



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111479560 A

(43)申请公布日 2020.07.31

(21)申请号 201880081345.0

(22)申请日 2018.04.30

(30)优先权数据

62/572,791 2017.10.16 US

62/617,745 2018.01.16 US

62/630,594 2018.02.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.06.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/030100 2018.04.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/078920 EN 2019.04.25

(71)申请人 阿拉贡药品公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 A.莫利纳

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 李进 黄希贵

(51)Int.Cl.

A61K 31/00(2006.01)

A61K 31/4178(2006.01)

A61K 31/4152(2006.01)

A61K 31/4155(2006.01)

A61K 31/4166(2006.01)

A61K 31/192(2006.01)

A61K 31/4365(2006.01)

A61K 31/426(2006.01)

A61K 31/427(2006.01)

A61K 31/496(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

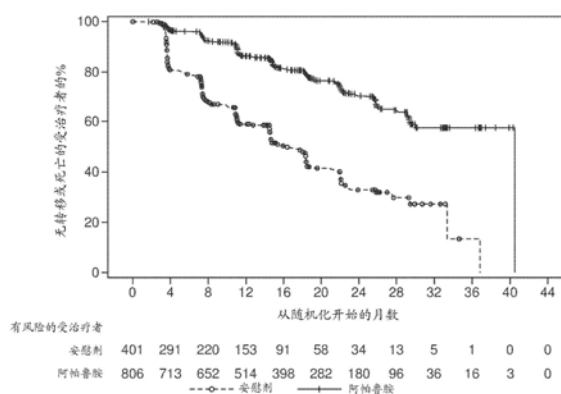
权利要求书3页 说明书49页 附图7页

(54)发明名称

用于治疗非转移性去势难治性前列腺癌的
抗雄激素

(57)摘要

本文描述了使用经批准的含有阿帕鲁胺、恩杂鲁胺或达罗鲁胺的药物产品治疗非转移性去势难治性前列腺癌的方法。本文还描述了含有阿帕鲁胺、恩杂鲁胺或达罗鲁胺的药物产品,以及销售或许诺销售抗雄激素药物产品的方法。



1. 一种治疗非转移性去势难治性前列腺癌的方法,所述方法包括以所述药物产品的药物产品标签中描述的量,向患有非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类施用经批准的含有抗雄激素的药物产品。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述非转移性去势难治性前列腺癌是高风险非转移性去势难治性前列腺癌。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中男性人类患有所述非转移性去势难治性前列腺癌并且具有少于或等于10个月的前列腺特异性抗原倍增时间(PSADT)。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中患有所述非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类已接受用于治疗癌症的至少一种先前疗法。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中用于治疗癌症的所述先前疗法是比卡鲁胺或氟他胺。

6. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中患有所述非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类是未经治疗的。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中患有所述非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类是成人。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗雄激素的施用提供男性人类的无转移生存期的延长。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗雄激素的施用提供改善的抗肿瘤活性,如通过转移时间(TTM)、无进展生存(PFS)率、症状进展时间、总体生存(OS)率或细胞毒性化疗法开始时间所测量。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗雄激素的施用导致不超过3级不良事件。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗雄激素是第二代抗雄激素。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述抗雄激素是阿帕鲁胺、达罗鲁胺或恩杂鲁胺。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述抗雄激素是恩杂鲁胺。

14. 根据权利要求12所述的方法,其中所述抗雄激素是阿帕鲁胺。

15. 根据权利要求13所述的方法,其中恩杂鲁胺每天施用。

16. 根据权利要求14所述的方法,其中阿帕鲁胺每天施用。

17. 根据权利要求14所述的方法,其中阿帕鲁胺按连续每天给药日程表口服施用。

18. 根据实施方案14所述的方法,其中阿帕鲁胺以约240mg/天的剂量口服施用。

19. 根据实施方案14所述的方法,其中阿帕鲁胺以每天四次约60mg的剂量口服施用。

20. 根据权利要求14所述的方法,其中阿帕鲁胺以固体剂型存在。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中阿帕鲁胺被配制为片剂。

22. 根据权利要求14所述的方法,其中当与以下中的一者或多者共同施用时,所施用的阿帕鲁胺的量减少:

(a) CYP2C8抑制剂,优选地吉非罗齐或氯吡格雷;或

(b) CYP3A4抑制剂,优选地酮康唑或利托那韦。

23. 根据权利要求14所述的方法,其中阿帕鲁胺不与以下药物共同施用:

- (a) 主要被CYP3A4代谢的药物,优选地地瑞那韦、非洛地平、咪达唑仑或辛伐他汀;
- (b) 主要被CYP2C19代谢的药物,优选地安定或奥美拉唑;
- (c) 主要被CYP2C9代谢的药物,优选地华法林或苯妥英;或
- (d) 为UGT底物的药物,优选地左甲状腺素或丙戊酸。

24. 根据权利要求14所述的方法,其中阿帕鲁胺不与以下药物共同施用:

- (a) 为P-gp底物的药物,优选地非索非那丁、秋水仙碱、达比加群酯或地高辛;或
- (b) BCRP/OATP1B1底物,优选地拉帕替尼、甲氨蝶呤、罗苏伐他汀或瑞格列奈。

25. 一种销售经批准的含有阿帕鲁胺的药物产品的方法,所述方法包括销售此类药物产品,其中此类药物产品的参考列出的药物的药物产品标签包括用于治疗非转移性去势难治性前列腺癌の説明。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中所述药物产品是ANDA药物产品、补充新药申请药物产品或505 (b) (2) 药物产品。

27. 一种许诺销售经批准的含有阿帕鲁胺的药物产品的方法,所述方法包括许诺销售此类药物产品,其中此类药物产品的参考列出的药物的药物产品标签包括用于治疗非转移性去势难治性前列腺癌の説明。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述药物产品是ANDA药物产品、补充新药申请药物产品或505 (b) (2) 药物产品。

29. 一种销售经批准的含有阿帕鲁胺的药物产品的方法,所述方法包括销售此类药物产品,其中用于此类药物产品的参考列出的药物的所述药物产品标签包括无转移生存期数据。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中阿帕鲁胺联合雄激素剥夺疗法组的所述无转移生存期数据具有约40.5个月的中值。

31. 一种许诺销售经批准的含有阿帕鲁胺的药物产品的方法,所述方法包括许诺销售此类药物产品,其中用于此类药物产品的参考列出的药物的所述药物产品标签包括无转移生存期数据。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中阿帕鲁胺联合雄激素剥夺疗法组的所述无转移生存期数据具有约40.5个月的中值。

33. 一种改善患有非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类中的无转移生存期的方法,所述方法包括联合雄激素剥夺疗法向所述男性人类施用经批准的含有阿帕鲁胺的药物产品。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中所述中值无转移生存期为约40.5个月。

35. 根据权利要求33或34所述的方法,其中所述经批准的药物产品是ANDA药物产品或补充新药申请药物产品。

36. 一种改善患有非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类中的无转移生存期的方法,所述方法包括联合雄激素剥夺疗法向所述男性人类提供经批准的含有阿帕鲁胺的药物产品。

37. 根据权利要求36所述的方法,其中所述中值无转移生存期为约40.5个月。

38. 根据权利要求36或37所述的方法,其中所述经批准的药物产品是ANDA药物产品或补充新药申请药物产品。

39. 根据权利要求36至38中任一项所述的方法, 其中此类药物产品的参考列出的药物的所述药物产品标签包括用于治疗非转移性去势难治性前列腺癌的说明。

40. 一种经批准的药物产品, 其具有至少一种经批准的适应症, 其中所述经批准的药物产品含有阿帕鲁胺。

41. 根据权利要求40所述的经批准的药物产品, 其中所述经批准的药物产品是NDA药物产品、ANDA药物产品、补充新药申请药物产品或505 (b) (2) 药物产品。

42. 根据权利要求40所述的经批准的药物产品, 其中所述经批准的药物产品的参考列出的药物产品包括药物产品标签。

43. 根据权利要求42所述的经批准的药物产品, 其中所述药物产品标签包括无转移生存期数据。

44. 根据权利要求43所述的经批准的药物产品, 其中阿帕鲁胺联合雄激素剥夺疗法组的所述无转移生存期数据具有约40.5个月的中值。

用于治疗非转移性去势难治性前列腺癌的抗雄激素

技术领域

[0001] 本文公开了用经批准的含有选自恩杂鲁胺、阿帕鲁胺和达罗鲁胺的抗雄激素的药物产品治疗非转移性去势难治性前列腺癌的方法。本发明还公开了销售或许诺销售经批准的含有选自恩杂鲁胺、阿帕鲁胺和达罗鲁胺的抗雄激素的药物产品的方法。

背景技术

[0002] 对于男性而言,前列腺癌是第二常诊断出的癌症和第六大癌症致死原因,在全世界男性中占总新癌症病例的14%(903,500)以及总癌症死亡的6%(258,400)。基于疾病的程度、激素状态以及是否存在可检测到的转移,将前列腺癌从被诊断出到死亡的过程最恰当地分类为以下一系列临床分期:局部疾病、放射疗法或外科手术后前列腺特异性抗原(PSA)的水平升高但不存在可检测到的转移,以及在非去势或去势期的临床转移。虽然外科手术、放射或这两者的组合对于患有局部疾病的患者可能有效,但是这些患者中有相当比例会复发,如通过PSA的水平升高所证实,复发可导致转移进一步发展,特别是在高风险组中转变为该疾病的致死期。

[0003] 雄激素耗竭是具有以下通常可预见到的结果的标准治疗:PSA水平下降,肿瘤不增殖的稳定期,然后是PSA水平升高并再生长为去势难治性疾病。在过去,ADT一直是转移性前列腺癌患者的护理标准。

[0004] 对去势难治性前列腺癌的分子谱研究常常显示出雄激素受体(AR)表达提高,这种表达提高可通过AR基因扩增或其它机制发生。

[0005] 需要克服先前疗法的潜在治疗缺陷的下一代AR拮抗剂。本发明所公开的方法涉及这些和其它重要需求。

发明内容

[0006] 本文描述了治疗非转移性去势难治性前列腺癌的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向患有或疑似患有非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类施用安全且有效量的至少一种抗雄激素。在一些实施方案中,非转移性去势难治性前列腺癌是高风险非转移性去势难治性前列腺癌。在一些实施方案中,男性人类患有所述非转移性去势难治性前列腺癌并且具有少于或等于10个月的前列腺特异性抗原倍增时间(PSADT)。在另外的实施方案中,患有所述非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类已接受用于治疗癌症的至少一种先前疗法,任选地其中用于治疗癌症的先前疗法是比卡鲁胺或氟他胺。在另外的实施方案中,患有所述非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类是未经治疗的。在其它实施方案中,患有所述非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类是成人。

[0007] 在一些实施方案中,抗雄激素的施用提供男性人类的无转移生存期的延长。在一些实施方案中,抗雄激素的施用提供改善的抗肿瘤活性,如通过转移时间(TTM)、无进展生存(PFS)率、症状进展时间、总体生存(OS)率或细胞毒性化学疗法开始时间所测量。在其它实施方案中,施用安全且有效量的抗雄激素实现不超过3级不良事件。

[0008] 在一些实施方案中,抗雄激素是第二代抗雄激素。在某些实施方案中,抗雄激素是阿帕鲁胺、恩杂鲁胺或达罗鲁胺。在某些实施方案中,抗雄激素是阿帕鲁胺。在某些实施方案中,抗雄激素是恩杂鲁胺。在某些实施方案中,抗雄激素是达罗鲁胺。

[0009] 在一些实施方案中,治疗非转移性去势难治性前列腺癌的方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向患有非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类施用安全且有效量的阿帕鲁胺,其中阿帕鲁胺口服施用。在一些实施方案中,阿帕鲁胺每天施用。在一些实施方案中,阿帕鲁胺按连续每天给药日程表口服施用。在另外的实施方案中,阿帕鲁胺以约240mg/天的剂量口服施用。在其它实施方案中,阿帕鲁胺以每天四次约60mg的剂量口服施用。

[0010] 在一些实施方案中,阿帕鲁胺以固体口服剂型存在。在一些实施方案中,阿帕鲁胺被配制为片剂。在一些实施方案中,阿帕鲁胺被配制为软凝胶。在一些实施方案中,阿帕鲁胺被配制为硬壳胶囊。

[0011] 在一些实施方案中,恩杂鲁胺以固体口服剂型存在。在一些实施方案中,恩杂鲁胺被配制为片剂。在一些实施方案中,恩杂鲁胺被配制为软凝胶。在一些实施方案中,恩杂鲁胺被配制为硬壳胶囊。

[0012] 在一些实施方案中,达罗鲁胺以固体口服剂型存在。在一些实施方案中,达罗鲁胺被配制为片剂。在一些实施方案中,达罗鲁胺被配制为软凝胶。在一些实施方案中,达罗鲁胺被配制为硬壳胶囊。

[0013] 本文还提供了治疗非转移性去势难治性前列腺癌的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向患有非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类施用经批准的含有阿帕鲁胺的药物产品,其中当与以下中的一者或多者同时施用时,阿帕鲁胺的剂量减少:

[0014] (a) CYP2C8抑制剂,优选地吉非罗齐或氯吡格雷;或

[0015] (b) CYP3A4抑制剂,优选地酮康唑或利托那韦。

[0016] 在一些实施方案中,阿帕鲁胺不与以下物质共同施用:

[0017] (a) 主要被CYP3A4代谢的药物,优选地地瑞那韦、非洛地平、咪达唑仑或辛伐他汀;

[0018] (b) 主要被CYP2C19代谢的药物,优选地安定或奥美拉唑;

[0019] (c) 主要被CYP2C9代谢的药物,优选地华法林或苯妥英;或

[0020] (d) 为UGT底物的药物,优选地左甲状腺素或丙戊酸。

[0021] 在另外的实施方案中,阿帕鲁胺不与以下物质共同施用:

[0022] (a) 为P-gp底物的药物,优选地非索非那丁、秋水仙碱、达比加群酯或地高辛;或

[0023] (b) BCRP/OATP1B1底物,优选地拉帕替尼、甲氨蝶呤、罗苏伐他汀或瑞格列奈。

[0024] 在另一方面,本文描述了销售抗雄激素的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:使抗雄激素例如达罗鲁胺、恩杂鲁胺、阿帕鲁胺进入商业流程,其中所述抗雄激素包括包含使用抗雄激素治疗前列腺癌的说明的包装说明书。在某些实施方案中,抗雄激素是阿帕鲁胺。

[0025] 在另外的方面,本文描述了销售经批准的含有抗雄激素例如达罗鲁胺、恩杂鲁胺、阿帕鲁胺的药物产品的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:使此类药物产品进入商业流程,其中此类药物产品包括包含使用抗雄激素治疗前列

腺癌的说明的包装说明书。在某些实施方案中,抗雄激素是阿帕鲁胺。

[0026] 在另外的方面,本文描述了许诺销售抗雄激素的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:许诺使经批准的含有抗雄激素例如达罗鲁胺、恩杂鲁胺、阿帕鲁胺的药物产品进入商业流程,其中所述抗雄激素包括包含使用抗雄激素治疗前列腺癌的说明的包装说明书。在某些实施方案中,抗雄激素是阿帕鲁胺。

[0027] 在某些实施方案中,本发明涉及销售经批准的含有达罗鲁胺、恩杂鲁胺、阿帕鲁胺的药物产品的方法,所述方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:销售此类药物产品,其中此类药物产品的参考列出的药物的标签包括用于治疗非转移性去势难治性前列腺癌的说明。在其它实施方案中,药物产品是ANDA药物产品或补充新药申请药物产品。在另一方面,就阿帕鲁胺而言,所述参考列出的药物的标签包括240mg阿帕鲁胺的日剂量,并且就恩杂鲁胺而言,参考列出的药物的标签包括160mg恩杂鲁胺的日剂量。就达罗鲁胺而言,参考列出的药物的标签包括1200mg达罗鲁胺的日剂量。

[0028] 在某些实施方案中,本发明涉及许诺销售经批准的含有阿帕鲁胺、恩杂鲁胺、达罗鲁胺的药物产品的方法,所述方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:许诺销售此类药物产品,其中此类药物产品的参考列出的药物的标签包括用于治疗非转移性去势难治性前列腺癌的说明。在其它实施方案中,药物产品是ANDA药物产品或补充新药申请药物产品。

附图说明

[0029] 当结合附图阅读时,进一步理解发明内容以及下文的具体实施方式。为了说明所公开的方法,附图示出了方法的示例性实施方案;然而,所述方法不限于所公开的具体实施方案。在附图中:

[0030] 图1示出了用比卡鲁胺或阿帕鲁胺(ARN 509)治疗28天之后去势难治性LNCaP/AR-Luc异种移植模型中的肿瘤生长抑制。

[0031] 图2是阿帕鲁胺III期临床试验研究设计的示意图。ADT=雄激素剥夺疗法,BICR=盲化独立中心评审,PSADT=前列腺特异性抗原倍增时间,NM-CRPC=非转移性去势难治性前列腺癌,并且*表示高风险PSADT \leq 10个月。

[0032] 图3示出了针对美国监管的意向治疗群体的盲化独立中心评审(BICR)无转移生存期(MFS)的卡普兰-梅尔图。

[0033] 图4是按意向治疗群体的基线临床疾病特征定义的亚组的针对美国监管的盲化独立中心评审(BICR)无转移生存期(MFS)的森林图。

[0034] 图5示出了意向治疗群体的症状进展时间的卡普兰-梅尔图。

[0035] 图6示出了内在因素/外在因素和其它药物对阿帕鲁胺的效应。

[0036] 图7示出了阿帕鲁胺对其它药物的药动学的效应。

具体实施方式

[0037] 应当理解,为了清楚起见,本发明的某些特征在单独实施方案的上下文中进行阐述,但也可以组合形式提供在单个实施方案中。也就是说,除非明显不相容或明确地被排除在外,否则每个单独实施方案被认为可与任何其它实施方案组合,并且这种组合被视为另

一个实施方案。相反地,为简明起见,本发明的各种特征在单个实施方案的上下文中进行阐述,也可单独地或以任何子组合形式提供。最终,尽管实施方案可描述为一系列步骤的一部分或更普遍结构的一部分,但每个所述步骤本身也可被视为独立的实施方案,可与其它实施方案组合。

[0038] 过渡术语“包括”、“基本上由...组成”和“由...组成”旨在暗示它们在专利用语中的公认含义;即,(i)“包括”与“包含”、“含有”或“其特征在于”同义,并且是包括端值在内或末端开放的,并且不排除另外的、未列出的元素或方法步骤;(ii)“由...组成”排除权利要求书未指定的任何要素、步骤或成分;以及(iii)“基本上由...组成”将权利要求的范围限制于指定的材料或步骤以及本质上不影响受权利要求书保护的发明的基本及新颖特征的材料或步骤。还提供了以短语“包括”(或其等同形式)描述的实施方案,如以“由...组成”和“基本上由...组成”独立描述的那些。

[0039] 当提供一个列表时,除非另行指出,否则应当理解,该列表中的每个单独元素和该列表的每种组合都是单独的实施方案。例如,以“A、B或C”提供的实施方案列表将被视为包括实施方案“A”、“B”、“C”、“A或B”、“A或C”、“B或C”或“A、B或C”。

[0040] 雄激素受体(AR)是类固醇和核受体超家族的成员。在这一蛋白质大家族中,仅五种脊椎动物类固醇受体是已知的,并包括雄激素受体、雌激素受体、孕酮受体、糖皮质激素受体和盐皮质激素受体。AR是具有细胞内转录因子功能的可溶性蛋白质。AR的功能由雄激素的结合来调节,雄激素的结合启动了受体的相继构象变化,这些变化影响受体-蛋白质相互作用和受体-DNA相互作用。

[0041] AR主要在雄激素靶组织诸如前列腺、骨骼肌、肝脏和中枢神经系统(CNS)中表达,其中在前列腺、肾上腺和附睾中观察到最高表达水平。AR可由包括睾酮和5-二氢睾酮(5 α -DHT)在内的内源性雄激素的结合来激活。

[0042] 位于Xq1 1-12上的雄激素受体(AR)是110kD的核受体,它被雄激素激活时,介导调节前列腺上皮细胞的生长与分化的靶基因的转录。与其它类固醇受体类似,未结合的AR主要位于细胞质中,并且通过与配体结合域的相互作用而与热休克蛋白(HSP)的复合体相关联。激动剂结合时,AR经历了一系列构象变化:热休克蛋白与AR解离,并且变形的AR经历二聚化、磷酸化,并由核定位信号介导而转位至细胞核。转位的受体随后与雄激素反应元件(ARE)结合,雄激素反应元件(ARE)的特征在于被三个随机核苷酸隔开的六核苷酸半位点共有序列5'-TGTTCT-3',并且位于AR基因靶标的启动子或增强子区域。其它转录共调节因子(包括共激活因子和共阻遏因子)和转录机构的募集进一步确保AR调节的基因表达的反式激活。所有这些过程由配体结合域中配体诱导的构象变化来启动。

[0043] AR信号对包括前列腺在内的男性生殖器官的发育和维持是至关重要的,因为带有功能丧失AR突变的遗传学上的雄性和具有AR缺陷的工程改造小鼠不发展前列腺或前列腺癌。前列腺细胞对AR信号的这一依赖性甚至在肿瘤性转化后延续。雄激素耗竭(诸如使用GnRH激动剂)仍旧是前列腺癌治疗的主要手段。然而,雄激素耗竭通常在有限的持续时间内有效,并且前列腺癌进化为尽管循环雄激素处于低水平仍恢复生长能力。去势难治性前列腺癌(CRPC)是致死表型,并且几乎所有患者将死于前列腺癌。有趣的是,尽管一小部分CRPC确实绕开了对AR信号的需求,但是绝大多数CRPC虽然经常被称为“不依赖于雄激素的前列腺癌”或“激素难治性前列腺癌”,但仍保持其对AR信号的谱系依赖性。

[0044] 前列腺癌是美国男性癌症死亡的第二大的常见原因,并且大约每六个美国男人中就有一个在他的一生中将被诊断患有该疾病。以根除肿瘤为目的的治疗在30%的男性中是不成功的,他们发展复发的疾病,该疾病通常首先表现为血浆前列腺特异性抗原(PSA)升高,之后扩散到远端部位。考虑到前列腺癌细胞的增殖和生存依赖于雄激素受体(AR),因此用阻断睾酮产生的药剂(例如GnRH激动剂)单独地或与拮抗任何残留睾酮对AR的效应的抗雄激素(例如比卡鲁胺)联合地治疗这些男性。该方法是有用的,如通过一些患者体内PSA的下降和可见肿瘤(如果存在)的消退所证实。然而,这之后是去势难治性前列腺癌(CRPC)的再生长,大部分患者最终死于该CRPC。近期对CRPC的分子基础的研究已证实,CRPC持续依赖于AR信号,并且获得的抗性的关键机制是AR蛋白水平的升高(Nat.Med,2004,10,33-39)。在去势敏感性和去势难治性前列腺癌中具有活性的AR靶向剂在这一致死性疾病的治疗中具有远大的前景。

