已提及的那些来举例说明。也可以存在附加的赋形剂,例如甜味剂、矫味剂和着色剂。这些组合物可通过加入抗氧化剂诸如抗坏血酸进行保存。

[0049] 本发明的药物组合物也可水包油型乳剂形式。油相可为植物油例如橄榄油或花生油,或矿物油例如液体石蜡,或这些的混合物。合适的乳化剂可为天然存在的磷脂,例如大豆卵磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或偏酯例如脱水山梨糖醇单油酸酯,以及所述偏酯与氧化烯的缩合产物例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。乳剂也可包含甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0050] 糖浆剂和酏剂可用甜味剂,例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖进行配制。此类制剂也可包含缓和剂、防腐剂、调味剂以及着色剂和抗氧化剂。药物组合物也可无菌可注射水溶液形式。在可接受的溶媒和溶剂当中,可以采用的是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。

[0051] 无菌可注射制剂也可活性成分溶解于油相内的无菌可注射水包油微乳剂。例如,可首先使活性成分溶解于大豆油和卵磷脂的混合物中。随后将该油溶液引入水和甘油的混合物中并处理形成微乳液。

[0052] 可通过局部弹丸式注射将注射溶液或微乳剂引入患者的血流中。另选地,以保持

本发明化合物恒定的循环浓度的方式施用该溶液或微乳剂可能是有利的。为了保持此类恒定浓度,可利用连续静脉内递送装置。此类装置的一个示例为Deltec CADD-PLUS™5400型静脉内泵。

[0053] 药物组合物可为用于肌内和皮下施用的无菌可注射的水性混悬剂或油性混悬剂的形式。该混悬剂可根据已知技术采用以上已提及的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂进行配制。无菌注射制剂也可作为无菌注射溶液或在无毒非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的混悬剂,例如作为1,3-丁二醇的溶液。此外,通常采用无菌的不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。为此,可采用任何温和的不挥发性油,包括合成单甘油酯或二甘油酯。另外,脂肪酸如油酸可用于注射制剂中。

[0054] 尼拉帕尼也可以作为直肠给药用的栓剂形式施用。这些组合物可通过使药物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在常温下为固体,但在直肠温度下为液体,并因此将在直肠中溶化以释放药物。此类材料包括可可油、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇混合物和聚乙二醇的脂肪酸酯。

[0055] 对于局部应用,采用包含本发明化合物的霜剂、软膏剂、胶冻剂、溶液剂或混悬剂(对于本申请的目的而言,局部应用应当包括漱口剂和含漱剂)。

[0056] 尼拉帕尼可经由局部使用合适的鼻内容媒和递送装置以鼻内形式施用,或者经由透皮途径使用本领域的普通技术人员熟知的那些透皮贴剂形式施用。要以透皮递送体系的形式施用,则在整个剂量方案中剂量施用将当然是连续的而不是间断的。尼拉帕尼可作为采用基质诸如可可油、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇混合物和聚乙二醇的脂肪酸酯的栓剂进行递送。

[0057] 当尼拉帕尼施用给受试者时,所选择的剂量水平取决于多种因素,包括但不限于特定化合物的活性、个体症状的严重程度、施用途径、施用时间、化合物的排泄速率、治疗的持续时间、组合使用的其它药物、化合物和/或材料,以及患者的年龄、性别、体重、病症、一般健康状况和既往病史。尼拉帕尼的量和施用途径最终将由医师来决断,但通常剂量将使得在作用部位的局部浓度将实现所需效果,而不导致实质性伤害或不良副作用。

[0058] 在整个疗程中,体内施用可以以单剂量连续或间断地(例如按适当间隔以分开的剂量)进行。确定最有效的施用方式和剂量的方法是本领域技术人员公知的,并随着治疗所用的制剂、治疗的目的、所治疗的靶细胞以及所治疗的受试者而改变。治疗医师可选择剂量水平和模式进行单次或多次施用。

[0059] 一般来讲,尼拉帕尼的合适剂量的范围为每天约100 $\mu$ g/千克至约250mg/千克受试者体重。当活性化合物为盐、酯、前药等时,施用量根据母体化合物来计算,从而使所用的实际重量成比例地增加。

[0060] 用于治疗前列腺癌的治疗有效量的尼拉帕尼或其药物组合物包括约30mg/天至约400mg/天的尼拉帕尼的剂量范围,或其中任意特定量或范围,特别是约300mg/天,以及按三份100mg口服剂型每天口服一次。待施用的尼拉帕尼的最佳剂量可容易确定,并且将随所使用的具体化合物、施用模式、制剂强度以及疾病、综合征、病症或障碍的进程而变化。此外,与待治疗的具体受试者相关的因素(包括受试者性别、年龄、体重、饮食和施用时间)将导致需要调整剂量以实现适当的治疗水平和所需的疗效。因此,上述剂量为一般情况的示例。当然,可能会存在其中较高或较低剂量范围是有益的个别情况,并且这类情况也在本发明的

范围内。

[0061] 尼拉帕尼可以在任何上述组合物和给药方案中施用,或者借助于本领域已确立的那些组合物和给药方案施用,只要尼拉帕尼的使用是需要它的受试者所要求的。

[0062] 实施例

[0063] 以下实施例是为了帮助理解本发明而示出的,并非旨在且不应该被解释为以任何方式限制实施例之后的权利要求书中所示出的本发明。

[0064] 实施例1

[0065] 尼拉帕尼在人前列腺肿瘤株中的体外细胞毒性

[0066] 在体外,在几种人前列腺肿瘤株中测试尼拉帕尼的细胞毒性。已知没有一种瘤株为BRCA-1或BRCA-2缺陷型。

[0067] 方法:

[0068] 在5种人前列腺癌细胞系中评估尼拉帕尼的体外细胞毒性:C4-2B,LNCaP,LNCaP AR.TB,VCaP以及22Rv1。使C4-2B,LNCaP,LNCaPAR.TB和22Rv1细胞系在补充有10%热灭活胎牛血清(FBS)(Life Technologies#16140-071)和非必需氨基酸(NEAA)(Life Technologies#11140-050)的RPMI1640+GlutaMAX™-I培养基(Life Technologies#61870-036)中生长;并且VCaP细胞在含有10%FBS和NEAA的DMEM+GlutaMAX™-I培养基(Life Technologies##10569-010)中生长。每7天对VCaP细胞进行继代培养;其它株系每隔3-4天分裂。

[0069] 通过将细胞以几种密度接种并以多至7天的间隔监测生长,测定各细胞系的细胞生长动力学。使用Promega Cell TiterGlo试剂(#G7571)测定生长,以借助于化学发光荧光素-荧光素酶反应来测量细胞ATP。在Perkin-Elmer Envision读板机上读取平板,并且对发光值作图,从而确定导致对数生长期的接种密度以及期望时间点Cell TiterGlo测定的线性范围内的细胞密度。

[0070] 对于尼拉帕尼胞毒实验,通过简单的胰蛋白酶消化收获细胞,并将各细胞系以适当的密度接种到96孔板的内部60个孔的100μL培养基中进行7天处理。各个板的外部孔填充有Dulbecco's磷酸盐缓冲盐水(DPBS;Life Technologies#14190-144)以减少测试孔的蒸发。使细胞在37°C潮湿的5%CO<sub>2</sub>培养箱中于平板中静置过夜。处理开始于将含有50μL的3×尼拉帕尼(最终浓度为500μM、125μM、31.3μM、7.8μM、1.95μM、0.49μM、0.12μM、0.03μM)的适当培养基添加到一式三份孔中。最终溶媒浓度为0.5%DMSO。

[0071] 将细胞培养7天。使用如上Cell TiterGlo试剂来测定处理之后的相对细胞存活率。基于未经处理的对照孔的发光平均值,将所有发光输出值规一化为抑制百分比,并且从各处理值中减去溶媒对照孔的平均抑制百分比。抑制百分比在GraphPad Prism 7.00中相对于logμM浓度作图。使用log(激动剂)与响应——可变斜率(四参数)拟合进行EC<sub>50</sub>值的非线性回归和计算。

[0072] 结果:

[0073] 细胞毒性测定法的结果示于图1和表1中。各细胞系的生长通过增大尼拉帕尼的浓度以剂量依赖性方式下降。C4-2B细胞似乎最为敏感,并且EC<sub>50</sub>值为约1.2μM。VCaP细胞似乎最不敏感,并且EC<sub>50</sub>值为4.1μM。

[0074]

细胞系	EC <sub>50</sub> , μM
-----	-----------------------

C4-2B	1.222
LNCaP	3.502
LNCaPAR.TB	2.140
VCaP	4.099
22Rv1	3.517

[0075] 表1:7-天尼拉帕尼处理人前列腺肿瘤细胞系的EC<sub>50</sub>值。

[0076] 实施例2

[0077] 尼拉帕尼对PAR形成的抑制

[0078] 在体外,在两种人前列腺肿瘤株中测试尼拉帕尼抑制聚(ADP)核糖(PAR)形成的能力。已知没有一种瘤株为BRCA-1或BRCA-2缺陷型。

[0079] 方法:

[0080] 在2种人前列腺癌细胞系即C4-2B和VCaP中评估用尼拉帕尼对PAR的抑制。使C4-2B细胞系在补充有10%FBS和NEAA的RPMI1640+GlutaMAX™-I培养基中生长并每隔3-4天分裂。使VCaP细胞在含有FBS和NEAA的DMEM+GlutaMAX™-I培养基中生长并每7天进行继代培养。

[0081] 通过简单的胰蛋白酶消化收获细胞,将各细胞系以适当的密度接种到6孔板的1mL培养基中。添加额外500μL的完全培养基,使每孔的总体积为1.5mL。使细胞在37℃潮湿的5%CO<sub>2</sub>培养箱中于平板中静置过夜。次日,从平板移除培养基,使用1mL无血清培养基(分别为RPMI或DMEM)洗涤细胞。处理开始于将含有1mL尼拉帕尼(在0.1%DMSO中的最终浓度为100μM、10μM、1μM、0.1μM、0.01μM和0μM)的适当培养基添加到一式三份孔中。将平板重新放回培养箱中保持两小时。

[0082] 在处理之后,使用HT PARP体内药效学测定II(Trevigen#4520-096-K)所提供的试剂和方法来制备提取物。从各个孔移除培养基并置入分别带标记的微量离心机管中,并且将平板置于冰上。将管以1500rpm旋转4分钟,以使药物温育期间从平板上脱离的任何细胞沉淀。使用24.5mL细胞裂解试剂以及250μL的100mM PMSF(溶于乙醇;Sigma#93482)以及250μL 100×蛋白酶抑制剂混合物(Thermo Scientific#78429)制备裂解缓冲液。在冰上将裂解缓冲液(300μL)添加到平板的各个孔中。将贴壁细胞刮到裂解缓冲液中并于冰上保持至少15分钟。从微量离心机管移除上清液,将6孔板的细胞裂解液添加到对应管的各管中。添加SDS(20%w/v)以使最终SDS浓度达到1%。将细胞提取物加热到95-100℃持续5分钟。在冷却至室温之后,将0.01体积的100X镁阳离子和3μL DNase添加到各个管中。将管简单地涡旋并重新放回37℃培养箱中保持90分钟。在温育之后,将管在室温下以10,000×g离心10分钟。如果存在沉淀,使用移液管将其移除并将提取物转移到96孔稀释平板中。使细胞提取物在-80℃下冷冻直到用于蛋白质定量和PAR ELISA测定。ELISA测定方案根据制造商的说明书来进行。