[0045] 基于疾病的程度、激素状态以及是否存在可检测到的转移,将前列腺癌从被诊断出到死亡的过程最恰当地分类为以下一系列临床状态:局部疾病、放射疗法或外科手术后前列腺特异性抗原(PSA)的水平升高但不存在可检测到的转移,以及在非去势或去势状态下的临床转移。虽然外科手术、放射或这两者的组合对于患有局部疾病的患者可能有效,但是这些患者中有相当比例会复发,如通过PSA的水平升高所证实,复发可导致转移进一步发展,特别是在高风险组中转变为该疾病的致死表型。

[0046] 雄激素耗竭是具有以下通常可预见到的结果的标准治疗:PSA水平下降,肿瘤不增殖的稳定期,然后是PSA水平升高并再生长为去势难治性疾病。对去势难治性前列腺癌的分子谱研究常常显示出雄激素受体(AR)表达提高,这种表达提高可通过AR基因扩增或其它机制发生。

[0047] 抗雄激素可用于在前列腺癌的早期治疗前列腺癌。然而,前列腺癌经常发展到“激素难治性”状态,其中疾病在持续性雄激素剥夺疗法或抗雄激素疗法的存在下仍进展。也已报告了在用抗雄激素长期治疗后抗雄激素戒断综合征的情况。抗雄激素戒断综合征在临床上经常观察到,并且依据抗雄激素疗法停止时观察到的肿瘤消退或症状缓解而定义。引起受体混杂和这些抗雄激素展现激动剂活性的能力的AR突变可至少部分地解释这一现象。例如,羟基氟他胺和比卡鲁胺分别在T877A和W741L/W741C AR突变体中充当AR激动剂。

[0048] 在通过AR的过表达导致去势难治性的前列腺癌细胞的情况中,已证实某些抗雄激素化合物诸如比卡鲁胺具有混合的拮抗剂/激动剂属性(Science,2009May 8;324(5928):787-90)。这种激动剂活性帮助解释被称为抗雄激素戒断综合征的临床观察结果,因为该综合征,使用AR拮抗剂仍进展的男性中约有30%在治疗停止时经历血清PSA的下降(J Clin Oncol,1993.11(8):p.1566-72)。

[0049] 前列腺癌分期

[0050] 在前列腺癌的早期阶段,癌症局限于前列腺。在这些早期阶段,治疗通常涉及前列腺的手术切除或对前列腺的放射疗法,或对一些患者仅保守观察而不采取积极的干预治疗。在前列腺癌为局部化的并需要干预的早期阶段,外科手术或放射疗法通过根除癌细胞而有疗效。在约30%的情况下,这些治疗程序失败,前列腺癌持续进展,如通常由PSA水平升高所证实的。在接受这些早期治疗策略后前列腺癌仍进展的男性被称为具有晚期或复发的前列腺癌。

[0051] 由于前列腺癌细胞依赖于雄激素受体 (AR) 来增殖和生存,因此用阻断睾酮产生的药剂(例如GnRH激动剂)单独地或与拮抗任何残留睾酮对AR的效应的抗雄激素(例如比卡鲁胺)联合地治疗患有晚期前列腺癌的男性。这些治疗将血清睾酮降低到去势水平,这通常在一段时间内减缓疾病进展。该方法是有用的,如通过一些患者体内PSA的下降和可见肿瘤的消退所证实的。然而,最终,这之后是称为去势难治性前列腺癌 (CRPC) 的癌细胞再生长,大部分患者最终将死于CRPC。

[0052] 根据前列腺癌是否已转移到身体的其它部位,将去势难治性前列腺癌 (CRPC) 归类为非转移性或转移性的。

[0053] 在一些实施方案中,在用第二代抗雄激素治疗之前,患有非转移性CRPC的男性被表征为具有以下特点:

[0054] 1. 经组织学或细胞学确认为前列腺腺癌,没有神经内分泌分化或小细胞特征,具有发生转移的高风险。

[0055] 2. 患有在连续雄激素剥夺疗法 (ADT) 期间/睾丸切除术后证实的去势难治性前列腺癌。例如,定义为PSA的3次连续上升,以1周为间隔,导致在最低点之上出现两次50%增加,其中最后的PSA>2ng/mL。

[0056] 3. 在随机化4周内和整个研究期间保持睾酮的去势水平(<50ng/dL[1.72nmol/L])。

[0057] 4. 骨扫描、CT扫描或MRI扫描证实不存在远处转移。

[0058] 抗雄激素

[0059] 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,抗雄激素是小分子。在一些实施方案中,抗雄激素是AR拮抗剂。在一些实施方案中,抗雄激素是AR完全拮抗剂。在一些实施方案中,抗雄激素是第一代抗雄激素。在一些实施方案中,抗雄激素是第二代抗雄激素。

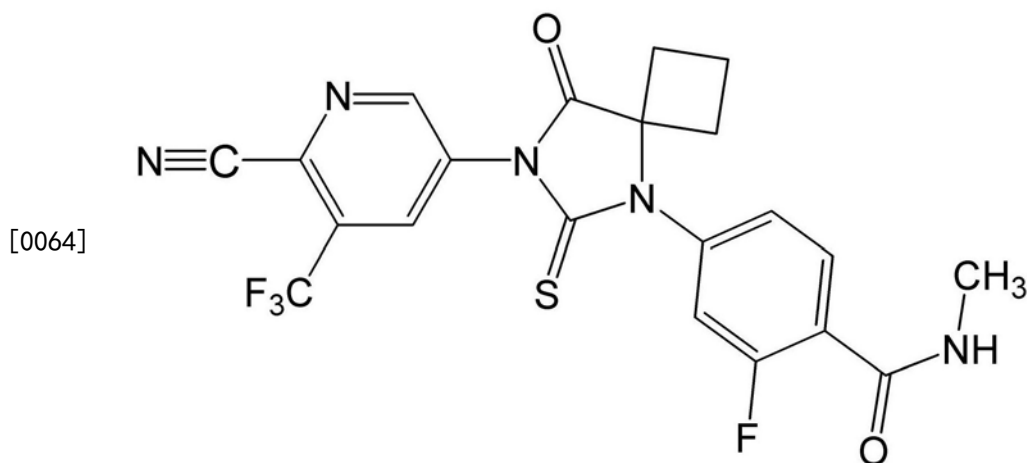
[0060] 如本文所用,术语“AR拮抗剂”或“AR抑制剂”在本文中可互换使用,是指抑制或降低AR多肽的至少一种活性的药剂。示例性AR活性包括但不限于共激活因子结合、DNA结合、配体结合或核转位。

[0061] 如本文所用,“完全拮抗剂”是指在有效浓度下基本上完全抑制AR多肽的活性的拮抗剂。如本文所用,“部分拮抗剂”是指能够部分抑制AR多肽的活性,但甚至在最高浓度下也不是完全拮抗剂的拮抗剂。所谓“基本上完全”意指AR多肽活性的至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或更高被抑制。

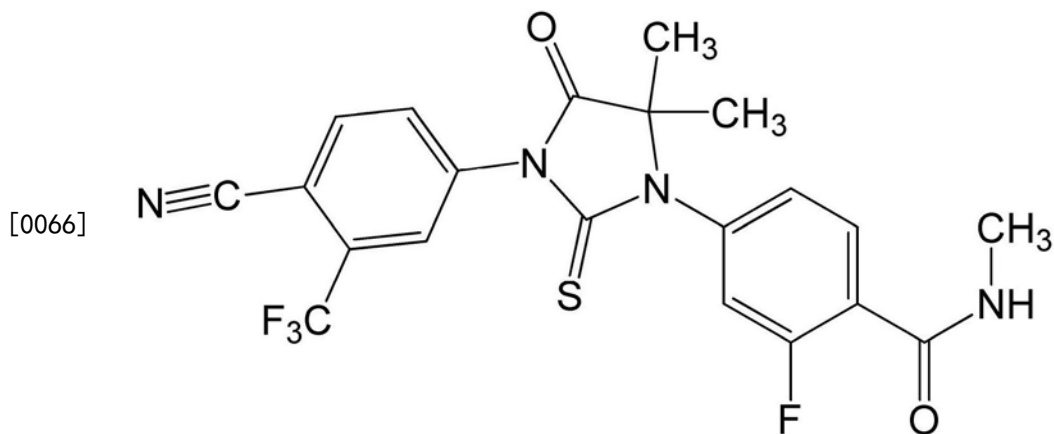
[0062] 如本文所用,术语“第一代抗雄激素”是指表现出野生型AR多肽的拮抗剂活性的药剂。然而,第一代抗雄激素与第二代抗雄激素的不同之处在于第一代抗雄激素可能在去势难治性前列腺癌 (CRPC) 中充当激动剂。示例性第一代抗雄激素包括但不限于氟他胺、尼鲁他胺和比卡鲁胺。

[0063] 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去势难治性前列腺癌 (CRPC) 中,充当完全拮抗剂。示例性的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-N-甲基苯甲酰胺 (也称为阿帕鲁胺或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-硫代咪唑啉-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。



[0065] 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-N-甲基苯甲酰胺 (阿帕鲁胺)



[0067] 4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二-甲基-4-氧代-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺 (恩杂鲁胺)

[0068] 在一些实施方案中,本文所述的方法中设想的抗雄激素抑制AR核转位 (诸如达罗鲁胺)、DNA与雄激素反应元件结合以及共激活因子募集。在一些实施方案中,本文所述的方法中设想的抗雄激素在AR过表达的前列腺癌细胞中不表现出激动剂活性。

[0069] 阿帕鲁胺是直接结合到AR的配体结合域的第二代抗雄激素,它削弱核转位、AR与DNA的结合以及AR靶基因调控,从而抑制肿瘤生长并促进细胞凋亡。阿帕鲁胺以高于比卡鲁胺的亲合力结合AR,并在非去势激素敏感性和比卡鲁胺抵抗性人前列腺癌异种移植模型中诱导部分或完全的肿瘤消退 (Clegg等人, Cancer Res. March 15, 2012 72; 1494)。阿帕鲁胺缺乏在AR过表达的情况下比卡鲁胺所表现的部分激动剂活性。

[0070] 达罗鲁胺、BAY1841788或ODM-201是其包括ORM-16497和ORM-16555两种非对映体的AR拮抗剂。它对赋予对其它第二代抗雄激素的抗性的已知AR突变体具有活性。达罗鲁胺以高亲和力结合AR,并且削弱后续的AR雄激素诱导的核转位和AR基因靶标的转录

(Matsubara,N.、Mukai,H.、Hosono,A.等人,Cancer Chemother Pharmacol,2017年,第80卷,第1063页)。

[0071] 在一个方面,本文描述了治疗非转移性去势难治性前列腺癌的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向患有非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类施用安全且有效量的抗雄激素。在另一方面,本文描述了治疗患有非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向患有非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类施用安全且有效量的抗雄激素。在以下公开内容中,“治疗非转移性去势难治性前列腺癌的方法”可另选地叙述为“治疗患有非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类的方法”。为了简洁起见,不解析每个可能的另选方案。

[0072] 在对患有在用醋酸阿比特龙(ZYTIGA)加泼尼松首次治疗之后进展的高风险非转移性CRPC、未经治疗的转移性CRPC和转移性CRPC的男性人类进行的II期临床试验中,按连续每天给药日程表口服施用240mg阿帕鲁胺,获得非常好的耐药性并且得到稳定且持久的PSA反应以及客观响应证据。对于总共25名在采用标准雄激素剥夺疗法后进展的未经化学疗法和醋酸阿比特龙加泼尼松治疗的转移性CRPC患者(未经治疗的(TN)群组)和21名在用醋酸阿比特龙加泼尼松治疗进展的患者(PA群组),按连续每天给药日程表口服施用240mg阿帕鲁胺。主要目的是评价如由前列腺癌临床试验工作组(PCWG2)标准所限定的抗肿瘤活性和PSA动力学。初始结果证实TN群组中88%和PA群组中29%的12周PSA分别从基线下降>50%或更多。对于TN群组,在初始12周期间中,未达到PSA进展的中值时间,并且在PA群组中,该中值时间为16周。此外,在基线处呈现可测量疾病的TN患者中,客观响应率(按RECIST)>63%,从而进一步证实了阿帕鲁胺的抗肿瘤活性。

[0073] 对于总共47名患有非转移性CRPC的患者,按连续每天给药日程表口服施用240mg阿帕鲁胺。在12周的治疗中,与基线相比,91%的患者具有>50%的PSA下降。在24周时,PSA下降>50%的患者保持在91%,并且PSA下降>90%的患者的百分比为>55%,从而证实了对阿帕鲁胺响应的持久性。在此所观察的时间周期内,未达到PSA进展的中值时间。

[0074] 某些术语

[0075] 如本文所用,术语“癌症”是指倾向于以不受控制的方式增殖的细胞异常生长,并且在一些情况下是指转移(扩散)。

[0076] 如本文所用,术语“前列腺癌”是指经组织学或细胞学确认的前列腺腺癌。

[0077] 术语“雄激素剥夺疗法(ADT)”是指前列腺癌患者中雄激素水平降低至睾酮的去势水平(<50ng/dL)。这种治疗可包括睾丸切除术或使用促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂。ADT包括手术去势(睾丸切除术)和/或向人施用黄体化激素释放激素(“LHRH”)激动剂。LHRH激动剂的示例包括醋酸戈舍瑞林、醋酸组胺瑞林、醋酸亮丙瑞林和棕榈酸曲普瑞林。医师可根据说明、建议和实践来开具LHRH激动剂处方。这可包括:在约28天至约3个月的时间段内施用约0.01mg至约20mg戈舍瑞林,优选地在约28天至约3个月的时间段内施用约3.6mg至约10.8mg戈舍瑞林;在约3天至约12个月的时间段内施用约0.01mg至约200mg醋酸亮丙瑞林,优选地在约3天至约12个月的时间段内施用约3.6mg醋酸亮丙瑞林;或在约1个月的时间段内施用约0.01mg至约20mg曲普瑞林,优选地在1个月的时间段内施用约3.75mg曲普瑞林;在12个月的时间段内施用约50mg醋酸组胺瑞林或每天约50μg醋酸组胺瑞林。

[0078] 术语“局部晚期前列腺癌”是指所有活性癌细胞看起来仅限于前列腺和相关联器官或相邻器官(例如精囊、膀胱颈和直肠壁)的前列腺癌。

[0079] 术语“高风险局部化前列腺癌”是指具有发展转移或在具有治疗企图的初始治疗后的复发疾病的可能性的局部晚期前列腺癌。在一些实施方案中,转移发展的高风险被定义为前列腺特异性抗原倍增时间(PSADT) <20个月、<19个月、<18个月、<17个月、<16个月、<15个月、<14个月、<13个月、<12个月、<11个月、<10个月、<9个月、<8个月、<7个月、<6个月、<5个月、<4个月、<3个月、<2个月或<1个月。在一些实施方案中,转移发展的高风险被定义为前列腺特异性抗原倍增时间(PSADT) <10个月。在一些实施方案中,转移发展的高风险被定义为具有高Gleason评分或大体积肿瘤。

[0080] 术语“去势敏感性前列腺癌”是作为局部化疾病、生物化学复发或在转移性情况中响应于雄激素剥夺疗法(ADT)的癌症。

[0081] 术语“转移性去势敏感性前列腺癌”是指已扩散(转移)到身体其它区域例如骨、淋巴结或男性身体中的其它部位并且响应于雄激素剥夺疗法(ADT)的癌症。

[0082] 术语“非转移性去势敏感性前列腺癌”是指未在男性中扩散(转移)并且响应于雄激素剥夺疗法(ADT)的癌症。在一些实施方案中,利用骨扫描和计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)扫描对非转移性去势敏感性前列腺癌进行评估。[0089]如本文所用,术语“CRPC”是指去势难治性前列腺癌。CRPC是尽管为前列腺癌细胞的生长提供能量的雄激素受到抑制,然而仍继续生长的前列腺癌。

[0083] 术语“转移性去势难治性前列腺癌”是指已转移到人体的其它部位的去势难治性前列腺癌。

[0084] 如本文所用,术语“NM-CRPC”是指非转移性去势难治性前列腺癌。在一些实施方案中,使用骨扫描和计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)扫描对NM-CRPC进行评价。

[0085] 术语“未经化学疗法的转移性去势难治性前列腺癌”是指先前未使用化疗药治疗的转移性去势难治性前列腺癌。

[0086] 术语“经醋酸阿比特龙加泼尼松治疗后的转移性去势难治性前列腺癌”是指已使用醋酸阿比特龙治疗的转移性去势难治性前列腺癌。

[0087] 在一些实施方案中,非转移性去势难治性前列腺癌是高风险非转移性去势难治性前列腺癌。术语“高风险NM-CRPC”是指患有NM-CRPC的男性发生转移的概率高。在一些实施方案中,转移发展的高风险被定义为前列腺特异性抗原倍增时间(PSADT) <20个月、<19个月、<18个月、<17个月、<16个月、<15个月、<14个月、<13个月、<12个月、<11个月、<10个月、<9个月、<8个月、<7个月、<6个月、<5个月、<4个月、<3个月、<2个月或<1个月。在一些实施方案中,转移发展的高风险被定义为前列腺特异性抗原倍增时间(PSADT) <10个月。在一些实施方案中,转移发展的高风险被定义为具有局部区域复发(例如,原发性肿瘤床、膀胱颈、吻合区、盆腔淋巴结)。

[0088] 如本文所用,术语“共同施用”等涵盖向单个患者施用所选择的治疗剂,并且旨在包括将这些药剂通过相同或不同的施途径或在相同或不同的时间施用的治疗方案。

[0089] 如本文所用,术语“药物组合”是指产生自多于一种活性成分的混合或组合并且包括活性成分的固定和非固定组合两者的产物。术语“固定组合”意指活性成分例如阿帕鲁胺和助剂均以单个单位或单个剂型的形式同时施用于患者。术语“非固定组合”是指活性成分

例如阿帕鲁胺和助剂作为单独的单位或单独的剂型同时、并发或顺序地施用于患者,无特定居间时间限制,其中此类施用在男性体内提供安全且有效水平的两种活性成分。后者还适用于鸡尾酒疗法,例如三种或更多种活性成分的施用。

[0090] 术语“FDHT-PET”是指¹⁸F-¹⁶P-氟-5 α -二氢睾酮正电子发射断层显像,它是使用基于二氢睾酮的示踪剂的技术,允许对患者体内的配体与雄激素受体的结合进行视觉评估。可使用FDHT-PET评价雄激素受体导向疗法的药效学。术语“连续每天给药日程表”是指对于特定治疗剂没有任何药物假期的情况下施用该特定治疗剂。在一些实施方案中,特定治疗剂的连续每天给药日程表包括在每一天大致相同的时间每天施用特定治疗剂。

[0091] 术语“治疗”(treat和treatment)是指对患有病理性病症的患者的治疗,并且指通过杀死癌细胞缓解该病症的效果,并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。

[0092] 术语“无转移生存期”或“MFS”是指在研究中已在无癌症扩散的情况下生存规定的一段时间或未死亡的受治疗者的百分比。MFS通常被报告为在研究中从开始登记、随机化或治疗起的时间。MFS是针对个体或研究群体报告。在用抗雄激素治疗CRPC的情形下,无转移生存期的延长是相比于用安慰剂治疗而言,在无癌症扩散或死亡(以先发生者为准)的情况下观测到的额外时间。在一些实施方案中,无转移生存期的延长为约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约10个月、约11个月、约12个月、约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、约18个月、约19个月、约20月、或大于20个月。在一些实施方案中,施用安全且有效量的抗雄激素提供男性人类的无转移生存期的延长,任选地其中无转移生存期的延长是相对于患有非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类群体的平均生存率而言,所述群体用安慰剂进行治疗。在一些实施方案中,无转移生存期是指从随机化到BICR确认的骨或软组织远处转移或因任何原因导致的死亡(以先发生者为准)的首次证据的时间。

[0093] 术语“转移时间”是从随机化到示出BICR确认的放射摄影术可检测的骨或软组织远处转移的首次证据的扫描时间的时间。在一些实施方案中,施用安全且有效量的抗雄激素提供改善的抗肿瘤活性,如通过转移时间(TTM)所测量。

[0094] 术语“无进展生存期”基于RECIST v1.1并且定义如下:对于具有至少一个可测量病灶的受治疗者,进行性疾病被定义为靶病灶的直径总和增加至少20%,以研究的最小总和作为参考(如果基线总和为研究的最小值,这包括基线总和)。除了20%的相对增加之外,总和还必须表现出至少5mm的绝对增加。此外,一个或多个新病灶的出现也被视为进展。对于在CT或MRI扫描中仅观察到不可测量的疾病的受治疗者,明确的进展(代表总体疾病状态变化)或一个或多个新病灶的出现被视为进展。对于通过骨扫描检测到的新骨病灶,需要第二种成像模式(例如CT或MRI)来确认进展。在一些实施方案中,施用安全且有效量的抗雄激素提供改善的抗肿瘤活性,如通过无进展生存率所测量。

[0095] 术语“症状进展时间”被定义为以下任一种情况从随机化到记录在CRF中的时间(以较早发生者为准):(1)骨骼相关事件(SRE)的发展:病理骨折,脊髓压迫,或需要骨进行外科手术干预或放射治疗;(2)需要启动新的全身性抗癌治疗的疾病相关症状的疼痛进展或恶化;或(3)因需要外科手术干预或放射疗法的局部肿瘤进展导致的临床显著症状的发

展。在一些实施方案中,施用安全且有效量的抗雄激素提供改善的抗肿瘤活性,如通过症状进展时间所测量。

[0096] 术语“总体生存期”被定义为从随机化到因任何原因导致的死亡日期的时间。在分析时生存的受治疗者的生存数据在其生存的最后已知日期进行审查。此外,对于没有基线后信息生存的受治疗者,在随机化日期对数据进行审查;对于失去随访或撤销同意的受治疗者,在其生存的最后已知日期对数据进行审查。在一些实施方案中,施用安全且有效量的抗雄激素提供改善的抗肿瘤活性,如通过总体生存期所测量。

[0097] 术语“细胞毒性化学疗法开始时间”被定义为从随机化到记录施用于受治疗者的新细胞毒性化学疗法(例如生存期随访CRF)的时间。未开始细胞毒性化学疗法的受治疗者开始细胞毒性化学疗法的时间在最后一次接触日期进行审查。在一些实施方案中,施用安全且有效量的抗雄激素提供改善的抗肿瘤活性,如通过细胞毒性化学疗法时间所测量。

[0098] 术语“第一后续治疗的无进展生存期(PFS2)”被定义为在第二后续抗癌治疗开始之前的第一后续抗癌治疗期间从随机化到研究人员评估的疾病进展(PSA、放射摄影、症状或任何组合)或死亡(任何原因)的时间,以先发生者为准。在已知无进展的最后日期或死亡日期对后续治疗之后未记录进展的受治疗者的进展数据进行审查。在一些实施方案中,施用安全且有效量的抗雄激素提供改善的抗肿瘤活性,如通过第一后续治疗的无进展生存期所测量。

[0099] 根据前列腺癌工作组(PCWG2)标准,在MFS的初步分析时评估前列腺特异性抗原反应和PSA进展时间。PSA进展时间被计算为从随机化到满足根据PCWG2的PSA进展标准时的时间。

[0100] 如本文所用,术语“安慰剂”意指施用不合第二代抗雄激素的药物组合物。在治疗CRPC的情形下,被施用抗雄激素或安慰剂的男性将需要通过共同施用GnRH激动剂/拮抗剂或通过睾丸切除术而继续维持睾酮的去势水平。

[0101] 如本文所用,术语“生存益处”是指从施用药物试验的随机化时间到死亡,患者生存率的增加。在一些实施方案中,生存益处为约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约15、约20、约25、约30、约35、约40、约45、约50、约55、约60、约80、约100个月或大于100个月。

[0102] 如本文所用,术语“与疾病进展相关症状的延迟”是指从施用药物试验的随机化时间开始,症状诸如疼痛、尿路梗阻和生活品质考虑因素的发展时间增加。

[0103] 术语“随机化”当涉及临床试验时是指当患者被确认适合进行临床试验并且被分配到治疗组的时间。

[0104] 术语“试剂盒”和“制造的制品”作为同义词使用。

[0105] 术语“受治疗者”和“患者”以及“人”可互换使用。

[0106] 术语“药物产品”或“经批准的药物产品”是含有活性药物成分的产品,该活性药物成分已被政府机构(例如,食品和药物产品管理局或其它国家及地区的类似机构)批准上市用于至少一种适应症。

[0107] 术语“参考列出的药物(RLD)”是一种药物产品,新的仿制版本将与其进行比较以显示它们是生物等价的(21CFR 314.3(b))。它也是一种医药产品,由欧盟成员国或欧盟委员会根据完整的档案(即通过根据指令2001/83/EC的8(3)、10a、10b或10c条提交质量、临床

前和临床数据) 授予上市许可, 并且仿制/混合药物产品的上市许可申请通过生物等价性证明 (通常通过提交适当的生物利用率研究) 来提及该医药产品。

[0108] 在美国, 寻求批准销售仿制等同物的公司必须在自己的简化新药申请 (ANDA) 中提及RLD。例如, ANDA申请人依赖FDA的发现, 即, 先前已获批药物产品即RLD是安全有效的, 并且除了别的以外, 还必须证实所提出的仿制药物产品在某些方面与RLD相同。具体地讲, 除有限的例外情况之外, 提交了ANDA的药物产品除了别的以外还必须具有与RLD相同的活性成分、使用条件、施用途径、剂型、强度和 (具有某些允许差异的) 标签。RLD是ANDA申请人必须显示自己提出的ANDA药物产品在活性成分、剂型、施用途径、强度、标签和使用条件等其它特性方面与其相同的上市药品。在电子橙皮书中, 将存在用于RLD的专栏和用于参考标准的专栏。在橙皮书的印刷版本中, RLD和参考标准由特定符号标识。对于基于已获批适应性请愿的ANDA (请愿性ANDA), 参考列出的药物通常是在已获批适应性请愿中参考的上市药品。

[0109] 参考标准是FDA选择的药物产品, 寻求ANDA批准的申请人在进行批准所需的体内生物等价性研究时必须使用参考标准。FDA通常选择ANDA申请人在体内生物等价性测试中必须使用的单个参考标准。通常, FDA将选择参考列出的药物作为参考标准。然而, 在一些情况下 (例如, 在参考列出的药物已撤市但FDA裁定其并非出于安全或有效性原因而撤市, 并且FDA选择ANDA作为参考标准的情况下), 参考列出的药物和参考标准可能不同。

[0110] FDA标识处方药物产品、OTC药物产品和停售药物产品列表中的参考列出的药物。被标识为参考列出的药物的上市药品表示申请人可依赖其来寻求ANDA批准的药物产品。FDA预期酌情定期更新处方药物产品、OTC药物产品和停售药物产品清单中的参考列出的药物。

[0111] FDA还标识处方药物产品和OTC药物产品列表中的参考标准。被标识为参考标准的上市药品代表FDA为了进行批准所需的任何体内生物等价性研究目前对于适当比较对象的最佳判断。

[0112] 在某些情况下, 当FDA尚未指定上市药品作为参考列出的药物时, 此类上市药品可能免受仿制药品竞争的影响。如果FDA尚未指定申请人打算复制的药物产品的参考列出的药物, 则潜在申请人可要求FDA指定该药物产品的参考列出的药物。

[0113] FDA可自发地选择新的参考标准, 这样做将有助于确保仿制药物的申请可被提交和评估, 例如, 在当前选择作为参考标准的上市药品出于除安全和功效原因之外的原因而撤市的情况下。

[0114] 阿帕鲁胺的橙皮书清单将ERLEADA列为参考列出的药物 (RLD) 和参考标准 (RS)。以下是ERLEADA的橙皮书清单, 可见于<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>。

[0115] NDA 210951的产品详细信息

[0116]

ERLEADA (阿帕鲁胺)
60MG

上市状态: 处方

活性成分: 阿帕鲁胺
专有名称: ERLEADA
剂型; 施用途: 片剂; 口服
强度: 60mg
参考列出的药物: 是
参考标准: 是
TE代码:
专利申请号: N210951
产品编号: 001
批准日期: 2018年2月14日
专利申请持有者全名: JANSSEN BIOTECH INC
上市状态: 处方
专利和排他性信息([patent info.cfms?](#))
[Product No=001&Appl No=210951&Appl type=N\)](#)

[0117] 在欧洲,申请人在其仿制/混合药物产品(与ANDA或sNDA药物产品相同)的申请表中标识参考药物产品(产品名称、强度、药剂形式、MAH、首次授权、成员国/社区),其与RLD同义,如下所述:

[0118] 1.在EEA中获得授权或已获得授权的药物产品,用作证明欧洲药物产品法规中定义的数据保护周期已过期的基础。该参考药物产品出于计算数据保护周期到期的目的而确定,可与仿制/混合药物产品的强度、药剂形式、施用途或表现不同。

[0119] 2.其档案在仿制/混合应用中被交叉引用(产品名称、强度、药剂形式、MAH、上市授权号)的药物产品。出于计算数据保护周期的到期的目的,该参考药物产品可能已通过单独的程序并以与所标识参考药物产品不同的名称授权。该参考药物产品的产品信息将原则上用作针对仿制/混合药物产品的受权利要求书保护的产品信息的基础。

[0120] 3.用于生物等价性研究(如果适用)的药物产品(产品名称、强度、药剂形式、MAH、来源成员国状态)。

[0121] 依据美国联邦食品、药品和化妆品(FD&C)法案的药物产品的不同简化批准途径是FD&C法案的第505(j)节和第505(b)(2)节(分别是21 U.S.C.355(j)和21 U.S.C.23 355(b)(2))中描述的简化审批途径。

[0122] 根据FDA(<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM579751.pdf>,其内容以引用方式并入本文),NDA和ANDA可分为以下四个类别:

[0123] (1)“独立NDA”是根据FD&C法案第505(b)(1)节提交并根据第505(c)节批准的申请,包含由申请人执行的或为申请人执行的或申请人有权参考或使用的安全和有效性调查的完整报告。

[0124] (2) 505(b)(2)申请是根据FD&C法案第505(b)(1)节提交并根据第505(c)节批准的NDA,包含安全和有效性调查的完整报告,其中批准所需的信息中的至少一些来自不是由申请人执行的或为申请人执行的并且申请人尚无权参考或使用的研究。

[0125] (3) ANDA是根据FD&C法案的第505 (j) 节提交和批准的先前已获批药物产品的复制品的申请。ANDA依赖FDA的发现,即,先前已获批药物产品(即参考列出的药物(RLD))是安全和有效的。ANDA通常必须包含信息,以表明所提出的仿制产品(a)在活性成分、使用条件、施用途径、剂型、强度和标签(具有某些允许的差异)方面与RLD相同,并且(b)与RLD是生物等价的。如果需要研究来确定所提出产品的安全性和有效性,则不得提交ANDA。

[0126] (4) 请愿性ANDA是用于这样一种药物产品的ANDA类型,该药物产品在其剂型、施用途径、强度或活性成分(在具有不止一种活性成分的产品中)方面与RLD不同,并且FDA响应于根据FD&C法案的第505 (j) (2) (C) 节(适应性请求)提交的请愿裁定不需要研究来确定所提出药物产品的安全性和有效性。

[0127] Hatch-Waxman修正案的科学前提是,假定根据FD&C法案的第505 (j) 节在ANDA中批准的药物产品在治疗上等同于其RLD。根据标签上指定的条件施用于患者时,被归类为在治疗上等同的产品可被替代,并且完全预期替代的产品将产生与处方产品相同的临床效果和特征。与ANDA相比,505 (b) (2) 申请允许关于所提议出产品的特性的更大灵活性。505 (b) (2) 申请将不一定在治疗上被评定为等同于其在批准时所参考的上市药品。

[0128] 术语“在治疗上等同于参考列出的药物”意指该药物产品是参考列出的药物产品的仿制等同物,即药物等同物,并且因此由FDA评定为参考列出的药物产品的AB治疗等同物,由此已经用支持生物等价性的足够体内和/或体外证据解决了实际或潜在的生物等价性问题。

[0129] “药物等同物”意指含有相同量的与参考列出的药物相同的活性药物成分的相同剂型和施用途径的药物产品。

[0130] FDA将满足以下一般标准的那些产品分类为治疗上等同:(1) 它们被批准为安全且有效;(2) 它们是药物等同物,因为它们(a)以相同的剂型和施用途径含有相同量的相同活性药物成分,并且(b)符合药典或其它适用的强度、质量、纯度和特性标准;(3) 它们是生物等价的,因为(a)它们不存在已知或潜在的生物等价性问题,并且它们符合可接受的体外标准,或(b)如果它们确实存在此类已知或潜在问题,则它们表现为符合适当的生物等价性标准;(4) 它们被充分标记;并且(5) 它们是按照当前良好制造规范法规制造的。

[0131] 术语“生物等价”或“生物等价物”是指在适当设计的研究中在相似条件下以相同摩尔剂量施用时,药物等同物或药物替代物中的活性成分或活性部分在药物作用位点处变得可用的速率和程度上不存在显著差异。FD&C法案的第505 (j) (8) (B) 节描述了一组条件,依据该组条件,测试和参考列出的药物应被视为是生物等价的:

[0132] 当在类似实验条件下以相同摩尔剂量的治疗成分以单剂量或多剂量施用时,[测试]药物的吸收速率和程度与[参考]药物的吸收速率和程度未表现显著差异;或

[0133] 当在类似实验条件下以相同摩尔剂量的治疗成分以单剂量或多剂量施用时,[测试]药物的吸收程度与[参考]药物的吸收程度未表现显著差异,并且与[参考]药物在药物吸收速率方面的差异是有意的,反映在其提出的标签中,对于长期使用时达到有效的身体药物浓度不是必需的,并且被认为对药物而言是医学上不显著的。

[0134] 在上述这些方法不适用的情况下(例如,对于不旨在被吸收到血流中的药物产品),展示生物等价性的其它科学上有效的体内或体外测试方法可能是合适的。

[0135] 例如,生物等价性有时可使用体外生物等价性标准来证实,尤其是当此类体外

测试与人的体内生物利用率数据相关联时。在其它情况下,生物等价性有时可通过比较性临床试验或药效学研究来证实。

[0136] 术语“销售”或“出售”是指将药物产品例如药物组合物或口服剂型从销售方转移到买方。

[0137] 术语“许诺销售”是指销售方向买方销售药物产品例如药物组合物和口服剂型的提议。

[0138] 施用途和药物组合物

[0139] 本文所述的治疗剂以任何合适的方式或合适的制剂施用。合适的治疗剂施用途包括但不限于口服或肠胃外(例如,静脉内、皮下、肌内)给药途径。所有制剂均为适于施用到人的剂量。药物组合物的概述可见于以下文献中,例如:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover、John E.、Remington:Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton, Pennsylvania 1975;Liberman,H.A.和Lachman,L.,Eds.,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams&Wilkins 1999),这些公开内容以引用方式并入本文。

[0140] 术语“安全且有效量”是指根据修订的联邦食品、药品和化妆品法案(第201-902节,52法令第1040页以及之后,修订版;21 U.S.C. §§321-392),在受治疗者的生物系统中引起所需生物或药物响应而没有胜过此类响应的有益效果的风险的活性成分的量。安全性通常通过毒性测试来测量,以确定实现所需有益效果所需的活性药物成分的最高耐受剂量或最佳剂量。

[0141] 着眼于安全性的研究还寻求识别可能因暴露于药物而引起的任何潜在不利影响。当在适当情况下测试时,诸如在严格控制的临床试验中,通常通过确定活性药物成分是否表现出优于安慰剂或其它干预的健康益处来测量功效。

[0142] 如本文所用,关于制剂、组合物或成分的术语“可接受的”是指该制剂、组合物或成分对被治疗的男性人类的总体健康的有益效果在任何存在程度上基本上胜过其有害效果。

[0143] 在一些实施方案中,施用安全且有效量的抗雄激素实现不超过2级不良事件。在其它实施方案中,施用安全且有效量的抗雄激素实现不超过3级不良事件。在其它实施方案中,施用安全且有效量的抗雄激素实现不超过4级不良事件。

[0144] 在一些实施方案中,抗雄激素以固体口服剂型存在。在一些实施方案中,抗雄激素被配制为片剂。在一些实施方案中,抗雄激素是阿帕鲁胺。在一些实施方案中,抗雄激素是恩杂鲁胺。含有阿帕鲁胺或恩杂鲁胺的固体口服剂型可作为如W02014113260和CN104857157中所公开的软凝胶胶囊提供,这些专利中的每一个以引用方式并入本文,或者作为如W02016090098、W02016090101、W02016090105和W02014043208中所公开的片剂提供,这些专利中的每一个以引用方式并入本文。适于制备本发明的固体口服剂型的技术描述于以下文献中:Remington:Pharmaceutical Sciences,第18版,AR.Gennaro编辑,1990年,第89章;以及Remington:The Science, and Practice of Pharmacy,第21版,2005年,第45章。

[0145] 为了制备本发明的药物组合物,根据常规的药物配混技术,可将活性药物成分与药用载体紧密混合,根据施用(如口服或肠胃外施用)所需的制剂形式,该载体可采取多种

形式。合适的药学上可接受的载体是本领域所熟知的。有关这些药学上可接受的载体中的一些的描述可在American Pharmaceutical Association和Pharmaceutical Society of Great Britain出版的The Handbook of Pharmaceutical Excipients中找到。

[0146] 在固体口服制剂诸如用于重构或吸入的干粉、颗粒剂、胶囊剂、囊片、软胶囊剂、丸剂和片剂(各自包括立即释放、定时释放和持续释放制剂)中,合适的载体和添加剂包括但不限于稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘结剂、助流剂、崩解剂等。由于其在给药方面的方便性,片剂和胶囊剂代表了最有利的口服单位剂型,在这种情况下显然采用固体药用载体。如果需要,片剂可通过标准技术包糖衣、包明胶衣、包膜衣或包肠溶衣。

[0147] 优选地,这些组合物呈单位剂型,诸如片剂、丸剂、胶囊剂、用于重构或吸入的干粉剂、颗粒剂、锭剂、无菌溶液剂或混悬剂、定量气雾剂或液体喷剂、滴剂或栓剂,供经口施用、经鼻施用、舌下施用、眼内施用、透皮施用、直肠施用、阴道施用、干粉吸入器施用或其它吸入或吹入途径施用。

[0148] 通过常规制剂技术制造这些制剂。为制备固体药物组合物诸如片剂,将主要活性成分与药用载体如常规的制片成分诸如稀释剂、粘结剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、抗粘剂和助流剂混合。合适的稀释剂包括但不限于淀粉(即,玉米、小麦或马铃薯淀粉,可为水解的)、乳糖(颗粒状的、喷雾干燥的或无水的)、蔗糖、蔗糖基稀释剂(甜食的糖;蔗糖加上约7重量%至10重量%的转化糖;蔗糖加上约3重量%的改性糊精;蔗糖加转化糖、约4重量%的转化糖、约0.1重量%至0.2重量%的玉米淀粉以及硬脂酸镁)、右旋糖、肌醇、甘露糖醇、山梨糖醇、微晶纤维素(即,得自FMC公司的AVICEL微晶纤维素)、磷酸二钙、二水合硫酸钙、三水合乳酸钙等。合适的粘结剂和粘合剂包括但不限于阿拉伯树胶、瓜耳胶、黄蓍胶、蔗糖、明胶、葡萄糖、淀粉和纤维素(即甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素等)、水溶性或水分散性粘结剂(如藻酸及其盐、硅酸镁铝、羟乙基纤维素[即,得自Hoechst Celanese的TYLOSE]、聚乙二醇、多糖酸、膨润土、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸酯和预胶凝淀粉)等。合适的崩解剂包括但不限于淀粉(玉米、马铃薯等)、羧甲淀粉钠、预胶凝淀粉、粘土(硅酸镁铝)、纤维素(如交联羧甲基纤维素钠和微晶纤维素)、藻酸盐、预胶凝淀粉(即玉米淀粉等)、树胶(即琼脂、瓜耳胶、刺槐豆胶、刺梧桐树胶(karaya)、果胶和黄蓍胶)、交联的聚乙烯基吡咯烷酮等。合适的润滑剂和抗粘剂包括但不限于硬脂酸盐(硬脂酸镁、硬脂酸钙和硬脂酸钠)、硬脂酸、滑石、蜡、stearowet、硼酸、氯化钠、DL-亮氨酸、carbowax 4000、carbowax 6000、油酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁等。合适的助流剂包括但不限于滑石、玉米淀粉、二氧化硅(即,得自Cabot的CAB-O-SIL二氧化硅、得自W.R.Grace/Davison的SYLOID二氧化硅和得自Degussa的AEROSIL二氧化硅)等。可向可咀嚼的固体剂型中加入甜味剂和香味剂以改善该口服剂型的适口性。此外,可向固体剂型添加或涂布着色剂和涂布剂以便易于识别药物或出于美学目的。这些载体与药物活性物质配制在一起,以提供具有治疗释药特征的药物活性物质的精确、适宜剂量。

[0149] 适用于本文提供的药物组合物的粘结剂包括但不限于淀粉、纤维素及其衍生物(例如,乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素)、聚乙烯吡咯烷酮以及它们的混合物。

[0150] 适用于本文提供的药物组合物的填料的示例包括但不限于微晶纤维素、粉末状纤维素、甘露糖醇、乳糖、磷酸钙、淀粉、预先胶凝化的淀粉以及它们的混合物。

[0151] 药物组合物中的粘结剂或填料通常以药物组合物或剂型的约50重量%至约99重量%存在。

[0152] 崩解剂可用于组合物中以提供在暴露于水性环境时崩解的片剂。包含过多崩解剂的片剂可能在存放期间崩解,而包含过少崩解剂的那些可能不以所需速率或在所需条件下崩解。因此,应使用不会不利地改变活性成分的释放的既不太多也不太少的足量崩解剂来形成固体口服剂型。所用的崩解剂的量根据制剂的类型而变化,并且对于本领域的普通技术人员是容易识别的。典型的药物组合物包含约0.5重量%至约15重量%的崩解剂,具体地讲是约1重量%至约5重量%的崩解剂。可用于本文提供的药物组合物的崩解剂包括但不限于交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、预先胶凝化的淀粉、其它淀粉、其它纤维素、树胶以及它们的混合物。

[0153] 可用于本文提供的药物组合物的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨糖醇、聚乙二醇、其它二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、硬脂富马酸钠、滑石粉、氢化植物油(例如花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂以及它们的混合物。润滑剂通常以小于其所掺入的药物组合物或剂型的约1重量%的量使用。

[0154] 压片制剂可任选地包膜衣以提供颜色、光保护和/或掩味。还可对片剂进行包衣,以调节胃肠道中释放的发生和/或速率,从而优化或最大化患者对API的生物暴露。

[0155] 硬胶囊制剂可通过将阿帕鲁胺或恩杂鲁胺的共混物或制粒填充到由例如明胶或羟丙甲纤维素组成的壳中来制备。

[0156] 可制备软凝胶胶囊制剂。

[0157] 旨在口服的药物组合物可根据本文所述的方法以及本领域已知的用于制备药物组合物的其它方法,由上述固体分散体制剂和共混材料制备。此类组合物还可包含一种或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的试剂,以提供药学上美观且可口的制剂。

[0158] 片剂可包含与适于制备片剂的无毒性药用赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可为例如惰性稀释剂、制粒和崩解剂、粘合剂、助流剂、润滑剂和抗氧化剂,例如没食子酸丙酯、丁基羟基茴香醚和丁基羟基甲苯。片剂可无包衣,或者它们可通过已知技术包膜衣,以改变外观或可涂布功能性包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,由此在较长时间段内提供持续作用。

[0159] 用于口服的组合物也可提供为胶囊(例如硬明胶),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;或提供为软明胶胶囊,其中活性成分与液体或半固体例如花生油、液体石蜡、分馏甘油酯、表面活性剂或橄榄油混合。水性混悬剂包含与适于制造水性混悬剂的赋形剂混合的活性物质。适于通过添加水来制备水性混悬剂的可分散的粉剂和颗粒剂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。在本发明的某些实施方案中,本发明的药物组合物包含以下浓度的稀释剂体系、崩解剂、盐、润滑剂、助流剂和膜包衣:分别从约3%重量/重量至约58%重量/重量、从约4%重量/重量至约20%重量/重量、从约4%重量/重量至约20%重量/重量、从约0.5%重量/重量至约4%重量/重量、从约0%重量/重量至约2%重量/重量,以及从约1%重量/重量至约5%重量/重量,或者分别为从约18%重量/重量至约40%重量/重量、从约7%重量/重量至约15%重量/重量、从约7%重量/重量至约18%重量/重量、从约1.0%重量/重量至约3.0%、从约0.1%