[0083] 根据制造商的96孔板方案,采用Biorad Quick Start牛血清白蛋白标准物组(#5000207)使用洗涤剂相容的Biorad DC蛋白质测定试剂盒II(#500-0002)进行蛋白质定量。将ELISA裂解缓冲液添加至标准物中,并将等体积的PBS添加到所有样品孔中以校正裂解缓冲液对蛋白质读数的任何影响。将样品一式两份进行测定。将缓冲液A'(25μL)添加到平板的所有孔中,并将200μL的缓冲液B立即添加到各个孔中。将平板在摇动器上于室温下温育15分钟。在SoftMax Pro 6.3版软件中,使用DC蛋白质测定方案在Molecular Devices M5读

板机上750nm处读取吸光度。在软件中执行标准曲线的线性回归、样品蛋白质值的内推以及对平行测定取平均值。将数据输出至Excel,其中执行对样品稀释液的任何校正。

[0084] 在GraphPad Prism版本7中分析PAR ELISA标准物和样品的发光值,其中计算标准曲线的线性回归和样品内插值。对样品稀释液校正内插PAR值 (pg PAR/mL) 并除以对应的蛋白质浓度,得到蛋白质的pg PAR/mg。这些值绘图于GraphPadPrismv7中。

[0085] 结果:

[0086] PAR测定的结果示于图2中。PAR随着各细胞系中尼拉帕尼浓度的增大以剂量依赖性方式下降。

[0087] 实施例3

[0088] 尼拉帕尼在体外人前列腺肿瘤株中诱导  $\gamma$ -H2AX

[0089] 在3种人前列腺癌细胞系22RV1、LNCaP AR.TB和C4-2B中测量尼拉帕尼诱导DNA双链断裂的能力。DNA双链断裂继之以相邻组蛋白  $\gamma$ -H2AX磷酸化,并且该磷酸化可通过抗体染色和流式细胞术进行测量。

[0090] 方法:

[0091] 22RV1、LNCaP AR.TB和C4-2B细胞系如上所概述生长。细胞系每3-4天传代一次。

[0092] 对于各细胞系,将 $2 \times 10^5$ 个细胞接种到12孔板 (Falcon#353043) 的各孔的1mL体积的培养基中。使细胞在37°C潮湿的5% CO<sub>2</sub>培养箱中静置过夜,然后添加包含 $2 \times$ 浓缩的连续稀释的尼拉帕尼的1mL培养基,以在一式三份孔中实现200 $\mu$ M、100 $\mu$ M、50 $\mu$ M、25 $\mu$ M、12.5 $\mu$ M、6.25 $\mu$ M、3.13 $\mu$ M、1.57 $\mu$ M、0.78 $\mu$ M、0.39 $\mu$ M、0.2 $\mu$ M和0.1 $\mu$ M的最终浓度。最终溶媒浓度为0.2% DMSO,并且获得各细胞系的一式三份孔的溶媒和培养基对照。将板再温育18小时。

[0093] 在用药物温育18小时之后,通过首先将2mL培养基转移到15mL圆锥管 (Corning#430798) 中收获得到各孔的细胞。然后将500 $\mu$ L的细胞离解缓冲液 (Gibco#13151-014) 添加到孔中并允许静置5分钟。使用1mL移液管,将1mL的培养基添加到孔中,通过吸移移去细胞,并将包含细胞的培养基转移到对应的15mL圆锥管中。将管在1200rpm下离心5分钟,丢弃上清液,并使沉淀的细胞重悬并转移到96孔v底平板 (Costar#3896) 中。将平板在1800rpm下离心3分钟,丢弃上清液,随后将孔用200 $\mu$ L的DPBS洗涤。该过程共重复3次洗涤。然后在4°C下,将细胞用100 $\mu$ L的包含1:800稀释的Invitrogen Live/Dead可固定溶液 (Invitrogen#L34957) 的DPBS染色20分钟。随后将细胞用150 $\mu$ L BD Pharmingen染色缓冲液 (染色缓冲液; BD#554657) 洗涤并在1800rpm下离心3分钟。将细胞用200 $\mu$ L染色缓冲液再洗涤2次,然后用DPBS洗涤一次。

[0094] 将细胞用100 $\mu$ L -20°C 70%乙醇/H<sub>2</sub>O固定并将平板于-20°C保存2小时。将细胞用染色缓冲液洗涤3次,在各次洗涤之间以2200rpm离心3分钟。然后,将细胞用100 $\mu$ L的1:1稀释的染色缓冲液和AXELL游离生物素Fc受体阻断剂 (Accurate Chemical&Scientific Corp#NB309) 于4°C温育20分钟。将细胞用150 $\mu$ L的染色缓冲液洗涤,随后以2200rpm离心3分钟,丢弃上清液,然后将细胞用50 $\mu$ L包含0.2% v/v Triton X-100 (Acros Organics#21568-2500) 的染色缓冲液连同1:100稀释的  $\gamma$ -H2AX抗体 (Biolegend#613408) 在室温下于暗处温育2小时。

[0095] 将细胞用200 $\mu$ L包含0.2% v/v Triton X-100的染色缓冲液洗涤一次,然后仅用200 $\mu$ L染色缓冲液洗涤一次。使细胞重悬于80 $\mu$ L的染色缓冲液中,并将50 $\mu$ L在BD Fortessa

流式细胞仪上进行分析。使用TreeStar FlowJo v9.8.5分析数据。对活细胞进行数据门控,随后在双线辨别后,评估整个群体的 $\gamma$ -H2AX抗体信号。结果绘图于GraphPadPrismv7中。

[0096] 结果:

[0097] 22RV1细胞系的代表性柱状图示于图3中,示出不同浓度尼拉帕尼的效应。将药物处理的样品与溶媒和培养基对照进行比较并且绘图于4中。 $\gamma$ -H2AX信号升到显著高于溶媒对照的最低浓度示于表2中。结果示出,在各前列腺肿瘤株中,尼拉帕尼以剂量依赖性方式诱导 $\gamma$ -H2AX。

[0098]

细胞系	第1显著 浓度 ( $\mu$ M)
22RV1	1.57
LnCaP.AR.TB	3.13
C4-2B	1.57

[0099] 表2:诱导 $\gamma$ -H2AX显著变化的尼拉帕尼的最小浓度

[0100] 实施例4

[0101] 尼拉帕尼在小鼠中抑制C4-2B人前列腺肿瘤的生长。

[0102] 在非肥胖性糖尿病(NOD)重症联合免疫缺陷(scid) $\gamma$ (NOD.Cg-Prkdc Il2rg/SzJ)(NSG)小鼠的预建立人前列腺皮下C4-2B模型中测试尼拉帕尼的活性。不认为该肿瘤模型是BRCA-1或BRCA-2缺陷型的。

[0103] 方法:

[0104] 溶媒为制备的0.5%甲基纤维素(Methocel™F4M)并在暗处于4°C保存。所有制剂被制备成以10mL/kg体重的体积给予。使用NSG雄性小鼠(Jackson Laboratories)。在进行任何实验过程之前,使动物适应一周。将小鼠在一次性IVC-笼(Innovive, San Diego, CA, USA)中于19°C至22°C温度和35%至40%湿度下以12-h明:暗循环分组饲养(每笼5只)。对小鼠饲喂高压消毒的高脂肪(6%)实验室固体饵料并自由进水。

[0105] 给小鼠在右肋腹处注射含有LNCaP C4-2B-luc标记的细胞( $1 \times 10^6$ 个肿瘤细胞)的200 $\mu$ L体积的Cultrex®:RPMI 1640培养基(1:1比率)。小鼠按照肿瘤体积(肿瘤体积=241 $\pm$ 14mm<sup>3</sup>)随机化分组,每个处理组10只小鼠。小鼠通过灌服(p.o.)每日以10mL/kg剂量体积给予溶媒或如下所示包含尼拉帕尼的溶媒。治疗开始=第1天。经过第24天的研究对小鼠进行治疗。

[0106] 组1 0mg/kg溶媒(0.5%Methocel F4M)经QD p.o.给予

[0107] 组2含25mg/kg尼拉帕尼的0.5%Methocel F4M经QD p.o.给予

[0108] 组3含50mg/kg尼拉帕尼的0.5%Methocel F4M经QD p.o.给予

[0109] 对于每只个体动物,[使用式:肿瘤体积(mm<sup>3</sup>)=(a $\times$ b<sup>2</sup>)/2];其中“a”表示长度,并且“b”为通过卡尺测量确定的肿瘤宽度]在整个研究过程中每周监测两次体重和肿瘤体积。对于已经存在的肿瘤,肿瘤生长的时程表达为平均值 $\pm$ 均值标准误差(SEM)。

[0110] 结果:

[0111] 约研究第22天开始,经溶媒处理的小鼠的肿瘤体积开始达到肿瘤伦理极限(对于个体肿瘤体积参见图5)。肿瘤体积数据呈现最多至研究第24天(当10只经溶媒处理的小鼠中有9只继续留在研究中时)。在18、22和24天的治疗之后,每日p.o.给予50mg/kg尼拉帕尼

的组3示出显著抑制/延缓肿瘤生长,并且这些天的肿瘤生长抑制(TGI)值为约40%。在第18天、第22天和第24天观察到肿瘤生长的显著差异(\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$ )。以25mg/kg尼拉帕尼给予的小鼠并未示出显著的肿瘤生长抑制,但在第22天和第24天存在约12%的适度TGI。

#### [0112] 实施例5

[0113] 实施多中心、开放性标记研究,从而在经过至少一线基于紫杉烷的化学疗法和至少一线抗雄性激素疗法(例如醋酸阿比特龙、恩杂鲁胺、阿帕鲁胺)的具有mCRPC和DNA-修复异常物的18岁以上男性受试者中评估每日一次给予300mg尼拉帕尼的功效和安全性。研究将招募约100名受试者。在研究期间及研究药物的最后剂量之后多至30天监测受试者的安全性。治疗将继续直至疾病发展,不可接受的毒性、死亡、或发起者终止研究。

[0114] 研究将由4个阶段组成;仅用于生物标记评价的预筛阶段,筛选阶段,治疗阶段和跟进阶段。功效评价包括以下:肿瘤测量:胸部、腹腔和盆腔CT或MRI扫描以及全身骨骼扫描( $^{99m}\text{Tc}$ )、血清PSA、存活状态、CTC、以及症状性骨骼事件(SSE)。

[0115] 300mg尼拉帕尼将作为胶囊剂( $3 \times 100\text{mg}$ )提供,以供每日口服一次。胶囊剂必须整体吞服。受试者应当在早晨(随餐或不随餐)服用其剂量。尽管不考虑研究药物,未经历外科手术去势的受试者必须继续接受定期处方GnRHa。所有GnRHa疗法应当在eCRF的伴随用药部分有记录。