重量/重量至约1.0%重量/重量以及从约2.0%重量/重量至约4.0%重量/重量。在某些实施方案中,将固体分散体制剂与稀释剂、一种或多种崩解剂、润滑剂和助流剂共混。示例性共混组合物或口服剂型包括甘露糖醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、氯化钠、胶态二氧化硅、硬脂酰富马酸钠和硬脂酸镁。

[0160] 崩解剂可以约4%重量/重量至约20%重量/重量或约7%重量/重量至约15%重量/重量的浓度存在。还可存在盐,其可为氯化钠、氯化钾或它们的组合。盐和崩解剂的组合以最终药物组合物的约5%重量/重量至约35%重量/重量的浓度存在。

[0161] 在某些实施方案中,片芯的非活性成分为:胶态无水二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素-乙酸琥珀酸酯、硬脂酸镁、微晶纤维素和硅化微晶纤维素。在其它实施方案中,片剂成品具有由以下赋形剂组成的膜包衣:氧化铁黑、氧化铁黄、聚乙二醇、聚乙烯醇、滑石粉和二氧化钛。

[0162] 在其它实施方案中,单个单位剂量的药物组合物包含约60mg阿帕鲁胺、由其组成或基本上由其组成。在一些实施方案中,将多剂量的包含约60mg阿帕鲁胺、由其组成或基本上由其组成的单个单位剂量药物组合物(例如,4个多单位剂型或单独单位剂型)施用于人。阿帕鲁胺的每天总剂量可为约240mg/天。

[0163] 在一些实施方案中,单个单位剂量的药物组合物包含约40mg恩杂鲁胺、由其组成或基本上由其组成。在一些实施方案中,将多剂量的包含约40mg恩杂鲁胺、由其组成或基本上由其组成的单个单位剂量药物组合物(例如,4个多单位剂型或单独单位剂型)施用于人。恩杂鲁胺的每天总剂量可为约160mg/天。

[0164] 在另外的实施方案中,单个单位剂量的药物组合物包含约300mg达罗鲁胺、由其组成或基本上由其组成。在一些实施方案中,将多剂量的包含约300mg恩杂鲁胺、由其组成或基本上由其组成的单个单位剂量药物组合物(例如,2个多单位剂型或单独单位剂型)施用于人。达罗鲁胺的每天总剂量可为约1200mg/天。

[0165] 所有口服施用的制剂为适于这种施用的剂型。

[0166] 给药方法和治疗方案

[0167] 在一个方面,本文描述了治疗非转移性去势难治性前列腺癌的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向患有非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类施用安全且有效量的抗雄激素,其中阿帕鲁胺或恩杂鲁胺口服施用。在一些实施方案中,抗雄激素每天施用。在一些实施方案中,抗雄激素每天施用两次。在一些实施方案中,抗雄激素每天施用三次。在一些实施方案中,抗雄激素每天施用四次。在一些实施方案中,阿帕鲁胺隔天施用。在一些实施方案中,抗雄激素每周施用。在一些实施方案中,抗雄激素每周施用两次。在一些实施方案中,抗雄激素隔周施用。在一些实施方案中,抗雄激素按连续每天给药日程表口服施用。

[0168] 在一个实施方案中,需要的剂量适宜地以同时(或在短的一段时间)或以适当的间隔,例如两个、三个、四个或更多个亚剂量/天施用的单次剂量或分次剂量提供。在一些实施方案中,抗雄激素以同时(或在短时间段内)施用的分剂量方便地提供,每天一次。在一些实施方案中,抗雄激素以相等份量施用的分剂量便利地提供,每天两次。在一些实施方案中,抗雄激素以相等份量施用的分剂量便利地提供,每天三次。在一些实施方案中,抗雄激素以相等份量施用的分剂量便利地提供,每天四次。

[0169] 在一些实施方案中,抗雄激素是第二代抗雄激素。在某些实施方案中,抗雄激素是恩杂鲁胺或阿帕鲁胺。在一些实施方案中,抗雄激素是恩杂鲁胺。在一些实施方案中,抗雄激素是阿帕鲁胺。在一些实施方案中,抗雄激素是达罗鲁胺。

[0170] 一般来讲,用于治疗本文所述的人类疾病或病症的阿帕鲁胺的剂量通常在10mg/天至1000mg/天的范围内。在一些实施方案中,以约30mg/天至约1200mg/天的剂量向人口服施用阿帕鲁胺、恩杂鲁胺或达罗鲁胺。在一些实施方案中,以约30mg/天至约600mg/天的剂量向人口服施用阿帕鲁胺。在一些实施方案中,以约30mg/天、约60mg/天、约90mg/天、约120mg/天、约160mg/天、约180mg/天、约240mg/天、约300mg/天、约390mg/天、约480mg/天、约600mg/天、约780mg/天、约960mg/天、或约1200mg/天的剂量向人口服施用阿帕鲁胺。

[0171] 在一些实施方案中,以约240mg/天的剂量向人口服施用阿帕鲁胺。在一些实施方案中,向人施用大于240mg/天的阿帕鲁胺。在一些实施方案中,以每天四次约60mg的剂量向人口服施用阿帕鲁胺。在一些实施方案中,阿帕鲁胺按连续每天给药日程表口服施用于人。

[0172] 在一些实施方案中,恩杂鲁胺以约160mg的剂量口服施用。在一些实施方案中,施用大于160mg/天的恩杂鲁胺。

[0173] 在一些实施方案中,达罗鲁胺以约1200mg的剂量口服施用。在一些实施方案中,施用大于1200mg/天的达罗鲁胺。

[0174] 在未观察到人疾病或病症状态改善的某些实施方案中,增加抗雄激素的每天剂量。在一些实施方案中,将每天一次的给药日程表改变为每天两次的给药日程表。在一些实施方案中,采用每天三次的给药日程表来增加施用的抗雄激素的量。

[0175] 在一些实施方案中,给予人的抗雄激素的量根据多种因素而变化,诸如但不限于疾病或病症的病状和严重程度和人的特性(例如,体重),以及所施用的特定另外治疗剂(如果适用)。

[0176] 在某些实施方案中,当与以下中的一者或多者共同施用,抗雄激素例如阿帕鲁胺、恩杂鲁胺或达罗鲁胺的剂量减少:

[0177] (a) CYP2C8抑制剂,优选地吉非罗齐或氯吡格雷;或

[0178] (b) CYP3A4抑制剂,优选地酮康唑或利托那韦。

[0179] 在一些实施方案中,阿帕鲁胺不与以下物质共同施用:

[0180] (a) 主要被CYP3A4代谢的药物,优选地地瑞那韦、非洛地平、咪达唑仑或辛伐他汀;

[0181] (b) 主要被CYP2C19代谢的药物,优选地安定或奥美拉唑;

[0182] (c) 主要被CYP2C9代谢的药物,优选地华法林或苯妥英;或

[0183] (d) 为UGT底物的药物,优选地左甲状腺素或丙戊酸。

[0184] 在另外的实施方案中,阿帕鲁胺不与以下物质共同施用:

[0185] (a) 为P-gp底物的药物,优选地为非索非那丁、秋水仙碱、达比加群酯或地高辛;或

[0186] (b) BCRP/OATP1B1底物,优选地拉帕替尼、甲氨蝶呤、罗苏伐他汀或瑞格列奈。

[0187] 在另外的实施方案中,患有所述非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类已接受用于治疗癌症的至少一种先前疗法,任选地其中用于治疗癌症的先前疗法是比卡鲁胺或氟他胺。在另外的实施方案中,患有所述非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类是未经治疗的。

[0188] 试剂盒/制造的制品

[0189] 为了在本文描述的方法中使用,还描述了试剂盒和制造的制品。此类试剂盒可以包括包装或容器,该包装或容器被区室化以容纳一个或多个剂量的本文所公开的药物组合物。合适的容器包括例如瓶子。在一个实施方案中,容器由多种材料诸如玻璃或塑料形成。

[0190] 本文提供的制造的制品包含封装材料。用于封装药物产品的封装材料包括例如美国专利5,323,907、5,052,558和5,033,252。药物封装材料的实例包括但不限于泡罩包装、瓶、管、袋、容器、瓶,以及适合所选制剂和预定施用和治疗模式的任何封装材料。

[0191] 试剂盒通常包括列出了内容物和/或使用说明的标签和带有使用说明的封装件插页。一般还将包括一套说明书。

[0192] 在一个实施方案中,标签可位于容器上或与容器关联。在一个实施方案中,当形成标签的字母、数字或其它字符附接、模制或蚀刻到容器自身中时,标签位于容器上;当标签例如作为包装说明书存在于也容纳容器的容座或载体内时,标签与容器相关联。

[0193] 在一个实施方案中,标签可以用来指明内容物将用于特定的治疗性应用。标签还可以指出内容物的使用说明,如在本文描述的方法中的使用说明。

[0194] 在某些实施方案中,药物组合物存在于包装或分配装置中,该包装或分配装置包含含有本文提供的化合物的一个或多个单位剂型。包装例如包含金属或塑料油,诸如泡罩包装。在一个实施方案中,包装或分配装置附有施用说明。在一个实施方案中,包装或分配装置也可附有与管理生产的政府机构所规定形式的容器、药品使用或销售有关的注意事项,其中注意事项是人用或兽用组合物形式通过政府机构批准的反映。例如,此类注意事项可以是经美国食品与药物管理局批准的处方药的标签或批准的产品插页。在一个实施方案中,还制备了在相容的药物载剂中配制的本文所提供的化合物的组合物,放置在合适的容器中并且标记用于治疗指定的病症。

[0195] 销售方法

[0196] 在另一方面,本文描述了销售抗雄激素的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:使抗雄激素进入商业流程,其中所述抗雄激素包括包含使用抗雄激素安全且有效地治疗前列腺癌的说明的包装说明书。在一些实施方案中,抗雄激素是第二代抗雄激素。在一些实施方案中,抗雄激素是达罗鲁胺、恩杂鲁胺或阿帕鲁胺。在一些实施方案中,抗雄激素是达罗鲁胺。在一些实施方案中,抗雄激素是恩杂鲁胺。在一些实施方案中,抗雄激素是阿帕鲁胺。

[0197] 在另外的方面,本文描述了销售含有抗雄激素的药物组合物的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:使此类药物组合物进入商业流程,其中此类药物组合物包括包含使用抗雄激素安全且有效地治疗前列腺癌的说明的包装说明书。在一些实施方案中,抗雄激素是第二代抗雄激素。在一些实施方案中,抗雄激素是恩杂鲁胺或阿帕鲁胺。在一些实施方案中,抗雄激素是恩杂鲁胺。在一些实施方案中,抗雄激素是阿帕鲁胺。

[0198] 在另外的方面,本文描述了许诺销售抗雄激素的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:许诺使抗雄激素进入商业流程,其中所述抗雄激素包括包含使用抗雄激素安全且有效地治疗前列腺癌的说明的包装说明书。在一些实施方案中,抗雄激素是第二代抗雄激素。在一些实施方案中,抗雄激素是达罗鲁胺、恩杂鲁胺或阿帕鲁胺。在一些实施方案中,抗雄激素是达罗鲁胺。在一些实施方案中,抗雄激素是恩杂鲁

胺。在一些实施方案中,抗雄激素是阿帕鲁胺。

[0199] 实施例

[0200] 提供的这些实例仅用于说明的目的,并不用于限制本文所提供的权利要求的范围。

[0201] 实施例1:临床前发展

[0202] ARN 509 (阿帕鲁胺)是下一代抗雄激素,其直接结合到雄激素受体(AR)的配体结合域,从而削弱核转位和DNA结合。阿帕鲁胺的作用机制是通过拮抗雄激素作用和抑制AR核转位以及DNA与雄激素反应元件的结合,是与第一代抗雄激素比卡鲁胺不同的机制。与比卡鲁胺不同,阿帕鲁胺在CRPC的体外模型(例如,AR--过表达前列腺癌细胞;LNCaP/AR细胞)中未显示出显著的激动剂特性。雄激素驱动基因、PSA和TMPRSS2的基因转录被阿帕鲁胺抑制,并且导致这些蛋白质水平在体外的浓度依赖性降低。阿帕鲁胺还显示可减少CRPC细胞的增殖以及增加体内细胞凋亡和坏死。这些效应由在CRPC的鼠肿瘤模型中观察到的阿帕鲁胺的抗肿瘤活性支持。在这些模型中,阿帕鲁胺显示出优于比卡鲁胺的剂量依赖性肿瘤生长抑制和肿瘤消退。图1示出了在第28天,比卡鲁胺和阿帕鲁胺在肿瘤体积和血浆浓度方面的变化百分比(瀑布图上方的实心圆)。

[0203] 阿帕鲁胺是低清除率分子,具有中等分布体积和高生物利用率(当用基于脂质的制剂给药时)。当与大鼠、狗和人肝脏S9级分和肝脏微粒体温育至多120分钟时,发现阿帕鲁胺具有非常低的代谢周转。主要体内代谢物通过大鼠和狗的N-脱甲基和酰胺水解形成。在体外,CYP3A4可部分地参与阿帕鲁胺的代谢。

[0204] 阿帕鲁胺及其主要代谢物ARN000308 (M3)是肝细胞中人CYP2B6和CYP3A4的诱导剂,浓度高达30 μ M。阿帕鲁胺是人细胞色素P450同种型CYP2C8的中等效能抑制剂(IC_{50} = 13.9 μ M),但是其它主要同种型的弱抑制剂(IC_{50} > 25 μ M);M3也是CYP主要同种型的弱抑制剂(IC_{50} > 25 μ M)。

[0205] 已经鉴定出在物质之间具有不同比例的四种代谢物。评估全部四种代谢物针对雄激素受体的靶效应。据发现,代谢物M1作为AR拮抗剂基本上失活,而代谢物M2和M4对AR的效能比阿帕鲁胺低约30倍。代谢物M3是效能最强的AR拮抗剂,但效能仍然比阿帕鲁胺低3倍。代谢物M3被认为是主要代谢物,其具有比阿帕鲁胺更长的消除半衰期。

[0206] 对雄性斯普拉格-杜勒(SD)大鼠和雄性比格犬进行至多13周给药的单剂量和重复剂量毒理学研究(仅重复剂量研究)。在SD大鼠中,以1,000mg/kg急性施用阿帕鲁胺是耐受良好的,对体重或血清化学标志物没有发病率、死亡率或显著影响。

[0207] 在重复剂量毒理学研究中,阿帕鲁胺在13周研究中对SD大鼠以至多100mg/kg/天的剂量耐受良好,并且对比格犬以至多10mg/kg/天的剂量耐受良好。在雄性SD大鼠中,在150mg/kg/天和更大剂量下观察到致死率。在这些剂量下观察到的发病率/死亡率发生在给药的前5天内;然而,在这些较高剂量下生存的动物似乎对长期暴露的测试制品产生耐药性。在垂死动物中观察到的临床征象是立毛、体温过低、呼吸异常、脱水和活性降低。雄性大鼠的发病率/死亡率的原因不能通过病理检查来确定。150mg/kg/天或更高剂量下的关键临床病理变化包括胆固醇的显著增加(比对照物大于200%),红血球、血红蛋白和血细胞比容的减少,以及网织红细胞、血小板、白细胞、淋巴细胞、嗜碱性粒细胞和aPTT的增加。胆固醇的增加归因于阿帕鲁胺的抗雄激素活性,并且据信是所述血液学变化的原因。红细胞形态

的检查揭示了与过量胆固醇转移到红血球的外膜一致的变化,从而导致轻度溶血性贫血。在低至50mg/kg/天的阿帕鲁胺剂量下,在男性辅助性腺器官(附睾、前列腺、精囊以及睾丸(较小程度))中也观察到药理学效果。在150mg/kg/天或更高的阿帕鲁胺剂量下,观察到的大鼠的其它靶器官包括肾上腺(在50mg/kg/天下也观察到)、肝脏、垂体、甲状腺、脾、唾液腺、乳腺和胃。除唾液腺体和胃之外,还据信对那些器官的作用是由于阿帕鲁胺的抗雄激素作用,并且在许多情况下对大鼠的生理机能是特异性的。

[0208] 每天一次管饲法给药阿帕鲁胺13周后,雄性大鼠很好地耐受最高100mg/kg/天,即所测试的最高剂量。在肾上腺、垂体腺、脾、乳腺、精囊、睾丸、前列腺和表二酰胺中注意到抗雄激素化合物的药理学变化特征,而脾和骨髓中的变化与轻度再生性贫血相关。100mg/kg/天的剂量水平被认为是无明显损害作用水平(NOEL),并且与分别为30.1µg/mL和521µg·h/mL的母体化合物的稳态(第91天)血浆C_{max}和AUC_{0-24h}值相关。

[0209] 对于雄性比格犬,在开始给药后7至14天,在25mg/kg/天和更大阿帕鲁胺剂量下发生必需人道安乐死的癫痫。每天施用25mg/kg/天的阿帕鲁胺导致8只动物中的3只在给药1周后发生震颤和癫痫。在向患有CRPC的受治疗者重复给药期间,测得首次观察到中枢神经系统(CNS)毒性时的平均阿帕鲁胺浓度为30.2µg/mL,这是测得240mg/天的3期剂量下的平均阿帕鲁胺稳态C_{max}(7.55µg/mL)的约4倍。在非常高的剂量下,观察到的狗惊厥发作可能是阿帕鲁胺对GABA_A受体的功能拮抗作用的结果。这类似于用其它第二代AR拮抗剂所观察到的情况。在28天研究中,10mg/kg/天的剂量被认为是NOEL,并且与13.2µg/mL的阿帕鲁胺C_{max}和290µg·h/mL的AUC₀₋₂₄相关。其它临床病理和靶器官变化限于胆固醇的增加(比对照物高最多50%)以及所有测试剂量下对附睾、前列腺和睾丸的效应,这些归因于阿帕鲁胺的抗雄激素效应。

[0210] 每天一次胶囊施用阿帕鲁胺13周后,雄性狗很好地耐受最高10mg/kg/天,即所测试的最高剂量。在垂体腺体、前列腺、睾丸和附睾中注意到抗雄激素化合物特征的眼和微观病理变化和器官重量变化;这些变化是可逆的,可归因于阿帕鲁胺的预期药理学效果。基于接受10mg/kg/天的组中的较低体重表现,5mg/kg/天的剂量被认为是NOEL。对于母体化合物,对应的稳态(第91天)血浆C_{max}和AUC_{0-24h}值分别为10.3µg/mL和202µg·h/mL。

[0211] 实施例2:患有非转移性(M0)去势难治性前列腺癌的男性的ARN-509多中心、随机、双盲、安慰剂对照、III期研究

[0212] 主要目标

[0213] 展示用阿帕鲁胺治疗的患有高风险NM-CRPC(即<10个月的PSADT)的男性相对于安慰剂在MFS方面的优越性。

[0214] 次要目标

[0215] 比较用阿帕鲁胺和安慰剂治疗的患有NM-CRPC的男性的以下参数:转移时间(TTM);无进展生存期(PFS);症状进展时间;总体生存期(OS);细胞毒性化学疗法开始时间;以及安全性和耐药性。

[0216] 其它目标

[0217] • 比较健康相关生活质量的患者报告结果(PRO)和前列腺癌特异性症状。

[0218] • 比较用阿帕鲁胺治疗的患有高风险NM-CRPC的男性相对于安慰剂的医学资源利用率(MRU)。

- [0219] • 比较用阿帕鲁胺治疗的患有高风险NM-CRPC的男性相对于安慰剂的PSA响应率。
- [0220] • 比较用阿帕鲁胺治疗的患有高风险NM-CRPC的男性相对于安慰剂的PSA进展时间。
- [0221] • 比较用阿帕鲁胺治疗的患有高风险NM-CRPC的男性相对于安慰剂的第一后续治疗的无进展生存期(PFS2)。
- [0222] • 评估阿帕鲁胺的群体药动学(PK)。
- [0223] • 评估阿帕鲁胺对来自所选临床部位的患者亚群的心室复极的影响。
- [0224] • 评估探索性生物标记物对阿帕鲁胺治疗响应和耐药性的预测作用。

[0225] 研究设计

[0226] 这是对患有高风险NM-CRPC的受治疗者进行的阿帕鲁胺对比安慰剂的多国、随机、双盲、安慰剂对照的3期研究。该研究包括：随机分组前最长35天的筛选期，以确定合格性并记录基线测量值；双盲治疗期(28天治疗周期；连续给药)；以及长期随访期，以监测PFS、生存状态、后续前列腺癌治疗、PRO和MRU。在多中心双盲临床试验(研究1)中，将总共1207名NM-CRPC患者以2:1比率(806名受治疗者在阿帕鲁胺组中，401名受治疗者在安慰剂组中)随机化，以每天一次240mg的剂量口服接受阿帕鲁胺联合ADT(药物去势或手术去势)，或接受安慰剂联合ADT。研究设计的图解示意图示于图2中。随机化按如下方式分层：

- [0227] • PSADT: ≤ 6 个月vs > 6 个月；
- [0228] • 骨保护剂的使用：是vs否；并且
- [0229] • 局部疾病：N0vsN1(即淋巴结疾病)。

[0230] 为了确保准确一致地确定PSADT，交互式语音响应系统(IVRS)基于随机化之前由现场人员输入的按日期的PSA值提供PSADT计算(使用PSA和时间的自然对数的线性回归模型)。与骨保护剂使用和局部疾病相关的因素由现场人员在随机化时输入。由于非紧急安全原因，在研究期间2名受治疗者发生了治疗分配的破盲。

[0231] 加入的患者具有 < 10 个月的前列腺特异性抗原(PSA)倍增时间(PSADT)。在整个研究中，所有未经手术去势的患者均连续接受ADT。百分之七十三(73%)的患者先前接受过第一代抗雄激素治疗；69%的患者接受过比卡鲁胺，10%的患者接受过氟他胺。在研究入选时不允许全身性皮质类固醇。PSA结果是盲的，并且不用于治疗中止。随机分配到任一组的患者将继续治疗，直至由盲化中央影像学检查(BICR)、新治疗开始、不可接受的毒性或戒断所定义的疾病进展。在通过BICR确认远处转移性疾病发展时，向患者提供ZYTIGA作为研究治疗中止后第一次后续治疗的选择。