[0116] 治疗周期定义为28天。受试者将在第1周期的第1天开始服用尼拉帕尼。足以用于各治疗周期的尼拉帕尼的量将在各周期的第一天分发。如果受试者错过剂量,则若受试者在约12小时窗口内记起,该剂量应当被补充。否则,受试者应当在次日服用下一剂量,而无需补偿所错过的剂量。所错过的剂量应当记录于eCRF中。

#### [0117] 用于生物标记评价的预筛阶段

[0118] 如果受试者对DNA修复异常物呈生物标记阳性,则对预筛阶段进行评价。所有受试者将需要签署预筛阶段的特定ICF,并提供基线人口统计学特征和特定疾病的病史。预筛阶段可在筛选阶段之前的任何时间发生。

[0119] 相比于在基于血液的测定可用之后进入的受试者,对基于血液的测定可用之前进入预筛阶段的受试者测定生物标记阳性的过程将有所不同。这2个过程描述如下。

#### [0120] 在基于血液的测定可用之前测定生物标记阳性的过程

[0121] 受试者签署预筛ICF。如果受试者已经具有先前通过FoundationOne®基因组分析的肿瘤组织,则在受试者准许发布之后,可审阅FoundationOne®数据以基于表1所定义的标准确定合格性。如果受试者呈生物标记阳性,他们适合进入筛选阶段。如果受试者不具有先前通过FoundationOne®基因组分析的肿瘤组织,则他们必须具有通过主办方批准的测试分析生物标记阳性的存档或最近收集(推荐的)肿瘤组织。如果受试者呈生物标记阳性,他们适合进入筛选阶段。

[0122] 另外将在预筛阶段期间从所有受试者采集血样,并保存到基于血液的测定变得可用时。在基于血液的测定变得可用的时刻,将分析储存的血样与肿瘤组织样品结果的一致性。该分析可发生在血液的测定变得可用之后的任何时间。

#### [0123] 在基于血液的测定可用之后测定生物标记阳性的过程

[0124] 受试者签署预筛ICF。对受试者采集血样并寄出以供生物标记阳性分析。如果受试者已经具有先前通过 **FoundationOne**<sup>®</sup> 基因组分析的肿瘤组织,则在受试者准许发布之后,可审阅 **FoundationOne**<sup>®</sup> 数据以基于表1所定义的标准确定合格性。如果受试者呈生物标记阳性,他们适合进入筛选阶段并且不需要等待基于血液的分析结果。如果 **FoundationOne**<sup>®</sup> 基因组呈阴性,若他们通过基于血液的测定被确定呈生物标记阳性,受试者仍可被认为有资格。如果受试者不具有先前通过 **FoundationOne**<sup>®</sup> 基因组分析的肿瘤组织并且存档的组织可用,则发起对存档的肿瘤组织的检索和分析的请求。如果基于血液的测定结果呈生物标记阳性,则受试者适合进入筛选阶段并且不需要等待基于存档的肿瘤组织的分析结果。基于存档的肿瘤组织的分析结果在可用时可与基于血液的结果一起使用,以用于一致性和衔接性研究。

[0125] 根据研究发起者的判断力,如果基于血液的测定结果呈阴性,则基于存档的肿瘤组织的结果可用于确定合格性。

[0126] 如果没有存档的肿瘤组织可用,则受试者必须同意采集肿瘤组织。

[0127] 如果基于血液的测定结果呈生物标记阳性,则最新的肿瘤组织必须在第1周期第1天之前收集以供后续一致性和衔接性研究使用。最近收集的肿瘤组织的分析可发生在研究期间的任何时间,并且在受试者进入筛选阶段之前可能并不需要结果。

[0128] 根据研究发起者的判断力,如果基于血液的测定结果呈阴性,则最近收集的肿瘤组织可用于确定合格性。

[0129] 一旦受试者在预筛阶段期间被鉴定呈生物标记阳性,筛选阶段应当在30天内开始。

#### [0130] 筛选阶段

[0131] 所有生物标记 • 阳性受试者必须在筛选阶段中进行任何研究相关的过程之前签署主要研究ICF。在该阶段期间,将对合格标准进行评述,并且完整的临床评价将如时间和事件计划表所指定的那样实施。除非另外指明,筛选过程将在第1周期第1天之前进行多至35天。在第1周期第1天之前,将接受成像多至8周。如果在第1周期的14天内实施,筛选临床安全性实验室评价可用于第1周期第1天评估。

[0132] 可对不满足所有入选标准或满足排除标准的受试者重新筛选一次。重新筛选根据研究人员的判断并且需要发起者的批准和同意。待重新筛选的受试者必须在预筛之前签署新的ICF。在计划登记的35天之内重新筛选的受试者可使用初始筛选实验室结果、计算机断层成像(CT)/磁共振成像(MRI)和骨扫描(如果仍在第1周期第1天的8周之内)来确定合格性(如果这些不为重新筛选的原因)。

#### [0133] 治疗阶段

[0134] 治疗阶段将在第1周期第1天开始并将继续直至研究药物中断。施用研究药物之前第1周期第1天或筛选时进行的最后测量(无论哪个值在最后)将定义为基线值。除非另外指明,对各周期的访视将具有 $\pm 3$ -天窗口。研究访视将从第1周期第1天的日期起计算。受试者可在需要图像的访视 $\pm 7$ 天之内进行成像。参考治疗阶段期间的治疗访视和评估的时间和事件计划表。

[0135] 对于PK和药效动力学取样日,受试者不得在研究访视的早晨在家服用研究药物。

研究药物应在现场服用。PK和药效动力学取样日和时间细节提供于时间和事件计划表中。关于PK取样的附加细节提供于9.3部分。用于PK和药效动力学的血样处理和储存过程的细节提供于实验室操作手册中。