[0232] 研究群体

[0233] 在研究入选之前没有通过BICR确定的可检测远处转移的放射影像学证据的18岁或以上男性有资格参加研究。

[0234] 纳入标准：

[0235] 加入该研究的受治疗者需要满足以下关键合格标准：

[0236] • 经组织学或细胞学确认为前列腺腺癌，没有神经内分泌分化或小细胞特征，具有发生转移的高风险，被定义为PSADT ≤ 10 个月。使用在连续ADT期间获得的至少3个PSA值计算PSADT；

[0237] • 在连续ADT期间证实的去势难治性前列腺癌，被定义为3个PSA间隔至少1周上

升,其中最后一个PSA>2ng/mL;

[0238] • 经手术或医学上去势,睾酮水平为<50ng/dL。如果患者经医学去势,则连续给药GnRH类似物必须在随机化之前已开始至少4周,并且必须在整个研究中继续进行以维持睾酮的去势水平;

[0239] • 如果患者正在接受适于骨质疏松症治疗的骨保护剂进行骨质流失预防治疗,并且剂量和给药日程表适合骨质疏松症的治疗(例如脱氨酸[PROLIA]、唑来膦酸[RECLAST]),则在随机化之前,必须以稳定剂量服用至少4周;

[0240] • 接受第一代抗雄激素(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁鲁胺)的患者必须在随机化之前洗脱至少4周,并且必须在洗脱之后表现出持续的疾病(PSA)进展(PSA增加);

[0241] • 随机化之前将先前疗法或外科手术的所有急性毒性效应消退至1级或基线;

[0242] • 足够的器官功能;

[0243] • 签字并注明日期的知情同意书,表明患者(或法律上认可的代表)在随机化之前已被告知试验的所有相关方面。

[0244] 排除标准:

[0245] 如果在研究前检查后确定受治疗者符合以下关键标准,则受治疗者不加入研究:

[0246] • 通过BICR确认存在远处转移,包括中枢神经系统(CNS)和脊椎或脑膜牵涉,或有远处转移病史。例外:允许位于髂分叉下方的短轴(N1)上的骨盆淋巴结<2cm;

[0247] • 需要医疗干预的症状性局部疾病,诸如中度或严重的尿路梗阻或原发性肿瘤引起的肾积水(例如,膀胱三角的肿瘤阻塞);

[0248] • 先前接受过下一代抗雄激素(例如,恩杂鲁胺)治疗;

[0249] • 先前接受过CYP17抑制剂(例如,醋酸阿比特龙、orteronel、galerterone、酮康唑、氨鲁米特)治疗;

[0250] • 先前接受过前列腺癌化学疗法,以辅助剂/新辅助剂设定施用的情况除外;

[0251] • 具有癫痫病史或可能诱导癫痫的病症(例如,在随机化之前1年内出现中风、脑动静脉畸形、神经鞘瘤、脑膜瘤或其它可能需要用外科手术或放疗治疗的良性CNS或脑膜疾病);

[0252] • 用已知可降低癫痫阈值的药物、可降低PSA水平的产品、全身性皮质类固醇进行协同治疗或其它实验治疗。

[0253] • 任何下列病症的病史或证据:

[0254] ○随机化之前5年内的任何先前恶性肿瘤(除了经充分治疗的基底细胞或鳞状细胞皮肤癌、浅表性膀胱癌、或目前完全缓解的任何其它原位癌);

[0255] ○在随机化之前6个月内具有以下情况中的任一者:重度/不稳定型心绞痛、心肌梗死、症状充血性心力衰竭、动脉或静脉血栓栓塞事件(例如,肺栓塞、脑血管意外,包括短暂性脑缺血发作)或临床上显著的心室心律失常;

[0256] ○非受控高血压(收缩压 \geq 160mmHg或舒张压BP \geq 100mmHg)。如果血压通过抗高血压治疗控制,则允许有非受控高血压病史的患者;

[0257] ○影响吸收的肠胃疾病;

[0258] ○活动性感染,诸如人免疫缺陷病毒(HIV);以及/或者

[0259] ○研究人员认为将影响患者遵守研究程序的能力的任何其它病症。

[0260] 从治疗或评估中去除受治疗者：

[0261] 可在完成研究之前出于以下原因中的任一者中止受治疗者参与：

[0262] • 疾病进展(通过BICR确认)；

[0263] • 受治疗者撤销同意；

[0264] • 任何不能通过剂量调整进行充分管控的不良事件(中断时间超过28天需要与主办方讨论)；

[0265] • 失去随访；

[0266] • 任何癫痫发作经历；

[0267] • 违反协议,要求中止研究治疗；

[0268] • 不遵守研究规程;以及/或者

[0269] • 主办方请求提前终止研究。

[0270] 人口统计学和基线特征：

[0271] 二千一百三十二(2,132)名受治疗者签署知情同意书并接受筛选。随机化一千二百零七(1207)名受治疗者。在925名不符合资格的患者中,517名受治疗者由于筛选时存在转移性疾病而不符合资格。以下患者人口统计和基线疾病特征在治疗组之间取得平衡。中值年龄为74岁(范围48-97岁),并且26%的患者为80岁或以上。种族分布为66%白人、5.6%黑人、12%亚洲人和0.2%其它人种。两个治疗组中百分之七十七(77%)的患者先前接受过前列腺的外科手术或放射疗法。大多数患者具有7或更高的格里森评分(81%)。百分之十五(15%)的患者在研究入选时具有<2cm的骨盆淋巴结。所有加入的患者均通过盲化中心成像审查确认是非转移性的,并且在研究入选时具有0或1的“美国东部肿瘤协作组体能状态(ECOG PS)”得分。

[0272] 剂量和施用

[0273] 每天一次随餐或不随餐口服阿帕鲁胺240mg(8×30mg软凝胶胶囊,然后是4×60mg片剂)或匹配安慰剂。仅使用软凝胶胶囊时,如果每天一次日程表出现胃肠问题,受治疗者可切换到每天两次给药日程表(每个周期4片)。如果漏服阿帕鲁胺/安慰剂剂量,则将其省略且不补足。出于本研究的目的,治疗周期由4周(28天)组成。

[0274] 作为ADT施用GnRH类似物的剂量和频率遵循相应标签上的处方信息。如果临床上指出达到并保持睾酮的去势浓度(<50ng/dL),则可调整GnRH类似物或剂量的选择。

[0275] 剂量修改

[0276] 只要尚未满足研究中止标准,就允许同一受治疗者剂量中断和/或减少。

[0277] • 报告具有任何等级的治疗相关癫痫的受治疗者将永久中止研究药物。

[0278] • 对于报告具有1至2级治疗相关不良事件(TEAE)的受治疗者,根据研究人员的判断制定短期治疗中断,直至毒性的严重性降至1级或返回基线。如果毒性复发,则根据研究人员的判断允许剂量降至下一更低剂量水平。

[0279] • 对于报告具有除癫痫之外的3至4级TEAE的受治疗者,将保持研究药物,直至毒性的严重性降至1级或返回基线。如果毒性在3级或更高级下复发,则将阿帕鲁胺的剂量降至下一更低剂量水平。

[0280] • 最多允许降低2个剂量水平(240mg至180mg;180mg至120mg)。

[0281] • 由于TEAE而需要治疗延迟>28天的任何受治疗者可能已符合第3.3节中所述的

研究治疗中止的标准之一。在>28天延迟后重新开始研究治疗需要与主办方商讨。

[0282] 为了研究治疗相关的毒性而减少的剂量通常不应重新再次增加,然而,在咨询主办方(或指定人员)时,可能允许再次增加至先前剂量水平。

[0283] 先前和伴随疗法

[0284] 在研究期间由受治疗者采用的每种药物或治疗以及施用原因记录在CRF上。用GnRH类似物的连续治疗或外科手术去势是强制性的。允许用于局部盆腔疾病和外科手术(例如,前列腺[TURP]的经尿道切除、尿道和输尿管支架植入)的挽救辐射,以治疗局部进展或症状。先前前列腺癌相关疗法的详细信息提供于表1中。

[0285] 表1:先前前列腺癌治疗的总体汇总;意向治疗群体

	ITT 群体	安慰剂(401) 阿帕鲁胺(806) 总计(1207)		
[0286]	先前前列腺癌治疗			
	否	401	803	1204
	外科手术或放射疗法	307 (76.6%)	617 (76.6%)	924 (76.6%)
	仅外科手术	69 (17.2%)	159 (19.7%)	228 (18.9%)
	仅放射疗法	85 (21.2%)	157 (19.5%)	242 (20.0%)
	外科手术和放射疗法两者	153 (38.2%)	301 (37.3%)	454 (37.6%)
	激素疗法	400 (99.8%)	801 (99.4%)	1201 (99.5%)
	GnRHa	387 (96.5%)	780 (96.8%)	1167 (96.7%)
	第一代抗雄激素	290 (72.3%)	592 (73.4%)	882 (73.1%)
	睾丸切除术	24 (6.0%)	47 (5.8%)	71 (5.9%)
	其它	9 (2.2%)	17 (2.1%)	26 (2.2%)
	化学疗法	7 (1.7%)	17 (2.1%)	24 (2.0%)
	其它	32 (8.0%)	64 (7.9%)	96 (8.0%)

[0287] 报告50%或更多受治疗者的常见伴随药物包括止痛药(阿帕鲁胺:61%;安慰剂:57%)、作用于肾素-血管紧张素系统的药剂(阿帕鲁胺:55%;安慰剂:50%)和脂质改性剂(阿帕鲁胺:50%;安慰剂:51%)。

[0288] 禁止的治疗

[0289] 在接受研究治疗的同时,禁止使用已知可降低癫痫阈值和/或导致癫痫的药物。其它禁止的药物(根据排除标准)包括:可降低PSA水平的草本植物(例如,沙巴棕)和非草本植物产品;除短期使用之外(≤ 4 周)的全身性(口服/IV/IM)皮质类固醇;任何其它实验治疗;以及指示用于预防实体瘤患者的骨骼相关事件的药剂(例如,地诺单抗[XGEVA])。在研究期间允许使用用于预防骨质疏松的药剂(例如,地诺单抗[PROLIA])。5- α 还原酶抑制剂、雌激素和任何其它抗癌治疗的使用将在加入研究之前中止至少4周。

[0290] 受限制的治疗

[0291] 研究人员知道阿帕鲁胺与伴随药物尤其是强CYP3A4诱导剂或被CYP3A4代谢的具有窄治疗指数的药物(阿帕鲁胺是CYP3A4的诱导剂)和强CYP2C8抑制剂(例如吉非罗齐)的药物-药物相互作用的可能性。阿帕鲁胺和华法林之间药物-药物相互作用的可能性未知。如果受治疗者正在服用华法林,则建议研究人员按照临床指征重新评估凝血酶原(PT)/国际归一化比率(INR),并且相应地调整华法林的剂量。另外,由于可能的抗性机制,不建议在研究治疗期间并发使用全身性皮质类固醇;如有临床指征,允许短期使用(< 4 周),然而其

使用必须尽可能快速地逐渐减少。

[0292] 阿帕鲁胺的剂量调整

[0293] 大多数受治疗者能够耐受全处方剂量的研究药物，其中在阿帕鲁胺组中79%的受治疗者以及在安慰剂组中85%的受治疗者未接受剂量修改。与安慰剂组(15%)相比，阿帕鲁胺组(21%)中的受治疗者报告的剂量减少更多。与安慰剂组相比，阿帕鲁胺组中更多的受治疗者具有一次剂量减少(8.2%vs3.5%)，而来自两个治疗组的相似比例的受治疗者具有两次剂量减少(分别为13%vs11%)。阿帕鲁胺组中受治疗者的剂量减少的最常见原因是不良事件(阿帕鲁胺组:11%vs安慰剂组:3.3%)，而“其它”是安慰剂组的最常见原因(阿帕鲁胺组:9.7%;安慰剂组:12%)。与安慰剂组(19%)相比，阿帕鲁胺组(34%)中的受治疗者报告的因TEAE导致的剂量中断更多。与安慰剂组相比，阿帕鲁胺组中更多的受治疗者具有一次剂量中断(22%和13%)，而来自两个治疗组的相似比例的受治疗者具有两次或更多次剂量中断(2次剂量中断分别为6.6%和5.3%)。

[0294] 功效结果

[0295] 主要功效分析:无转移生存期

[0296] 使用ITT群体进行功效分析，该群组包括1207名随机化受治疗者(阿帕鲁胺组中806名受治疗者和安慰剂组中401名受治疗者)。所有受治疗者的中位生存期随访时间为20.3个月。

[0297] 主要功效终点是无转移生存期(MFS)，定义从随机化到BICR确认的骨或软组织远处转移或因任何原因导致的死亡(以先发生者为准)的首次证据的时间。在最后肿瘤评估日期(或者，如果在基线随访之后未进行肿瘤评估，则在随机化日期)审查未转移或死亡的受治疗者的无转移生存期数据。基于FDA和CHMP指导的审查规则适用于MFS分析(在本文中称为US审查或前US审查)。用阿帕鲁胺治疗显著改善MFS。

[0298] 新转移性病灶的出现表示疾病进展。对于通过骨扫描检测到的新骨病灶，需要第二种成像模式(例如CT或MRI)来确认进展。

[0299] 阿帕鲁胺将远处转移或死亡的风险降低72%。阿帕鲁胺的MFS中值为41个月，安慰剂的MFS中值为16个月(参见图3和图4)。阿帕鲁胺对MFS的治疗效果在所有亚组中都是有利的，并且与总群体的结果一致。图4中示出了BICR对所有受治疗者和亚组的MFS的非分层分析。值得注意的是，PSA倍增时间 ≤ 6 个月($HR=0.29$)的受治疗者的MFS与PSA倍增时间 >6 个月($HR=0.30$)的受治疗者的结果一致，并且与总研究群体($HR=0.30$;非分层分析)的结果一致。另外，在所有年龄亚组、N0和N1亚组二者以及具有1或 ≥ 2 次先前激素疗法的受治疗者中也注意到有益效果。

[0300] 次要终点分析

[0301] 就转移时间(TTM)、无进展生存期(PFS)和症状进展时间的伴随次要终点而言，用阿帕鲁胺和ADT治疗的患者显示出优于单独用ADT治疗的患者的显著改善。此外，总体生存期(OS)和细胞毒性化疗开始时间也得到改善(参见表2)。

[0302] 表1:功效分析汇总

终点	阿帕鲁胺(n=806) 中值 (月)	安慰剂(n=401) 中值 (月)	HR (95% CI) p 值 ¹
无转移生存期(MFS)	40.5	16.2	0.28 (0.23-0.35) < 0.0001
转移时间(TTM)	40.5	16.6	0.27 (0.22-0.34) < 0.0001
[0303] 无进展生存期(PFS)	40.5	14.7	0.29 (0.24-0.36) < 0.0001
症状进展时间	NR	NR	0.45 (0.32-0.63) < 0.0001 ²
总体生存期(OS)	NR	39.0	0.70 (0.47-1.04) 0.0742
细胞毒性化学疗法开始时间	NR	NR	0.44 (0.29-0.66) < 0.0001

[0304] NR = 未达到

[0305] ¹得自分层对数秩检验的p值

[0306] ²实际p值-0.00000356;因此,在症状进展的期中分析中越过0.00008的OBF型功效边界。

[0307] 与安慰剂相比,用阿帕鲁胺治疗将症状进展风险显著降低55%。为了显著起见,观察到的p值(0.00000356)越过O'Brien-Fleming (OBF) 功效边界 (p=0.00008) (参见表2和图5)。

[0308] 阿帕鲁胺的总体生存期长于危险比(HR)为0.700的安慰剂(95%CI:0.472, 1.038)。p值为0.0742,不符合预先指定的统计显著性值。

[0309] 用阿帕鲁胺治疗的患者中的百分之三十九(39%)和用安慰剂治疗的患者中的70%中止研究治疗。与用阿帕鲁胺(56%)治疗的患者相比,用安慰剂治疗的患者接受后续治疗的比例更大(80%)。与用安慰剂治疗的患者相比,用阿帕鲁胺治疗的患者的进展后生存期(PFS-2,被定义为第一次后续治疗后到疾病进展或死亡的时间)更长(HR=0.489;95%CI:0.361,0.662;p<0.0001)。

[0310] 安全性结果

[0311] 分析的数据集

[0312] 不良事件和其它安全性数据的汇总基于包括1201名接受至少1剂阿帕鲁胺或安慰剂的受治疗者的安全群体(阿帕鲁胺组中803名受治疗者和安慰剂组中398名受治疗者)。

[0313] 不良事件

[0314] 随机化临床研究中报告的阿帕鲁胺组中更常发生(>2%)的最常见不良反应(≥15%)是疲劳、皮疹、体重减轻、关节痛和跌倒。报告11%的用阿帕鲁胺治疗的患者和7%的用安慰剂治疗的患者因不良事件而中断。从癌症治疗前列腺功能评估(FACT-P)的基线分析来看,服用阿帕鲁胺加ADT的患者与服用安慰剂加ADT的患者之间的总分或任何子量表的变化没有统计学上的显著性差异。在分析时,61%的患者仍使用阿帕鲁胺,30%的患者仍使用安慰剂。表3示出,阿帕鲁胺组出现的不良反应在频率上与安慰剂相比绝对增加2%,或是有特殊意义的事件。

[0315] 表3:研究1中由于阿帕鲁胺引起的不良反应

	系统/器官类别 不良反应	阿帕鲁胺 N=803		安慰剂 N=398	
		所有等级%	3 至 4 级%	所有等级%	3 至 4 级%
[0316]	一般异常及施药部位状况				
	疲劳 ⁴	30.4	0.9	21.1	0.3
	肌肉骨骼和结缔组织疾病				
	关节痛 ⁴	15.9	0	7.5	0
	皮肤及皮下组织异常				
	皮疹 ¹	23.8	5.2	5.5	0.3
	瘙痒症 ⁴	6.2	0.2	1.5	0
	神经系统疾病				
	癫痫	0.2	0	0	0
	代谢及营养失调				
[0317]	高胆固醇血症	6.1	0	1.5	0
	高甘油三酯血症	3.5	0.6	0.8	0.3
	受伤、中毒和手术并发症				
	骨折 ²	11.7	2.7	6.5	0.8
	跌倒 ⁴	15.6	1.7	9.0	0.8
	调查研究				
	体重下降 ⁴	16.1	1.1	6.3	0.3
	内分泌疾病				
	甲状腺功能减退 ³	8.1	0	2.0	0

[0318] ¹包括皮疹、黄斑丘疹、全身皮疹、荨麻疹、皮疹瘙痒、黄斑疹、结膜炎、多形红斑、皮疹丘疹、皮肤脱落、生殖器皮疹、红斑、口腔炎、药疹、口腔溃疡、皮疹脓疱、水泡、丘疹、天疱疮、皮肤糜烂和皮疹水疱

[0319] ²包括肋骨骨折、腰椎骨折、脊柱压缩性骨折、脊柱骨折、足部骨折、髌骨骨折、肱骨骨折、胸椎骨折、上肢骨折、骶骨骨折、手部骨折、耻骨骨折、髌臼骨折、踝关节骨折、压缩性骨折、肋软骨骨折、面骨骨折、下肢骨折、骨质疏松性骨折、腕关节骨折、撕脱骨折、腓骨骨折、尾骨骨折、骨盆骨折、桡骨骨折、胸骨骨折、应力骨折、外伤性骨折、颈椎骨折、股骨颈骨折、胫骨骨折

[0320] ³包括甲状腺功能减退、血促甲状腺激素升高、甲状腺素降低、自身免疫性甲状腺炎、无甲状腺素降低、三碘甲状腺原氨酸降低

[0321] ⁴这些反应不存在4级定义

[0322] 1. 皮疹

[0323] 与阿帕鲁胺相关的皮疹最常被描述为黄斑或黄斑丘疹。报告24%的用阿帕鲁胺治疗的患者和5.5%的用安慰剂治疗的患者出现皮疹不良事件。报告使用阿帕鲁胺治疗(5.2%)和安慰剂(0.3%)发生3级皮疹(定义为覆盖>30%身体表面积[BSA])。没有报告中毒性表皮坏死松解症(TEN)或Stevens-Johnson综合征(SJS)事件。

[0324] 皮疹发作发生在阿帕鲁胺治疗的82天中值处,并且对于81%的患者在皮疹发作后的60天中值内消退。所用的药物包括局部用皮质类固醇、全身性皮质类固醇和口服抗组胺药。在皮疹患者中,28%发生剂量中断并且12%发生剂量减少。皮疹在大约一半的再激发患者中复发,没有严重的过敏反应。在9%的经历皮疹的患者中,皮疹导致阿帕鲁胺治疗中止。

[0325] 2. 跌倒和骨折

[0326] 报告11.7%的用阿帕鲁胺治疗的患者和6.5%的用安慰剂治疗的患者发生骨折在两个治疗组中,一半患者在骨折事件之前7天内经历跌倒。报告15.6%的用阿帕鲁胺治疗的患者和9.0%的用安慰剂治疗的患者发生跌倒。

[0327] 3. 甲状腺功能减退

[0328] 基于每4个月对促甲状腺激素 (TSH) 的评估,报告8.1%的用阿帕鲁胺治疗的患者和2.0%的用安慰剂治疗的患者发生甲状腺功能减退。没有3级或4级不良事件。阿帕鲁胺组中28%的已经接受甲状腺替代疗法的患者中和5.9%的安慰剂组中的患者中发生甲状腺功能减退。在未接受甲状腺替代疗法的患者中,5.7%的用阿帕鲁胺治疗的患者和0.8%的用安慰剂治疗的患者发生甲状腺功能减退。当有临床指征时,甲状腺替代疗法应开始或调整剂量。

[0329] 4. 实验室异常

[0330] 在6.1%的用阿帕鲁胺治疗的患者和1.5%的用安慰剂治疗的患者中观察到高胆固醇血症。在3.5%的用阿帕鲁胺治疗的患者和0.8%的用安慰剂治疗的患者中观察到高甘油三酯血症。

[0331] 结论

[0332] 与单独的ADT相比,阿帕鲁胺联合ADT对于NM-CRPC患者显示出优异的功效。与单独的ADT相比,阿帕鲁胺加ADT显著改善了MFS、TTM、PFS和症状进展时间。虽然在该MFS分析时生存数据尚不成熟,但与单独的ADT相比,用阿帕鲁胺加ADT治疗导致有利的OS。另外,观察到细胞毒性化学疗法开始时间的引人信服的结果。在临床相关终点上一致地观察到显著改善,包括PSA响应率、PSA进展时间和第一后续治疗期间的无进展生存期(PFS2)。在该患有通常无症状的NM-CRPC的男性群体中,从将阿帕鲁胺添加到ADT,不存在影响生活质量的不利影响或症状恶化。除皮疹、跌倒、骨折和甲状腺功能减退的小幅增加之外,当针对暴露进行调整时,与单独接受ADT的受治疗者相比,阿帕鲁胺联合ADT在TEAE发生率方面不具有临床上有意义的增加。报告的大部分TEAE为1级或2级并且不是剂量限制性的。3级事件是可管控的,主要与阿帕鲁胺组中的高血压(在两个治疗组中)和皮疹(作为分组项)有关,由于两个治疗组中的TEAE而具有较低治疗中止率(在阿帕鲁胺组中为11%,而在安慰剂组中为7%)。总的来说,这些数据证实了阿帕鲁胺+ADT方案在治疗具有高转移风险的NM CRPC患者中的有利收益风险比。

[0333] 实施例3:药效学和药动力学

[0334] 药效学

[0335] 心脏电生理学

[0336] 在专门的QT研究中,在患有CRPC的患者中评估每天一次240mg阿帕鲁胺对QT间隔的影响。在稳态下的所有时间点,基于Fridericia校正方法,相对于基线的平均QT间隔变化不存在大于20ms的差值。

[0337] 药动力学

[0338] 进行阿帕鲁胺及其活性代谢物的群体PK分析。重复每天一次给药后,阿帕鲁胺暴露(C_{max} 和浓度曲线下面积[AUC])在30mg至480mg的剂量范围内以剂量比例方式增大。在每天一次施用240mg后,4周后实现阿帕鲁胺稳态,并且相对于单次剂量的平均积聚比率为约5倍。在稳态下,阿帕鲁胺的平均(CV%) C_{max} 和AUC值分别为6 μ g/mL (28%) 和100 μ g.h/mL

(32%)。阿帕鲁胺血浆浓度的每天波动较低,其中平均峰谷比为1.63。通过重复给药观察到表观清除率(CL/F)的增加,这可能是由于阿帕鲁胺自身代谢的诱导。

[0339] 在稳态下,主要活性代谢物N-去甲基阿帕鲁胺的平均(CV%) C_{\max} 和AUC值分别为5.9 $\mu\text{g/mL}$ (18%)和124 $\mu\text{g/h/mL}$ (19%)。N-去甲基阿帕鲁胺的特征在于稳态下的平坦浓度-时间特征图,其中平均峰谷比为1.27。重复剂量施用后,N-去甲基阿帕鲁胺的平均(CV%) AUC代谢物/母体药物比为约1.3 (21%)。基于全身暴露、相对效能和药动学特征,N-去甲基阿帕鲁胺很可能有助于阿帕鲁胺的临床活性。

[0340] 吸收

[0341] 口服后,达到血浆峰值浓度的中值时间(t_{\max})为2小时(范围:1至5小时)。平均绝对口服生物利用率为约100%,表明阿帕鲁胺在口服后被完全吸收。

[0342] 在空腹条件下使用高脂肪膳食向健康患者施用阿帕鲁胺不会导致 C_{\max} 和AUC出现临床相关变化。进食后达到 t_{\max} 的中值时间延迟约2小时(参见图1)[参见剂量和施用(2.1)]。

[0343] 分布

[0344] 阿帕鲁胺稳态下的平均表观分布体积为约276L。阿帕鲁胺的分布体积大于总身体水的体积,这指示广泛的血管外分布。

[0345] 阿帕鲁胺和N-去甲基阿帕鲁胺分别为96%和95%与血浆蛋白结合,并且主要与血清白蛋白结合而无浓度依赖性。

[0346] 消除

[0347] 单次给药后阿帕鲁胺的CL/F为1.3L/小时,并且在每天一次给药后的稳态下增加至2.0L/小时。在稳态下,患者体内阿帕鲁胺的平均有效半衰期为约3天。

[0348] 代谢

[0349] 在单次口服施用 ^{14}C -标记的阿帕鲁胺240mg后,阿帕鲁胺、活性代谢物、N-去甲基阿帕鲁胺和非活性羧酸代谢物导致血浆中 ^{14}C -放射性的大部分,分别表示为总 ^{14}C -AUC的45%、44%和3%。代谢是消除阿帕鲁胺的主要途径。它主要被CYP2C8和CYP3A4代谢以形成N-去甲基阿帕鲁胺。阿帕鲁胺和N-去甲基阿帕鲁胺被羧酸酯酶进一步代谢以形成非活性羧酸代谢物。单次给药后CYP2C8和CYP3A4对阿帕鲁胺代谢的贡献估计为58%和13%,但在稳态下分别变为40%和37%。

[0350] 排泄

[0351] 主要为代谢物形式的阿帕鲁胺主要经由尿液消除。在单次口服施用放射性标记的阿帕鲁胺后,给药后最长70天内恢复89%的放射性:65%在尿液中恢复(1.2%的剂量为未改变的阿帕鲁胺,2.7%的剂量为N-去甲基阿帕鲁胺),并且24%在粪便中恢复(1.5%的剂量为未改变的阿帕鲁胺,2%的剂量为N-去甲基阿帕鲁胺)。

[0352] 特定群体

[0353] 肾脏损伤、肝脏损伤、年龄、种族和其它外在因素对阿帕鲁胺药动学的影响汇总于图6中。在患有轻度($\text{eGFR } 60\text{--}89\text{mL/min/1.73m}^2$)或中度肾脏损伤($\text{eGFR } 30\text{--}59\text{mL/min/1.73m}^2$)、轻度(Child-Pugh A)或中度(Child-Pugh B)肝脏损伤、18至94岁范围内的年龄或不同种族之间的受治疗者中未观察到阿帕鲁胺和N-去甲基阿帕鲁胺在药动学上的临床显著差异。由于数据不足,尚未确定严重肾脏损伤或终末期肾脏病($\text{eGFR} \leq 29\text{mL/min/1.73m}^2$)

的潜在效应。对于严重肝脏损伤的患者 (Child-Pugh C类), 临床和药动学数据不可用。

[0354] 实施例4: 药物相互作用

[0355] 药物相互作用

[0356] 其它药物对阿帕鲁胺的效应

[0357] 1. 强CYP2C8抑制剂

[0358] 在药物-药物相互作用研究中, 在将阿帕鲁胺以240mg单剂量与吉非罗齐 (强CYP2C8抑制剂) 共同施用后, 阿帕鲁胺的 C_{max} 减小21%, 而AUC增大68%。模拟表明, 吉非罗齐可使阿帕鲁胺的稳态 C_{max} 和AUC分别增大32%和44%。对于活性部分 (未结合的阿帕鲁胺加上效能调节的未结合的活性代谢物的总和), 稳态 C_{max} 和AUC可分别增大19%和23% (参见图6)。

[0359] 2. 强CYP3A4抑制剂

[0360] 在药物-药物相互作用研究中, 在将阿帕鲁胺以240mg单剂量与依曲康唑 (强CYP3A4抑制剂) 共同施用后, 阿帕鲁胺的 C_{max} 减小22%, 而AUC相似。模拟表明, 酮康唑 (强CYP3A4抑制剂) 可使阿帕鲁胺的稳态 C_{max} 和AUC分别增大38%和51%。对于活性部分, 稳态 C_{max} 和AUC可分别增大23%和28% (参见图6)。

[0361] 3. CYP3A4/CYP2C8诱导剂

[0362] CYP3A4或CYP2C8诱导剂对阿帕鲁胺的药动学的效应尚未在体内进行评估。模拟表明, 利福平 (强CYP3A4诱导剂和中等CYP2C8诱导剂) 可使阿帕鲁胺的稳态 C_{max} 和AUC分别减小25%和34%。对于活性部分, 稳态 C_{max} 和AUC可分别减小15%和19% (参见图6)。

[0363] 4. 降酸剂

[0364] 阿帕鲁胺在相关生理pH条件下不可电离, 因此预期酸降低剂 (例如质子泵抑制剂、 H_2 受体拮抗剂、抗酸剂) 不影响阿帕鲁胺的溶解度和生物利用率。

[0365] 5. 影响转运蛋白的药物

[0366] 在体外, 阿帕鲁胺及其N-去甲基代谢物是P-gp的底物, 但不是BCRP、OATP1B1和OATP1B3的底物。由于阿帕鲁胺在口服后被完全吸收, P-gp不限制阿帕鲁胺的吸收, 因此对P-gp的抑制或诱导预期不影响阿帕鲁胺的生物利用率。

[0367] 阿帕鲁胺对其它药物的效应

[0368] 阿帕鲁胺对其它药物的药动学的效应汇总于图7中。

[0369] 1. 主要CYP同种型底物

[0370] 体外研究表明, 阿帕鲁胺和N-去甲基阿帕鲁胺是中度至强CYP3A4和CYP2B6诱导剂, 是CYP2B6和CYP2C8的中度抑制剂, 并且是CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4的弱抑制剂。阿帕鲁胺和N-去甲基阿帕鲁胺在治疗相关的浓度下不影响CYP1A2和CYP2D6。在使用鸡尾酒方法的药物-药物相互作用研究中, 阿帕鲁胺与单次口服剂量的敏感CYP底物的共给药导致咪唑烷酮 (CYP3A4底物) 的AUC减小92%、奥美拉唑 (CYP2C19底物) 的AUC减小85%、以及S-华法林 (CYP2C9底物) 的AUC减小46%。阿帕鲁胺在暴露于CYP2C8底物时不引起临床上有意义的变化 (参见图7)。

[0371] 2. P-gp、BCRP和OATP1B1底物

[0372] 阿帕鲁胺在临床上显示为弱P-gp和BCRP/OATP1B1诱导剂。使用鸡尾酒方法的药物-药物相互作用研究显示, 阿帕鲁胺与单次口服剂量的敏感转运蛋白底物的共给药导致

非索非那丁 (P-gp底物) 的AUC减小30%和罗苏伐他汀 (BCRP/OATP1B1底物) 的AUC减小41%，但对 C_{max} 没有影响 (参见图7)。

[0373] 3.UDP-葡萄糖醛酸基转移酶 (UGT) 底物

[0374] 阿帕鲁胺对CYP3A4的诱导表明,UDP-葡萄糖醛酸转移酶 (UGT) 也可经由核孕烷X受体 (PXR) 的激活被诱导。将阿帕鲁胺与为UGT底物的药物伴随施用可导致对这些药物的暴露减少。

[0375] 4.OCT2、OAT1、OAT3和MATE底物

[0376] 基于体外数据,不能排除阿帕鲁胺及其N-去甲基代谢物对有机阳离子转运蛋白2 (OCT2)、有机阴离子转运蛋白3 (OAT3) 和多药及毒素外排转运蛋白 (MATE) 的抑制。未观察到对有机阴离子转运蛋白1 (OAT1) 的体外抑制。模拟表明,阿帕鲁胺在暴露于二甲双胍 (OCT2/MATE底物) 和苜蓿霉素 (OAT3底物) 时不引起临床上有意义的变化 (参见图7)。

[0377] 实施例5:非临床毒理学

[0378] 致癌、诱变、生育能力受损

[0379] 尚未进行长期动物研究来评估阿帕鲁胺的致癌潜力。阿帕鲁胺在细菌反向突变 (Ames) 测定中不诱导突变,并且在体外染色体畸变测试、大鼠体内微核试验或大鼠体内彗星试验中均不是基因毒性的。

[0380] 基于与阿帕鲁胺的药理活性一致的重复剂量毒理学研究中的发现,通过用阿帕鲁胺治疗可能损害雄性生育能力。在雄性大鼠 (至多26周) 和狗 (至多39周) 中的重复剂量毒性研究中,在大鼠中 $\geq 25\text{mg/kg/天}$ (基于AUC为人类暴露的1.4倍) 和在狗中 $\geq 2.5\text{mg/kg/天}$ (基于AUC为人类暴露的0.9倍) 时,观察到生殖系统中的萎缩、无精/精子减少症、退行性变和/或增生或肥大。

[0381] 在雄性大鼠的生育能力研究中,在以 $\geq 25\text{mg/kg/天}$ (基于AUC约等于人类暴露) 给药4周后,观察到 (与未治疗的雌性配对时) 精子浓度和运动性、交配和生育率的降低以及次要性腺和附睾的重量减轻。在最后一次阿帕鲁胺施用8周后,对雄性大鼠的效应是可逆的。

[0382] 实施例6:阿帕鲁胺的配制

[0383] 阿帕鲁胺/匹配安慰剂最初配制为非水性、基于脂质的溶液,填充成30mg强度、18号软凝胶长方形胶囊 (ARN-509软凝胶胶囊,30mg),具有透明至模糊的浅黄色至黄色。阿帕鲁胺/匹配安慰剂的每个30mg软凝胶胶囊含有以下非活性成分:维生素E d- α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯1000NF (维生素E TPGS)、聚乙二醇400NF/EP (PEG 400)、辛酸甘油酯EP (Capmul MCM)、辛基己酰基聚乙二醇甘油酯NF/EP (Acconon MC8-2)、明胶NF/EP (195Acid Bloom)、50:50山梨糖醇/甘油共混物USP/EP、纯化水USP/EP、中链甘油三酯NF/EP (分馏椰子油) 和卵磷脂、未漂白的NF (Capsulec凝胶60)。明胶195Acid Bloom NF/EP得自牛来源并且根据FDA的工业指南“The Sourcing and Processing of Gelatin to Reduce the Potential Risk Posed by Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) in FDA-regulated Products for Human Use (明胶的采购和加工,以降低牛海绵状脑病 (BSE) 在FDA监管的人类使用产品中造成的潜在风险)” (1997年9月) 进行认证。安慰剂胶囊在尺寸、颜色和形状上与活性研究药物匹配,以保持研究的盲性。

[0384] 由于胶囊的稳定性问题和受治疗者的大胶囊负担,用片剂 (商业制剂) 代替阿帕鲁胺/安慰剂软凝胶胶囊 (8个胶囊与4个片剂相比)。研究中新加入的受治疗者仅接受片剂,而

在修正时正在进行的受治疗者从胶囊剂切换到片剂。阿帕鲁胺片剂含有60mg阿帕鲁胺和以下非活性成分：羟丙基甲基纤维素-乙酸琥珀酸酯 (HPMC-AS)、胶态无水二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、硅化微晶纤维素和硬脂酸镁。将可商购获得的OPADRY包衣粉末用于膜包衣，其由聚乙烯醇（部分水解的）、二氧化钛、聚乙二醇、滑石粉以及着色剂氧化铁黄和氧化铁黑 (E172) 构成。它的制造和提供由主办方负责。安慰剂片剂在尺寸、颜色和形状上与活性研究药物匹配，以保持研究的盲性。

[0385] 实施例7：最终FDA批准的药物产品标签

[0386] FDA于2018年2月14日批准了ERLEADA™ (阿帕鲁胺) 的以下药物产品标签，ERLEADA是阿帕鲁胺的参考列出的药物和参考标准。

[0387] 处方信息的突出显示

[0388] 这些突出显示不包括安全有效地使用ERLEADA需要的所有信息。查看ERLEADA的完整处方信息。

[0389] 用于口服的ERLEADA™ (阿帕鲁胺) 片剂

[0390] 初始美国批准-2018年

[0391] -----适应症和用法-----

[0392] ERLEADA是适于治疗患有非转移性去势难治性前列腺癌的患者雄激素受体抑制剂。(1)

[0393] -----剂量和施用-----

[0394] ERLEADA 240mg (四个60mg片剂)，每天一次口服施用。整片吞咽片剂。ERLEADA可随或不随食物服用。(2.1)

[0395] 患者还应同时接受促性腺激素释放激素 (GnRH) 类似物，或应已接受双侧睾丸切除术。(2.1)

[0396] -----剂型和强度-----

[0397] 片剂：60mg (3)

[0398] -----禁忌症-----

[0399] 怀孕 (4, 8.1)

[0400] -----警告和预防措施-----

[0401] • 分别在16%和12%的接受ERLEADA的患者中发生跌倒和骨折。评估患者的骨折和跌倒风险，并且根据确定的指导原则周骨靶向剂治疗患者。(5.1)

[0402] • 在0.2%的接受ERLEADA的患者中发生癫痫。在治疗期间发展出癫痫的患者中永久性地中止ERLEADA。(5.2)

[0403] -----不良反应-----

[0404] 最常见的不良反应 (≥10%) 是疲劳、高血压、皮疹、腹泻、恶心、体重减轻、关节痛、跌倒、热潮红、食欲降低、骨折和外周水肿。(6.1)

[0405] 要报告疑似不良反应，请通过1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) 联系Janssen Products, LP, 或者通过1-800-FDA-1088或www.fda.gov/medwatch联系FDA。

[0406] -----药物相互作用-----

[0407] • 在伴随使用为CYP3A4、CYP2C19、CYP2C9、UGT、P-gp、BCRP或OATP1B1的敏感底物

的药物时,可导致这些药物的活性丧失。(7.2)

[0408] -----在特定群体中的使用-----

[0409] • 有生育潜力的女性和男性:建议拥有有生育潜力的女性伴侣的男性采用有效避孕措施。(8.3)

[0410] 有关患者咨询信息和FDA批准的患者标签,请参见17。

[0411] 修订日期:2018年2月

[0412] 完整处方信息:内容*

[0413] 1 适应症和用法

[0414] 2 剂量和施用

[0415] 2.1 建议剂量

[0416] 2.2 剂量调整

[0417] 3 剂型和强度

[0418] 4 禁忌症

[0419] 5 警告和预防

[0420] 5.1 跌倒和骨折

[0421] 5.2 癫痫

[0422] 6 不良反应

[0423] 6.1 临床试验经历

[0424] 7 药物相互作用

[0425] 7.1 其它药物对ERLEADA的效应

[0426] 7.2 ERLEADA对其它药物的效应

[0427] 8 在特定群体中的使用

[0428] 8.1 怀孕

[0429] 8.2 哺乳期

[0430] 8.3 有生育潜力的女性和男性

[0431] 8.4 儿科使用

[0432] 8.5 老年使用

[0433] 10 过剂量

[0434] 11 说明书

[0435] 12 临床药理学

[0436] 12.1 作用机制

[0437] 12.2 药效学

[0438] 12.3 药动学

[0439] 13 非临床毒理学

[0440] 13.1 致癌、诱变、生育能力受损

[0441] 14 临床研究

[0442] 16 如何供应/存放和处理

[0443] 17 患者咨询信息

[0444] * 未列出从完整处方信息中省略的章节或小节。

[0445] 完整处方信息

[0446] 1适应症和用法

[0447] ERLEADA适于治疗患有非转移性去势难治性前列腺癌 (NM-CRPC) 的患者。

[0448] 2剂量和施用

[0449] 2.1建议剂量

[0450] ERLEADA的建议剂量是240mg (四个60mg片剂), 每天一次口服施用。整片吞咽片剂。ERLEADA可随或不随食物服用。

[0451] 患者还应同时接受促性腺激素释放激素 (GnRH) 类似物, 或应已接受双侧睾丸切除术。

[0452] 2.2剂量调整

[0453] 如果患者经历大于或等于3级毒性或不能耐受的副作用, 则保持给药直至症状改善至小于或等于1级或初始等级, 然后以相同剂量或减少剂量 (180mg或120mg) 恢复 (如有必要)。

[0454] 3剂型和强度

[0455] 片剂 (60mg): 略带黄色至灰色的绿色椭圆形膜包衣片剂, 一侧具有凹入图案“AR 60”。

[0456] 4禁忌症

[0457] 怀孕

[0458] ERLEADA可导致胎儿伤害并且可能造成流产 [参见“用于特定群体” (8.1)]。

[0459] 5警告和预防

[0460] 5.1跌倒和骨折

[0461] 接受ERLEADA的患者发生跌倒和骨折。评估患者的骨折和跌倒风险。根据确定的治疗指导原则监视和管控有骨折风险的患者, 并且考虑使用骨靶向剂。

[0462] 在随机研究 (SPARTAN) 中, 与9%的用安慰剂治疗的患者相比, 16%的用ERLEADA治疗的患者发生跌倒。跌倒与意识丧失或癫痫无关。12%的用ERLEADA治疗的患者和7%的用安慰剂治疗的患者发生骨折。3%的用ERLEADA治疗的患者和1%的用安慰剂治疗的患者发生3至4级骨折。对于用ERLEADA治疗的患者, 骨折开始的中值时间为314天 (范围: 20至953天)。未在SPARTAN研究中进行常规骨密度评估和用骨靶向剂治疗骨质疏松。

[0463] 5.2癫痫

[0464] 接受ERLEADA的患者发生癫痫。在治疗期间发展出癫痫的患者中永久性地中止ERLEADA。未知抗癫痫药物是否将在使用ERLEADA时预防癫痫。在接受ERLEADA时告知患者发展出癫痫的风险, 并且告知患者从事突然丧失意识可能对自己或他人造成伤害的任何活动的风险。

[0465] 在随机研究 (SPARTAN) 中, 用ERLEADA治疗的两个患者 (0.2%) 经历癫痫。癫痫发生在ERLEADA开始后354至475天。在用安慰剂治疗的患者中没有发生癫痫。排除具有癫痫病史、癫痫诱发因素或接受已知可减小癫痫阈值或诱导癫痫的药物的患者。在向患有癫痫的患者重新施用ERLEADA方面没有临床经历。

[0466] 6不良反应

[0467] 以下在标签的其它小节中更详细地讨论:

[0468] • 跌倒和骨折[参见警告和预防 (5.1)]。

[0469] • 癫痫[参见警告和预防 (5.2)]。

[0470] 6.1临床试验经历

[0471] 因为临床试验在广泛变化的条件下进行,所以在药物临床试验中观察到的不利反应速率不能与在另一种药物临床试验中观察到的不利反应速率直接比较,并且可能不反映在实践中观察到的速率。

[0472] 随机化 (2:1)、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究SPARTAN中加入了患有非转移性去势难治性前列腺癌 (NM-CRPC) 的患者。在该研究中,患者接受240mg/天剂量的ERLEADA或安慰剂。SPARTAN研究中的所有患者均接受伴随的促性腺激素释放激素 (GnRH) 类似物或进行双侧睾丸切除术。接受ERLEADA的患者的暴露中值持续时间为16.9个月 (范围:0.1至42个月),接受安慰剂的患者的暴露中值持续时间为11.2个月 (范围:0.1至37个月)。