[0136] 如果临床适用,可更为频繁地重复临床评价和实验室研究。研究药物治疗将继续直至疾病发展,不可接受的毒性、死亡、或发起者终止研究。一旦受试者中断研究药物,受试者必须在研究药物的最后剂量之后30天内完成治疗结束(EoT)访视,并且进入跟进阶段。

[0137] 治疗结束访视

[0138] 治疗结束访视必须计划在研究药物的最后剂量后30天之内或施用新抗前列腺癌疗法之前(无论哪个先发生)。如果受试者不能返回EoT访视场地,应当联系受试者以收集研究药物最后剂量后30天之内发生的AE。

[0139] 跟进阶段

[0140] 一旦受试者完成治疗阶段,将经由临床访视、电话访问、病历纪录审核、或其它方便的方法每3个月进行存活随访和SSE。认为与研究药物有关的不考虑因果关系和SAE的死亡将在事件发现或通知的24小时内收集和报道。如果经由电话联系获得随访消息,则必须获得通信的书面文档以查看源文档。

[0141] DNA修复异常物的生物标记阳性样品

[0142] 为了评价受试者是否呈生物标记阳性,基于血液的测定可在研究期间变得可用,其将提供比基于组织的分析更迅速的方法来测定生物标记阳性状态,同时对受试者更为方便。在基于血液的测定变得可用之前,肿瘤组织(存档或最近收集)将需要分析。为了确保所有受试者(无论他们何时进入研究)具有可用于分析(即,用于一致性和衔接性研究)的相同生物标记数据,将从签署预筛知情同意书(ICF)的所有受试者采集肿瘤组织和血样。相比于在基于血液的测定可用之后进入的受试者,对基于血液的测定可用之前进入预筛阶段的受试者测定生物标记阳性的过程将有所不同。然而,对所有受试者评估肿瘤组织和血液两者的生物标记阳性状态。

[0143] 为了符合研究,受试者必须通过肿瘤组织(存档或最近收集)或血液测试(当可用时)来确认生物标记阳性。该研究所关注的生物标记和生物标记阳性标准列于表3中。将进行分析来定义双等位基因丢失(例如突变共表达频率,具有拷贝数损失)代用指标,并且这些代用指标可用于在该信息变得可用时确定生物标记阳性。

[0144] 表3:生物标记组和阳性标准

[0145]	基因	定义	阳性所需的基因组学病变
	BRCA-1	<u>乳腺癌基因 1</u>	-纯合缺失 -杂合缺失+缺失突变 -杂合缺失+缺失突变的拷贝中性损失
	BRCA-2	<u>乳腺癌基因 2</u>	
	FANCA	<u>范科尼贫血互补组 A 基因</u>	
	PALB2	<u>BRCA2 基因的配偶蛋白和定位蛋白</u>	
	CHEK2	<u>关卡激酶 2 基因</u>	
	BRIP1	<u>BRCA1 相互作用蛋白 C-末端解旋酶 1 基因</u>	
	HDAC2	<u>组蛋白脱乙酰酶 2 基因</u>	
	ATM	<u>共济失调毛细血管扩张突变基因</u>	
	ATM	<u>共济失调毛细血管扩张突变基因</u>	激酶催化结构域中的单等位基因有害突变
	对照基因		
	AR	<u>雄激素受体基因</u>	
	TP53	<u>肿瘤蛋白质 53 基因</u>	

[0146] 所有基因中的单等位基因丢失将可接受,以进入研究直至对于双等位基因丢失的现有算法得到验证。

[0147] 循环肿瘤细胞

[0148] 在时间和事件计划表中所指定时间点,将血样收集到细胞储存管中。在中心实验室评价CTC计数,以评估对研究药物的响应。

[0149] 用于RNA的全血

[0150] 全血样本将收集在Paxgene管中。前列腺肿瘤中存在的多种核糖核酸(RNA)转录物是在RNA中可检测的,并且这些样品的分析将允许评价尼拉帕尼可能产生的潜在抗性机制。

[0151] 循环肿瘤DNA

[0152] 疗程期间收集的血浆样本用于筛选通过循环肿瘤DNA(ctDNA)所观察的DNA修复异常物随时间的水平或类型变化,并且监测尼拉帕尼抗性的潜在标记。

[0153] 尽管上述说明通过提供的实施例进行说明来指出了本发明的原理,但应当理解,本发明的实践涵盖以下权利要求书及其等同形式的范围内的所有一般变型形式、改变形式和/或修改形式。

[0154] 本申请涉及以下实施方案:

[0155] 1.一种在需要此类治疗的人中治疗前列腺癌的方法,所述方法包括向所述人施用安全且有效量的尼拉帕尼。

[0156] 2.根据实施方案1所述的方法,其中所述前列腺癌为去势难治性前列腺癌或转移性去势难治性前列腺癌。

[0157] 3.根据实施方案2所述的方法,其中所述前列腺癌是抗雄激素抗性的。

[0158] 4.根据实施方案3所述的方法,其中所述人携带选自以下的至少一种DNA修复异常物:BRCA-1、BRCA-2、FANCA、PALB2、CHEK2、BRIP1、HDAC2和ATM。