[0473] 总体而言,8名用ERLEADA治疗的患者 (1%) 死于不良反应。死亡的原因是感染 (n=4)、心肌梗塞 (n=3) 和脑出血 (n=1)。一名用安慰剂治疗的患者 (0.3%) 死于心肺骤停的不良反应 (n=1)。ERLEADA由于11%的患者发生不良反应而中断,最常见的原因是皮疹 (3%)。导致ERLEADA的剂量中断或减少的不良反应发生在33%的患者中;最常见的 (>1%) 是皮疹、腹泻、疲劳、恶心、呕吐、高血压和血尿。25%的用ERLEADA治疗的患者和23%的接受安慰剂的患者发生严重不良反应。最常见的严重不良反应 (>2%) 是ERLEADA组中的骨折 (3%) 和安慰剂组中的尿潴留 (4%)。

[0474] 表1示出在SPARTAN中ERLEADA组≥10%发生不良反应,与安慰剂组相比,发生频率的绝对增加为2%。表2示出,≥15%的患者发生实验室异常,并且与安慰剂组相比,在ERLEADA组中更频繁 (>5%)。

[0475] 表2:SPARTAN中的不良反应

系统/器官类别 不良反应	ERLEADA N=803		安慰剂 N=398	
	所有等级%	3至4级%	所有等级%	3至4级%
一般异常及施药部位状况				
[0476] 疲劳 ^{1,4}	39	1	28	0.3
肌肉骨骼和结缔组织疾病				
关节痛 ⁴	16	0	8	0
皮肤及皮下组织异常				
皮疹 ²	24	5	6	0.3
代谢及营养失调				

[0477]	食欲降低 ⁵	12	0.1	9	0
	周边浮肿 ⁶	11	0	9	0
	受伤、中毒和手术并发症				
	跌倒 ⁴	16	2	9	0.8
	骨折 ³	12	3	7	0.8
	调查研究				
	体重下降 ⁴	16	1	6	0.3
	血管疾病				
	高血压	25	14	20	12
	热潮红	14	0	9	0
	胃肠道疾病				
	痢疾	20	1	15	0.5
	恶心	18	0	16	0

[0478] ¹包括疲劳和无力

[0479] ²包括皮疹、黄斑丘疹、全身皮疹、荨麻疹、皮疹瘙痒、黄斑疹、结膜炎、多形红斑、皮疹丘疹、皮肤脱落、生殖器皮疹、红斑、口腔炎、药疹、口腔溃疡、皮疹脓疱、水泡、丘疹、天疱疮、皮肤糜烂和皮疹水疱

[0480] ³包括肋骨骨折、腰椎骨折、脊柱压缩性骨折、脊柱骨折、足部骨折、髌部骨折、肱骨骨折、胸椎骨折、上肢骨折、骶骨骨折、手部骨折、耻骨骨折、髌臼骨折、踝关节骨折、压缩性骨折、肋软骨骨折、面骨骨折、下肢骨折、骨质疏松性骨折、腕关节骨折、撕脱骨折、腓骨骨折、尾骨骨折、骨盆骨折、桡骨骨折、胸骨骨折、应力骨折、外伤性骨折、颈椎骨折、股骨颈骨折以及胫骨骨折

[0481] ⁴这些反应不存在4级定义

[0482] ⁵包括食欲障碍、食欲降低、提早饱腹感和厌食症

[0483] ⁶包括外周水肿、全身水肿、水肿、生殖器水肿、阴茎水肿、外周肿胀、阴囊水肿、淋巴水肿、肿胀和局部水肿

[0484] 在用ERLEADA治疗的患者中,2%或更多发生的另外临床上显著的不良反应包括甲状腺功能减退(8.1%,安慰剂组为2%)、瘙痒症(6.2%,安慰剂组为2%)、缺血性心脏病(3.7%,安慰剂组为2%)和心衰(2.2%,安慰剂组为1%)。

[0485] 表2:在SPARTAN中≥15%的用ERLEADA治疗的患者发生实验室异常并且发生率比

[0486] 安慰剂高(所有等级的组间差异>5%)

	ERLEADA N=803		安慰剂 N=398	
	所有等级%	3 至 4 级%	所有等级%	3 至 4 级%
实验室检查异常				
血液学				
贫血	70	0.4	64	0.5
白细胞减少症	47	0.3	29	0
淋巴细胞减少症	41	2	21	2
化学				
高胆固醇血症 ¹	76	0.1	46	0
高血糖 ¹	70	2	59	1
高甘油三酯血症 ¹	67	2	49	0.8
高钙血症	32	2	22	0.5

[0488] ¹不反映空腹值

[0489] 皮疹

[0490] 在SPARTAN中,与ERLEADA相关的皮疹最常被描述为黄斑或黄斑丘疹。报告24%的用ERLEADA治疗的患者和6%的用安慰剂治疗的患者出现皮疹不良反应。报告使用ERLEADA治疗(5%)和安慰剂(0.3%)发生3级皮疹(定义为覆盖>30%身体表面积[BSA])。

[0491] 皮疹开始发生在ERLEADA治疗的82天中值。皮疹在皮疹开始后的60天中值(范围:2至709天)内在81%的患者中消退。四名(4%)用ERLEADA治疗的患者接受全身性皮质类固醇治疗皮疹。皮疹在大约一半的用ERLEADA再激发的患者中复发。

[0492] 甲状腺功能减退

[0493] 基于每4个月对促甲状腺激素(TSH)的评估,报告8%的用ERLEADA治疗的患者和2%的用安慰剂治疗的患者发生甲状腺功能减退。25%的用ERLEADA治疗的患者和7%的用安慰剂治疗的患者发生TSH升高。开始中值为第113天。没有3级或4级不良反应。在7%的用ERLEADA治疗的患者中开始甲状腺替代疗法。当有临床指征时,甲状腺替代疗法应开始或调整剂量[参见药物相互作用(7.2)]。

[0494] 7药物相互作用

[0495] 7.1其它药物对ERLEADA的效应

[0496] 强CYP2C8或CYP3A4抑制剂

[0497] 预计强CYP2C8或CYP3A4抑制剂的共施用增加了活性部分(未结合的阿帕鲁胺加上效能调节的未结合的N-去甲基-阿帕鲁胺的总和)的稳态暴露。无需调整初始剂量,但应基于耐药性减少ERLEADA剂量[参见剂量和施用(2.2)]。预期CYP2C8或CYP3A4的轻度或中度抑制剂不影响阿帕鲁胺的暴露。

[0498] 7.2ERLEADA对其它药物的效应

[0499] CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19和UGT底物

[0500] ERLEADA是CYP3A4和CYP2C19的强诱导剂,并且是CYP2C9的弱诱导剂。将ERLEADA与主要被CYP3A4、CYP2C19或CYP2C9代谢的药物伴随使用可导致对这些药物的暴露减少。在可能的情况下建议替换这些药物,如果继续使用药物则评估活性损失。将ERLEADA与为UDP-葡萄糖醛酸转移酶(UGT)底物的药物伴随施用可致使暴露减少。如果必须将UGT底物与ERLEADA共同施用,则务必谨慎并评估活性损失[参见临床药理学(12.3)]。

[0501] P-gp、BCRP或OATP1B1底物

[0502] 在临床上,阿帕鲁胺表现为P-糖蛋白(P-gp)、乳腺癌抗性蛋白(BCRP)和有机阴离子转运多肽1B1(OATP1B1)的弱诱导剂。在稳态下,阿帕鲁胺减少了血浆对非索非那丁(P-gp底物)和罗苏伐他汀(BCRP/OATP1B1底物)的暴露。将ERLEADA与为P-gp、BCRP或OATP1B1底物的药物伴随使用可导致对这些药物的暴露减少。如果必须将P-gp、BCRP或OATP1B1底物与ERLEADA共同施用则务必谨慎,如果继续使用药物则评估活性损失[参见临床药理学(12.3)]。

[0503] 8在特定群体中的使用

[0504] 8.1怀孕

[0505] 风险汇总

[0506] ERLEADA被禁止用于孕妇,因为该药物可导致胎儿伤害并且可能造成流产。ERLEADA未被指示用于女性,因此未用阿帕鲁胺进行动物胚胎-胎儿发育毒理学研究。没有关于孕妇使用ERLEADA的人类数据。基于ERLEADA的作用机制,其在怀孕期间施用时可导致胎儿伤害。

[0507] 8.2哺乳期

[0508] 风险汇总

[0509] ERLEADA未被指示用于女性。没有关于人乳中阿帕鲁胺或其代谢物的存在、对母乳喂养儿童的影响或对乳生产的影响的数据。

[0510] 8.3有生育潜力的女性和男性

[0511] 避孕措施

[0512] 男性

[0513] 基于动物繁殖研究中的作用机制和发现,在治疗期间以及最后给药ERLEADA之后3个月内,建议拥有有生育潜力女性伴侣的男性患者采取有效避孕措施。[参见在特定群体中的使用(8.1)]。

[0514] 不育

[0515] 男性

[0516] 基于动物研究,ERLEADA可能损害有生育潜力的男性的生育能力[参见非临床毒理学(13.1)]。

[0517] 8.4儿科使用

[0518] 尚未确定ERLEADA对与儿科患者的安全性和有效性。

[0519] 8.5老年使用

[0520] 在SPARTAN中的803名接受ERLEADA的患者中,87%的患者为65岁及以上,49%的患者为75岁及以上。用ERLEADA治疗的65岁或以上患者中的46%(323/697)和75岁或以上患者中的51%(197/391)发生3至4级不良反应,相比之下,用安慰剂治疗的65岁或以上患者中有35%(124/355)并且75岁或以上患者中有37%(70/187)。在这些患者和更年轻患者之间未观察到有效性的总体差异。

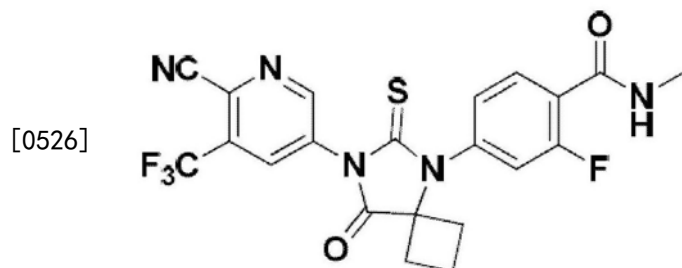
[0521] 10过剂量

[0522] 阿帕鲁胺过剂量没有已知的特异性解毒剂。在过剂量的情况下,停止使用ERLEADA,采取一般支持性措施,直至临床毒性减弱或解决。

[0523] 11说明书

[0524] ERLEADA的活性成分阿帕鲁胺是雄激素受体抑制剂。化学名称为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-N-甲基苯甲酰胺。阿帕鲁胺为白色至浅黄色的粉末。阿帕鲁胺在广泛的pH值范围内几乎不溶于水性介质中。

[0525] 分子量为477.44,分子式为 $C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$ 。其结构式为:



[0527] ERLEADA (阿帕鲁胺) 以含有60mg阿帕鲁胺的适于口服的膜包衣片剂提供。片芯的非活性成分为:胶态无水二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素-乙酸琥珀酸酯、硬脂酸镁、微晶纤维素和硅化微晶纤维素。

[0528] 片剂成品具有包含以下赋形剂的可商购获得的膜包衣:氧化铁黑、氧化铁黄、聚乙二醇、聚乙烯醇、滑石粉和二氧化钛。

[0529] 12临床药理学

[0530] 12.1作用机制

[0531] 阿帕鲁胺是直接结合到AR的配体结合域的雄激素受体 (AR) 抑制剂。阿帕鲁胺抑制AR核转位,抑制DNA结合,并且阻碍AR介导的转录。主要代谢物N-去甲基阿帕鲁胺是AR的不太有效的抑制剂,并且在体外转录报告基因测定中表现出阿帕鲁胺活性的三分之一。在前列腺癌的小鼠异种移植模型中,阿帕鲁胺施用引起肿瘤细胞增殖减少和细胞凋亡增加,从而导致肿瘤体积减小。

[0532] 12.2药效学

[0533] 心脏电生理学

[0534] 在45名CRPC患者的开放式、无对照、多中心、单组专用QT研究中评估阿帕鲁胺240mg每天一次对QTc间隔的影响。距基线的最大平均QTcF变化为12.4ms(两侧90%上部CI: 16.0ms)。暴露-QT分析表明阿帕鲁胺及其活性代谢物的QTcF浓度依赖性增加。

[0535] 12.3药动学

[0536] 除非另外指明,否则阿帕鲁胺药动学参数表示为平均值[标准偏差(SD)]。阿帕鲁胺 C_{max} 和浓度曲线下面积(AUC)在30mg至480mg(0.125至2倍建议剂量)的每天一次重复给药后成比例增大。在施用建议剂量后,4周后实现阿帕鲁胺稳态,并且平均积聚比为约5倍。在稳态下,阿帕鲁胺 C_{max} 为6.0mcg/mL(1.7),AUC为100mcg·h/mL(32)。阿帕鲁胺血浆浓度的每天波动较低,其中平均峰谷比为1.63。通过重复给药观察到表观清除率(CL/F)的增加,这可能是由于阿帕鲁胺自身代谢的诱导。自诱导效应在建议剂量下可能达到其最大值,因为阿帕鲁胺在30mg至480mg的剂量范围内的暴露是与剂量成比例的。

[0537] 在建议剂量后的稳态下,主要活性代谢物N-去甲基阿帕鲁胺 C_{max} 为5.9mcg/mL(1.0)并且AUC为124mcg·h/mL(23)。N-去甲基阿帕鲁胺的特征在于稳态下的平坦浓度-时间特征图,其中平均峰谷比为1.27。重复剂量施用后,N-去甲基阿帕鲁胺的平均AUC代谢物/

母体药物比为1.3。基于全身暴露、相对效能和药动学特征，N-去甲基阿帕鲁胺很可能有助于阿帕鲁胺的临床活性。

[0538] 吸收

[0539] 平均绝对口服生物利用率为约100%。达到血浆峰值浓度的中值时间(t_{\max})为2小时(范围:1至5小时)。

[0540] 食物的效应

[0541] 在空腹条件下使用高脂肪膳食(约500至600脂肪卡路里、250碳水化合物卡路里和150蛋白质卡路里)向健康受试者施用阿帕鲁胺不会导致 C_{\max} 和AUC出现临床相关变化。进食后达到 t_{\max} 的中值时间延迟约2小时。

[0542] 分布

[0543] 阿帕鲁胺稳态下的平均表观分布体积为约276L。

[0544] 阿帕鲁胺有96%并且N-去甲基阿帕鲁胺有95%结合到血浆蛋白,无浓度依赖性。

[0545] 消除

[0546] 单次给药后阿帕鲁胺的CL/F为1.3L/小时,并且在每天一次给药后可能由于CYP3A4自诱导而在稳态下增加至2.0L/小时。在稳态下,患者体内阿帕鲁胺的平均有效半衰期为约3天。

[0547] 代谢

[0548] 代谢是消除阿帕鲁胺的主要途径。阿帕鲁胺主要被CYP2C8和CYP3A4代谢以形成活性代谢物N-去甲基阿帕鲁胺。单次给药后CYP2C8和CYP3A4对阿帕鲁胺代谢的贡献估计为58%和13%,但在稳态下分别变为40%和37%。

[0549] 在单次口服施用240mg放射性标记的阿帕鲁胺后,阿帕鲁胺占总AUC的45%,N-去甲基阿帕鲁胺占总AUC的44%。

[0550] 排泄

[0551] 在单次口服施用放射性标记的阿帕鲁胺后最长70天,65%的剂量在尿液中恢复(1.2%的剂量为未改变的阿帕鲁胺,2.7%的剂量为N-去甲基阿帕鲁胺),并且24%的剂量在粪便中恢复(1.5%的剂量为未改变的阿帕鲁胺,2%的剂量为N-去甲基阿帕鲁胺)。

[0552] 特定群体

[0553] 基于年龄(18-94岁)、种族(黑人、非日本亚洲人、日本人)、轻度至中度(eGFR 30-89mL/min/1.73m²,通过肾脏病饮食改良[MDRD]公式来估计)、肾脏损伤或轻度(Child-Pugh A)至中度(Child-Pugh B)肝脏损伤,未观察到阿帕鲁胺或N-去甲基阿帕鲁胺的药动学的临床显著差异。

[0554] 严重肾脏损伤或终末期肾脏病(eGFR≤29mL/min/1.73m²,MDRD)或严重肝脏损伤(Child-Pugh C)对阿帕鲁胺药动学的效应未知。

[0555] 药物相互作用

[0556] 其它药物对ERLEADA的效应

[0557] 强CYP2C8抑制剂

[0558] 在将ERLEADA以240mg单剂量与吉非罗齐(强CYP2C8抑制剂)共同施用后,阿帕鲁胺的 C_{\max} 减小21%,而AUC增大68%。预测吉非罗齐使稳态阿帕鲁胺的 C_{\max} 增大32%并且AUC增大44%。对于活性部分(未结合的阿帕鲁胺加上效能调节的未结合的N-去甲基阿帕鲁胺的

总和), 预测稳态 C_{max} 增大19%并且AUC增大23%。

[0559] 强CYP3A4抑制剂

[0560] 在将ERLEADA以240mg单剂量与依曲康唑(强CYP3A4抑制剂)共同施用后,阿帕鲁胺的 C_{max} 减小22%,而AUC则相似。预测酮康唑(强CYP3A4抑制剂)使单剂量阿帕鲁胺AUC增大24%,但对 C_{max} 没有影响。预测酮康唑使稳态阿帕鲁胺的 C_{max} 增大38%并且AUC增大51%。对于活性部分,预测稳态 C_{max} 增大23%并且AUC增大28%。

[0561] CYP3A4/CYP2C8诱导剂

[0562] 预测利福平(强CYP3A4和中等CYP2C8诱导剂)使稳态阿帕鲁胺的 C_{max} 减小25%并且AUC减小34%。对于活性部分,预测稳态 C_{max} 减小15%并且AUC减小19%。

[0563] 降酸剂

[0564] 阿帕鲁胺在相关生理pH条件下不可电离,因此预期酸降低剂(例如质子泵抑制剂、 H_2 受体拮抗剂、抗酸剂)不影响阿帕鲁胺的溶解度和生物利用率。

[0565] 影响转运蛋白的药物

[0566] 在体外,阿帕鲁胺及N-去甲基阿帕鲁胺是P-gp的底物,但不是BCRP、OATP1B1和OATP1B3的底物。由于阿帕鲁胺在口服后被完全吸收,P-gp不限制阿帕鲁胺的吸收,因此对P-gp的抑制或诱导预期不影响阿帕鲁胺的生物利用率。

[0567] ERLEADA对其它药物的效应

[0568] CYP底物

[0569] 体外研究表明,阿帕鲁胺和N-去甲基阿帕鲁胺是中度至强CYP3A4和CYP2B6诱导剂,是CYP2B6和CYP2C8的中度抑制剂,并且是CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4的弱抑制剂。阿帕鲁胺和N-去甲基阿帕鲁胺在治疗相关的浓度下不影响CYP1A2和CYP2D6。

[0570] ERLEADA与单次口服剂量的敏感CYP底物的共给药导致咪唑烷酮(CYP3A4底物)的AUC减小92%、奥美拉唑(CYP2C19底物)的AUC减小85%、以及S-华法林(CYP2C9底物)的AUC减小46%。ERLEADA在暴露于CYP2C8底物时不引起临床上显著的变化。

[0571] P-gp、BCRP和OATP1B1底物

[0572] ERLEADA与单次口服剂量的敏感转运蛋白底物的共给药导致非索非那丁(P-gp底物)的AUC减小30%和罗苏伐他汀(BCRP/OATP1B1底物)的AUC减小41%,但对 C_{max} 没有影响。

[0573] UGT底物

[0574] 阿帕鲁胺可诱导UGT。将ERLEADA与为UGT底物的药物伴随施用可导致对这些药物的暴露减少。

[0575] OCT2、OAT1、OAT3和MATE底物

[0576] 在体外,阿帕鲁胺和N-去甲基阿帕鲁胺抑制有机阳离子转运蛋白2(OCT2)、有机阴离子转运蛋白3(OAT3)和多药及毒素外排转运蛋白(MATE),但不抑制有机阴离子转运蛋白1。预测阿帕鲁胺据在暴露于OAT3底物时不引起临床上显著的变化。

[0577] 13非临床毒理学

[0578] 13.1致癌、诱变、生育能力受损

[0579] 尚未进行长期动物研究来评估阿帕鲁胺的致癌潜力。阿帕鲁胺在细菌反向突变(Ames)测定中不诱导突变,并且在体外染色体畸变测定或体内大鼠骨髓微核试验或体内大鼠彗星试验中均不是基因毒性的。

[0580] 在雄性大鼠 (至多26周) 和狗 (至多39周) 中的重复剂量毒性研究中, 在大鼠中 $\geq 25\text{mg/kg/天}$ (基于AUC为人类暴露的1.4倍) 和在狗中 $\geq 2.5\text{mg/kg/天}$ (基于AUC为人类暴露的0.9倍) 时, 观察到生殖系统中的前列腺和精囊萎缩、无精/精子减少症、管状退行性变和/或增生或肥大。

[0581] 在雄性大鼠的生育能力研究中, 在以 $\geq 25\text{mg/kg/天}$ (0.8倍于基于AUC的人类暴露) 给药4周后, (与未治疗的雌性配对时) 观察到精子浓度和运动性降低、精子形态异常增加、交配和生育率的降低以及次要性腺和附睾的重量减轻。

[0582] 在施用 150mg/kg/天 (基于AUC为人类暴露的5.7倍) 4周后, 观察到由于着床前和/或着床后损失增加而导致活胎数减少。在最后一次阿帕鲁胺施用8周后, 对雄性大鼠的效应是可逆的。

[0583] 14临床研究

[0584] SPARTAN (NCT01946204) 是多中心、双盲、随机化 (2:1)、安慰剂对照临床试验, 其中1207名患有NM-CRPC的患者被随机化 (2:1), 以每天一次 240mg 的剂量口服接受ERLEADA ($N=806$) 或每天一次接受安慰剂 ($N=401$)。SPARTAN试验中的所有患者均接受伴随的促性腺激素释放激素 (GnRH) 类似物或进行双侧睾丸切除术。患者按前列腺特异性抗原 (PSA) 倍增时间 (PSADT)、骨保护剂的使用和局部疾病进行分层。要求患者的PSADT <10 个月, 并且通过盲化独立中心评审 (BICR) 确认非转移性疾病。PSA结果是盲的, 并且不用于治疗中止。随机分配到任一组的患者因为通过BICR确认的放射影像学疾病进展、仅限于局部的进展、新治疗开始、不可接受的毒性或戒断而中止治疗。