[0159] 5.根据实施方案4所述的方法,其中所述DNA修复异常物为BRCA-1或BRCA-2。

[0160] 6.根据实施方案5所述的方法,其中所述前列腺癌为去势难治性前列腺癌。

[0161] 7.根据实施方案5所述的方法,其中所述前列腺癌为转移性去势难治性前列腺癌。

[0162] 8.根据实施方案6所述的方法,其中尼拉帕尼以约30mg/天至约400mg/天的量施用。

[0163] 9. 根据实施方案8所述的方法, 其中所施用的尼拉帕尼的量为约300mg/天。

[0164] 10. 根据实施方案9所述的方法, 其中尼拉帕尼以三份100mg口服剂型每天一次口服施用。

[0165] 11. 一种治疗人的去势难治性前列腺癌和抗雄激素抗性前列腺癌的方法, 所述方法包括将三份100mg口服剂型的尼拉帕尼每天一次施用于所述人。

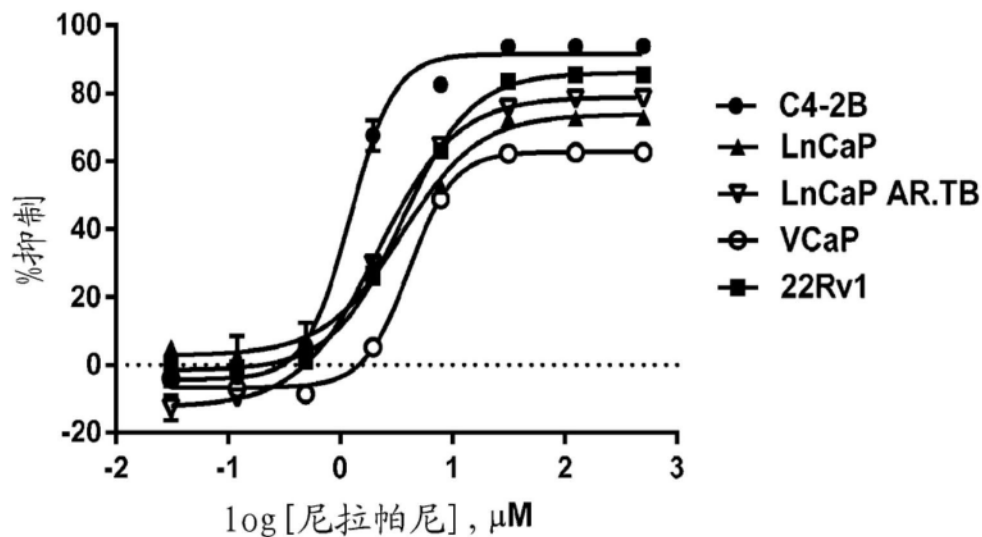


图1

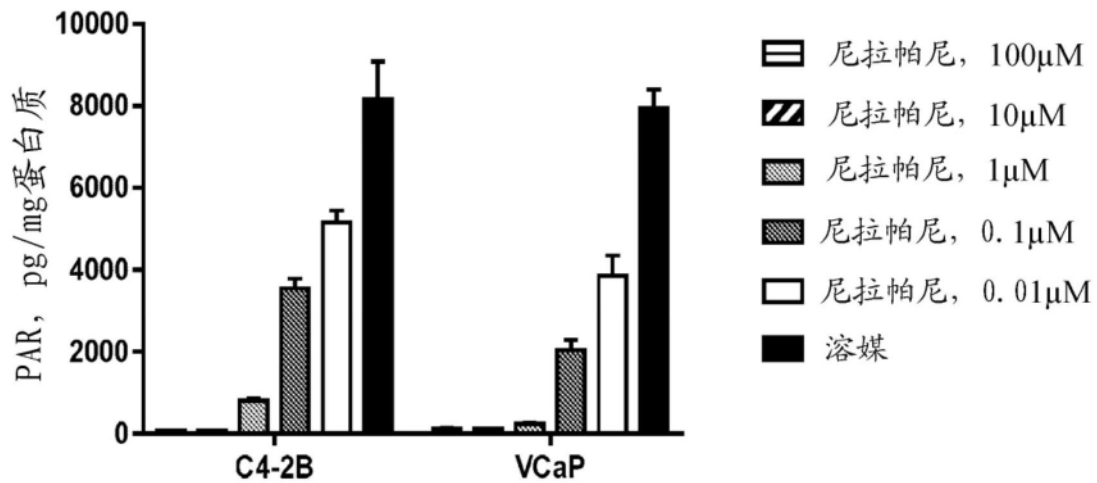


图2

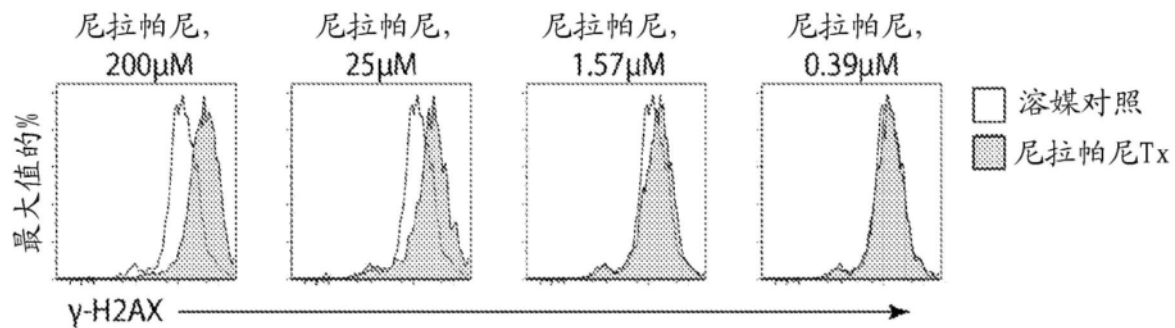


图3

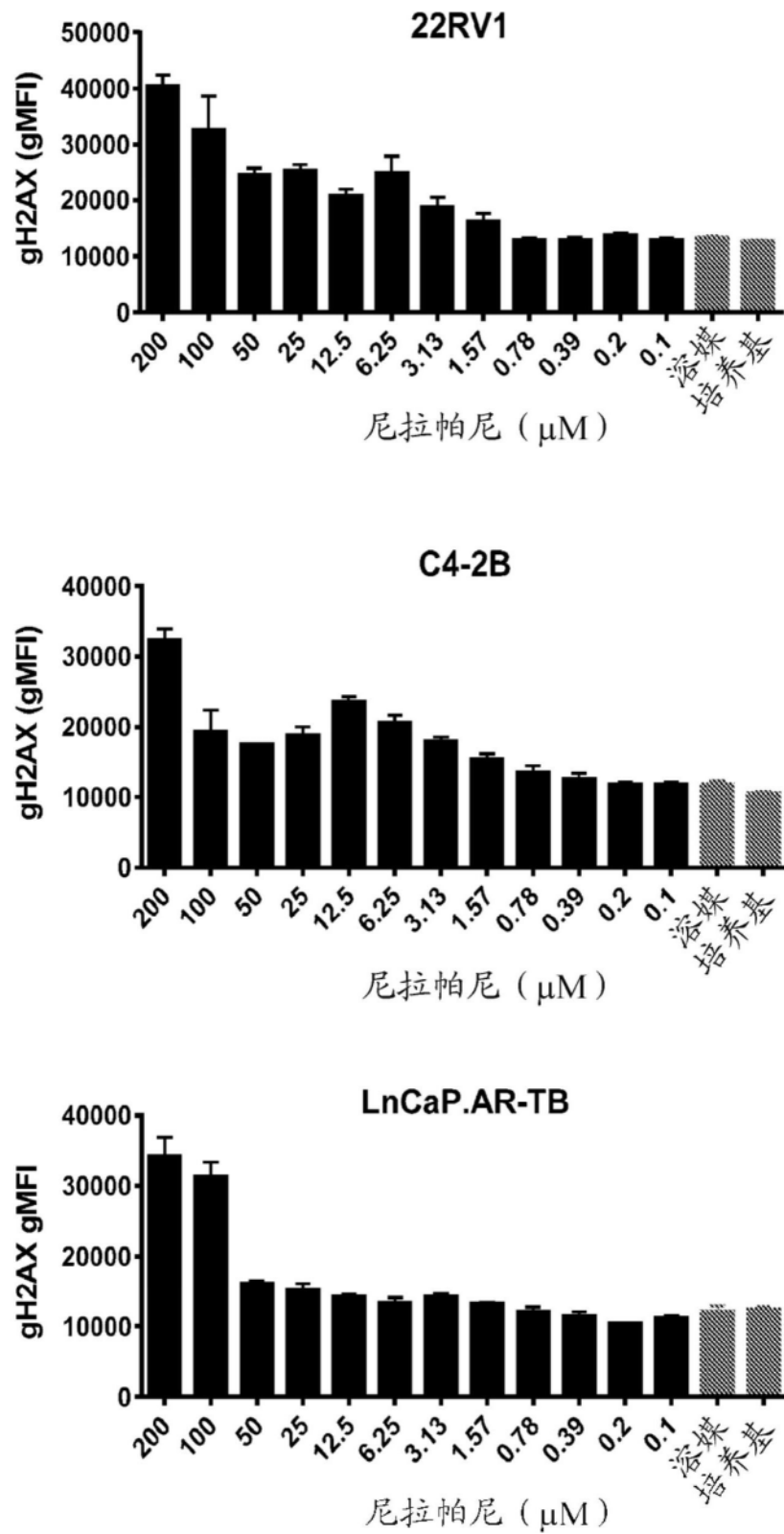


图4

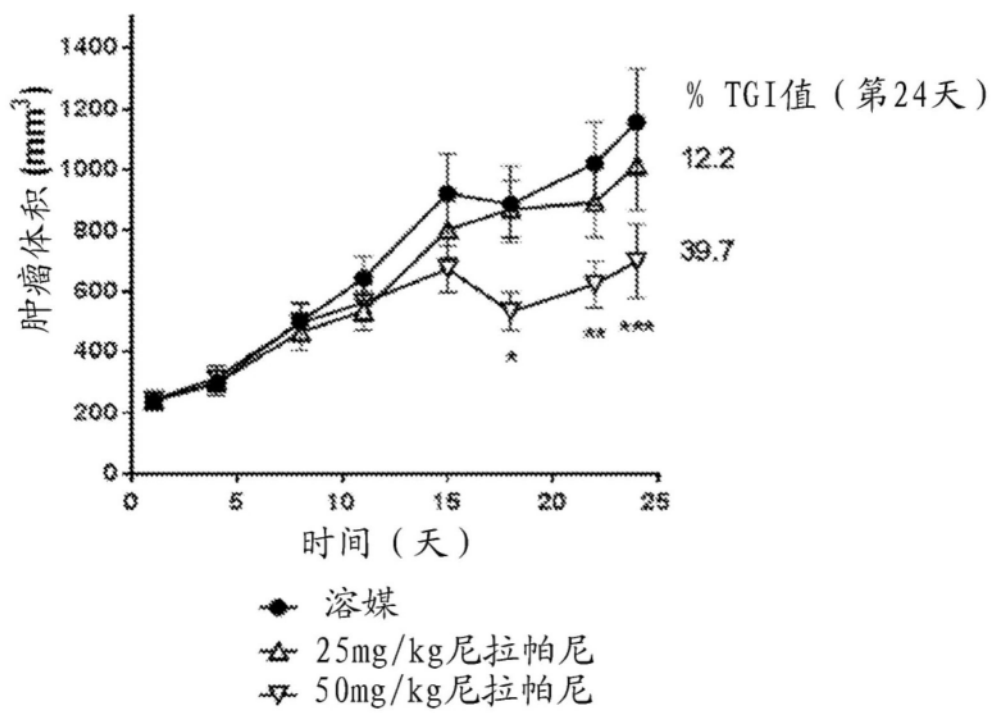


图5