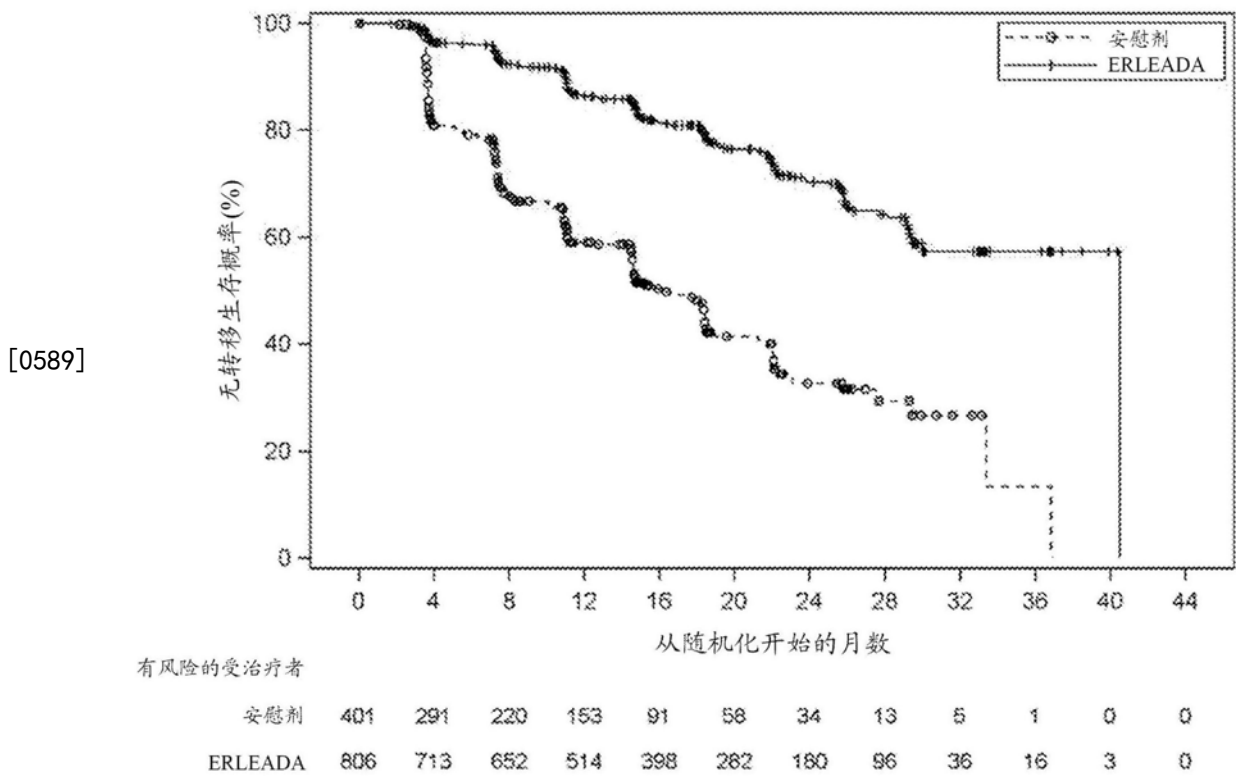
[0585] 以下患者人口统计和基线疾病特征在治疗组之间取得平衡。中值年龄为74岁 (范围48-97岁), 并且26%的患者为80岁或以上。种族分布为66%白人、12%亚洲人和6%黑人。两个治疗组中百分之七十七 (77%) 的患者先前接受过前列腺的外科手术或放射疗法。大多数患者具有7或更高的格里森评分 (78%)。百分之十五 (15%) 的患者在研究入选时具有 $<2\text{cm}$ 的骨盆淋巴结。百分之七十三 (73%) 的患者先前接受过抗雄激素治疗; 69%的患者接受过比卡鲁胺, 10%的患者接受过氟他胺。在研究入选时, 所有患者具有0或1的“美国东部肿瘤协作组体能状态 (ECOG PS)”得分。在中止研究治疗的患者中 (安慰剂组 $N=279$, ERLEADA组 $N=314$), 与用ERLEADA治疗的患者 (56%) 相比, 用安慰剂治疗的患者接受后续治疗的比例更大 (80%)。总体而言, 在2%的患者中出现仅限于局部的进展。

[0586] 研究的主要功效结果量度是无转移生存期 (MFS), 定义为从随机化到BICR确认的远处转移的首次证据的时间, 远处转移定义为髂分叉以上的骨或软组织新病灶或增大的淋巴结, 或由于任何原因导致的死亡, 以先发生者为准。另外的功效终点是转移时间 (TTM)、无进展生存期 (PFS) (也包括局部进展)、症状进展时间和总体生存期 (OS)。

[0587] 与随机化为接受安慰剂的患者相比, 在随机化为接受ERLEADA的患者中证实了MFS的统计意义上的显著改善。在包括PSADT (≤ 6 个月或 >6 个月)、使用先前骨保护剂 (是或否) 和局部疾病 (N0或N1) 的患者亚组中观察到一致的结果。TTM、PFS和症状进展时间的统计意义上的显著改善支持了主要功效结果。总体生存期 (OS) 数据在最终MFS分析时不成熟 (所需事件数的24%)。来自SPARTAN的MFS、TTM和PFS的功效结果汇总于图1和表3中。

[0588] 图1: SPARTAN中的卡普兰-梅尔无转移生存期 (MFS) 曲线

图1: SPARTAN中的卡普兰-梅尔无转移生存期(MFS)曲线



[0590] 表3: BICR评估的功效结果 (SPARTAN)

[0591]

终点	事件数(%)		中值[月(95% CI)]		HR (95% CI) p 值 (对数秩检验) ¹
	ERLEADA (N=806)	安慰剂 (N=401)	ERLEADA	安慰剂	
无转移生存期	184 (23%)	194 (48%)	40.51 (NE, NE)	16.20 (14.59, 18.40)	0.28 (0.23, 0.35) <0.0001
转移时间	175 (22%)	191 (48%)	40.51 (NE, NE)	16.59 (14.59, 18.46)	0.27 (0.22, 0.34) <0.0001
无进展生存期	200 (25%)	204 (51%)	40.51 (NE, NE)	14.72 (14.49, 18.37)	0.29 (0.24, 0.36) <0.0001

[0592] ¹所有分析按PSA倍增时间、骨保护剂使用和局部疾病状态分层。

[0593] NE=不可估计

[0594] 16如何供应/存放和处理

[0595] ERLEADA (阿帕鲁胺) 60mg膜包衣片剂为略带黄色至灰绿色的椭圆形片剂，一侧具有凹入图案“AR 60”。ERLEADA 60mg片剂以120片/瓶提供。每个瓶包含硅胶干燥剂。

[0596] NDC编号 59676-600-12

[0597] 存放和处理

[0598] 存储在20℃至25℃ (68°F至77°F) 下；允许范围扩大到15℃至30℃ (59°F至86°F) [参见USP控制的室温]。

[0599] 存放在原始包装中。请勿丢弃干燥剂。避光防潮。

[0600] 17患者咨询信息

[0601] 建议患者阅读FDA批准的患者标签 (患者信息)。

[0602] 跌倒和骨折

[0603] • 告知患者ERLEADA与跌倒和骨折的发生率增加相关[参见警告和预防(5.1)]。

[0604] 癫痫

[0605] • 告知患者ERLEADA与增加的癫痫风险相关。讨论可能易于发作癫痫的病症和可能降低癫痫阈值的药物。告知患者从事突然丧失意识可能对自己或他人造成严重伤害的任何活动的风险。如果患者发生癫痫,告知患者立即联系其医疗保健提供者[参见警告和预防(5.2)]。

[0606] 皮疹

[0607] • 告知患者ERLEADA与皮疹相关,并且告知其医疗保健提供者患者是否发展出皮疹[参见不良反应(6.1)]。

[0608] 剂量和施用

[0609] • 告知接受伴随的促性腺激素释放激素(GnRH)类似物疗法的患者,他们需要在用ERLEADA治疗的过程中维持该治疗。

[0610] • 指导患者每天在相同时间服用其剂量(每天一次)。ERLEADA可随或不随食物服用。应整片吞咽每个片剂。

[0611] • 告知患者,在漏服ERLEADA日剂量的情况下,他们应在同一天尽快服用其正常剂量并且在第二天恢复到正常日程表。患者不应服用额外的片剂来补足漏服剂量[参见剂量和施用(2.1)]。

[0612] 胚胎-胎儿毒性

[0613] • 告知患者ERLEADA可能对发育中的胎儿有害。在治疗期间以及ERLEADA最后给药之后3个月内,建议与有生育潜力的女性伴侣发生性关系的患者采用有效避孕措施。建议男性患者与孕妇发生性关系时使用避孕套[参见在特定群体中的使用(8.1,8.3)]。

[0614] 不育

[0615] • 告知男性患者,ERLEADA可能损害生育能力,并且在治疗期间以及以及ERLEADA最后给药之后3个月内请勿捐精[参见在特定群体中的使用(8.3)]。

[0616] 由以下公司制造:

[0617] Janssen Ortho LLC

[0618] Gurabo,PR 00778

[0619] 为以下公司制造:

[0620] Janssen Products,LP

[0621] Horsham,PA 19044

[0622] ©2018 Janssen Pharmaceutical Companies

[0623]

<p>患者信息</p> <p>ERLEADA™ (er lee'dah)</p> <p>(阿帕鲁胺)</p> <p>片剂</p>	
	<p>什么是 ERLEADA?</p> <p>ERLEADA 是用于治疗尚未扩展到身体其它部位并且不再响应于降低睾酮的医疗或外科治疗的前列腺癌的处方药物。</p> <p>尚不清楚 ERLEADA 对于儿童是否安全或有效。</p>
	<p>如果您符合以下情况，请勿服用 ERLEADA:</p> <ul style="list-style-type: none">• 怀孕或可能怀孕。ERLEADA 可能伤害未出生的婴儿。• 女性。ERLEADA 不用于女性。
	<p>在服用 ERLEADA 之前，将您的所有医疗状况告知您的医疗保健提供者，包括:</p> <ul style="list-style-type: none">• 具有癫痫、脑损伤、中风或脑肿瘤病史• 拥有怀孕或可能怀孕的伴侣。与孕妇性生活活跃的男性必须在用 ERLEADA 治疗期间和治疗之后的 3 个月使用避孕套。如果您的性伴侣可能怀孕，则必须在治疗期间和治疗之后的 3 个月内使用有效生育控制措施（避孕措施）。如果您对出生控制存在疑问，请与您的医疗保健提供者沟通。 <p>将您服用的所有药物告知您的医疗保健提供者，包括处方药和非处方药、维生素和草本植物补充剂。ERLEADA 可与许多其它药物相互作用。</p> <p>在与开具 ERLEADA 处方的医疗保健提供者沟通之前，您不应开始或停止任何药物。</p> <p>了解您服用的药物。在获得新药时，请保留其清单以展示给您的医疗保健提供者和药剂师。</p>
	<p>我应如何服用 ERLEADA?</p> <ul style="list-style-type: none">• 完全遵照您的医疗保健提供者的医嘱服用 ERLEADA。• 每天 1 次服用您处方剂量的 ERLEADA，每天在相同时间服用。• 随或不随食物服用 ERLEADA。

[0624]

<ul style="list-style-type: none">• 整片吞咽 ERLEADA 片剂。• 如果需要，您的医疗保健提供者可更改您的剂量。• 在未与您的医疗保健提供者沟通的情况下，请勿停止服用您的处方剂量 ERLEADA。• 如果您漏服 ERLEADA 剂量，请在同一天尽快服用正常剂量。在第二天恢复到正常日程表。不应服用额外的片剂来补足漏服剂量。• 您应在用 ERLEADA 治疗期间开始或继续促性腺激素释放激素(GnRH)类似物疗法，除非您经过手术来降低体内睾酮量（外科手术去势）。• 如果您服用过多 ERLEADA，请致电您的医疗保健提供者或前往最近的医院急诊室。• 您的医疗保健提供者可以进行血液检测以检查副作用。													
<p>ERLEADA 的可能副作用是什么？</p> <p>ERLEADA 可引起严重的副作用，包括：</p> <ul style="list-style-type: none">• 跌倒和骨折。ERLEADA 治疗可导致骨骼和肌肉弱化，并且可增加跌倒和骨折风险。在用 ERLEADA 治疗期间，患者中发生过跌倒和骨折。跌倒不是由意识丧失（昏厥）或癫痫引起的。您的医疗保健提供者将监视您在用 ERLEADA 治疗期间跌倒和骨折的风险。• 癫痫。如果您服用 ERLEADA，则可能存在发作癫痫的风险。您应避免意识突然丧失可能对自己或他人造成严重伤害的活动。如果您失去意识或发作癫痫，请立即告知您的医疗保健提供者。如果您在治疗期间发作癫痫，您的医疗保健提供者将停止 ERLEADA。 <p>ERLEADA 的最常见副作用包括：</p> <table><tr><td>• 感觉非常疲劳</td><td>• 体重减轻</td></tr><tr><td>• 高血压</td><td>• 关节疼痛</td></tr><tr><td>• 皮疹</td><td>• 跌倒</td></tr><tr><td>• 痢疾</td><td>• 热潮红</td></tr><tr><td>• 恶心</td><td>• 骨损伤（骨折）</td></tr><tr><td>• 食欲降低</td><td>• 手、脚踝或足部肿胀</td></tr></table>		• 感觉非常疲劳	• 体重减轻	• 高血压	• 关节疼痛	• 皮疹	• 跌倒	• 痢疾	• 热潮红	• 恶心	• 骨损伤（骨折）	• 食欲降低	• 手、脚踝或足部肿胀
• 感觉非常疲劳	• 体重减轻												
• 高血压	• 关节疼痛												
• 皮疹	• 跌倒												
• 痢疾	• 热潮红												
• 恶心	• 骨损伤（骨折）												
• 食欲降低	• 手、脚踝或足部肿胀												
<p>ERLEADA 可在男性中引起生育问题，这可影响成为父亲的能力。如果您担心能生育能力，请与您的医疗保健提供者沟通。在用 ERLEADA 治疗期间以及 ERLEADA 最后给药之后 3 个月内请勿捐精。</p> <p>告知您的医疗保健提供者，您是否受到任何副作用困扰并且无法消除。</p> <p>这些不是 ERLEADA 的所有可能副作用。</p> <p>请致电您的医生寻求关于副作用的医疗建议。您可以拨打 1-800-FDA-1088 向 FDA 报告副作用。</p>													
<p>我该如何存放 ERLEADA？</p> <ul style="list-style-type: none">• 将 ERLEADA 存放在 68°F 至 77°F（20°C 至 25°C）之间的室温下。• 将 ERLEADA 存放在原始包装中。• ERLEADA 瓶包含干燥剂包以帮助保持药物干燥（保护其免受湿气的影响）。请勿扔掉（丢弃）干燥剂。• 保护 ERLEADA 免受光和湿气的影响。 <p>确保儿童不可触及 ERLEADA 和所有药物。</p>													
<p>关于 ERLEADA 的安全有效使用的一般信息。</p> <p>药物有时出于非患者信息宣传单中列出的目的而被开出处方。请勿将 ERLEADA 用于它不适合的病症。请勿将 ERLEADA 给予其他人，即使他们患有与您相同的症状。它</p>													

[0625]

可能对他们造成伤害。
如果您想要更多信息，请与您的医疗保健提供者沟通。您可向您的医疗保健提供者或药剂师询问为健康专业人士编写的 ERLEADA 相关信息。

ERLEADA 中的成分是什么？

活性成分：
阿帕鲁胺

非活性成分：
胶态无水二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素-乙酸琥珀酸酯、硬脂酸镁、微晶纤维素和硅化微晶纤维素。膜包衣含有氧化铁黑、氧化铁黄、聚乙二醇、聚乙烯醇、滑石粉和二氧化钛。

由以下公司制造：Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778
为以下公司制造：Janssen Products, LP, Horsham, PA 19044
©2018 Janssen Pharmaceutical Companies
有关更多信息，请联系 Janssen Products, LP，可致电 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN)或访问 www.erleada.com。

[0626] 该患者信息已被美国食品药品监督管理局批准。

[0627] 发布时间：2018年2月

[0628] 本文描述的实施例和实施方案仅用于例示目的，并且将向本领域的技术人员建议考虑到各种修改或变化，这些修改或变化包括在本申请的实质和范围以及所附权利要求书的范围内。

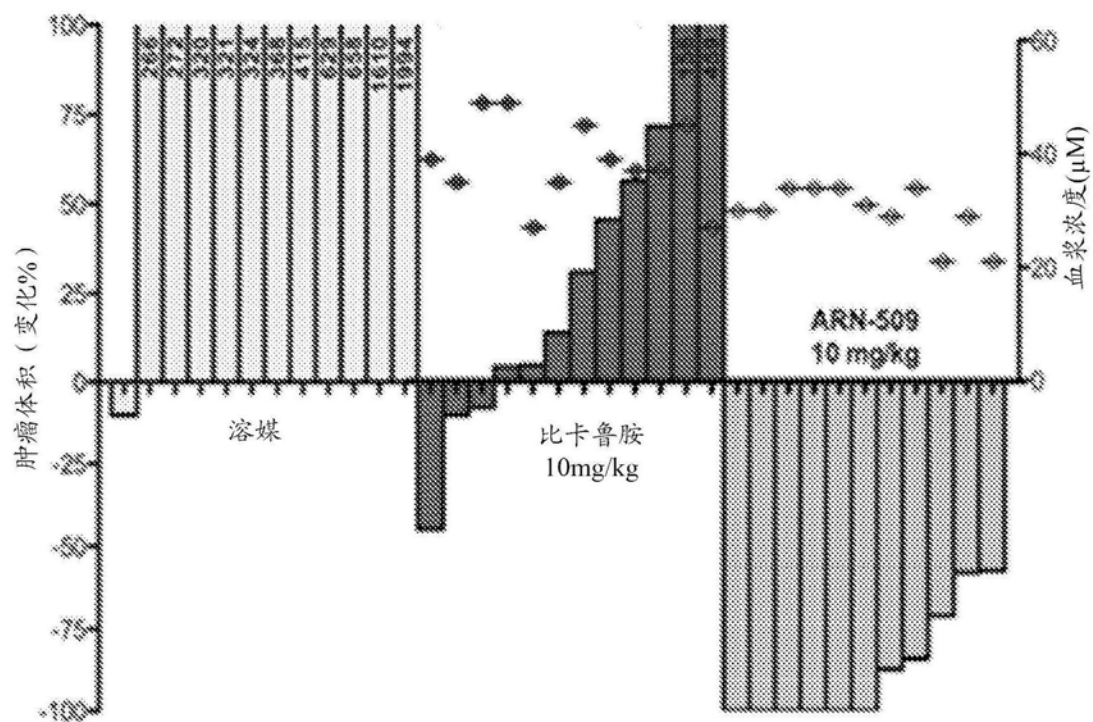


图1

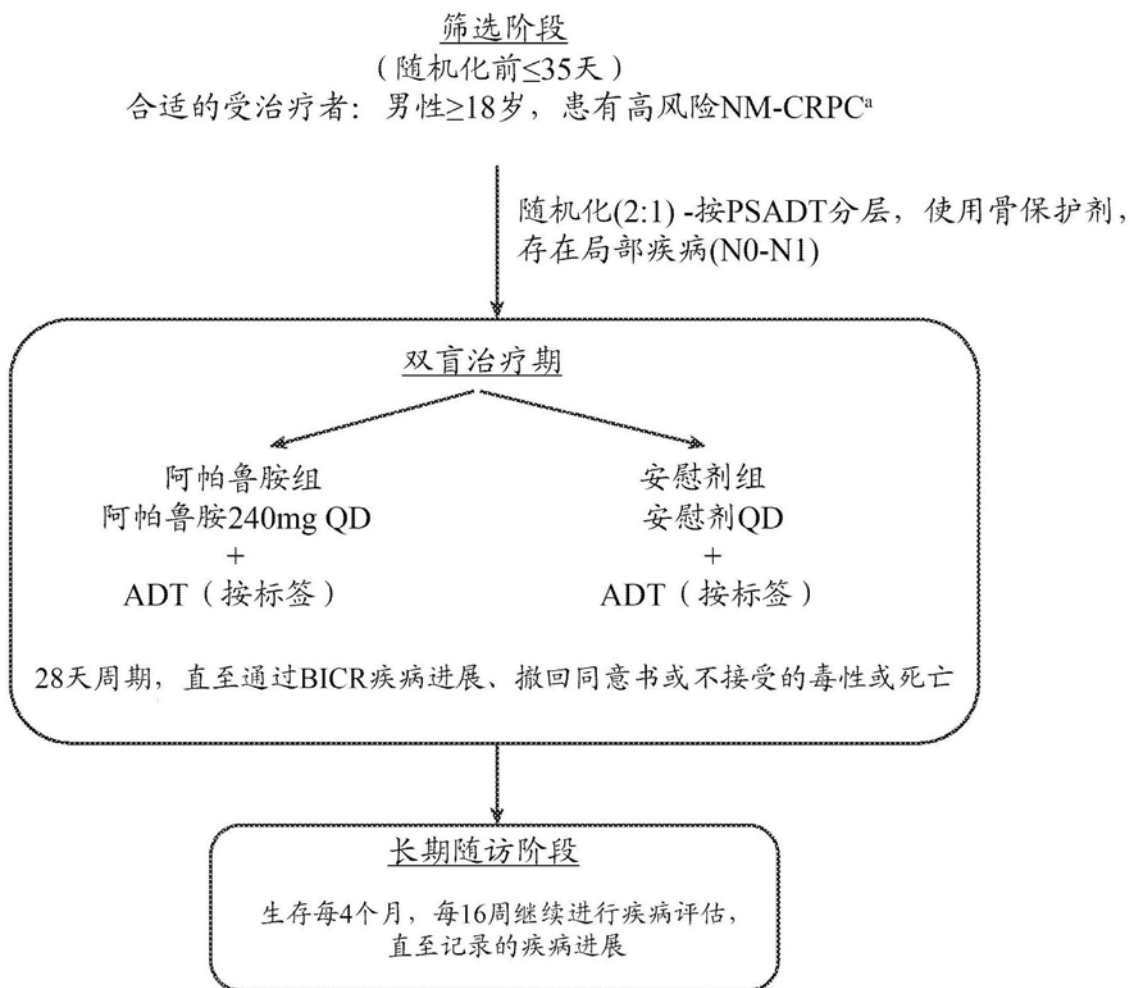


图2

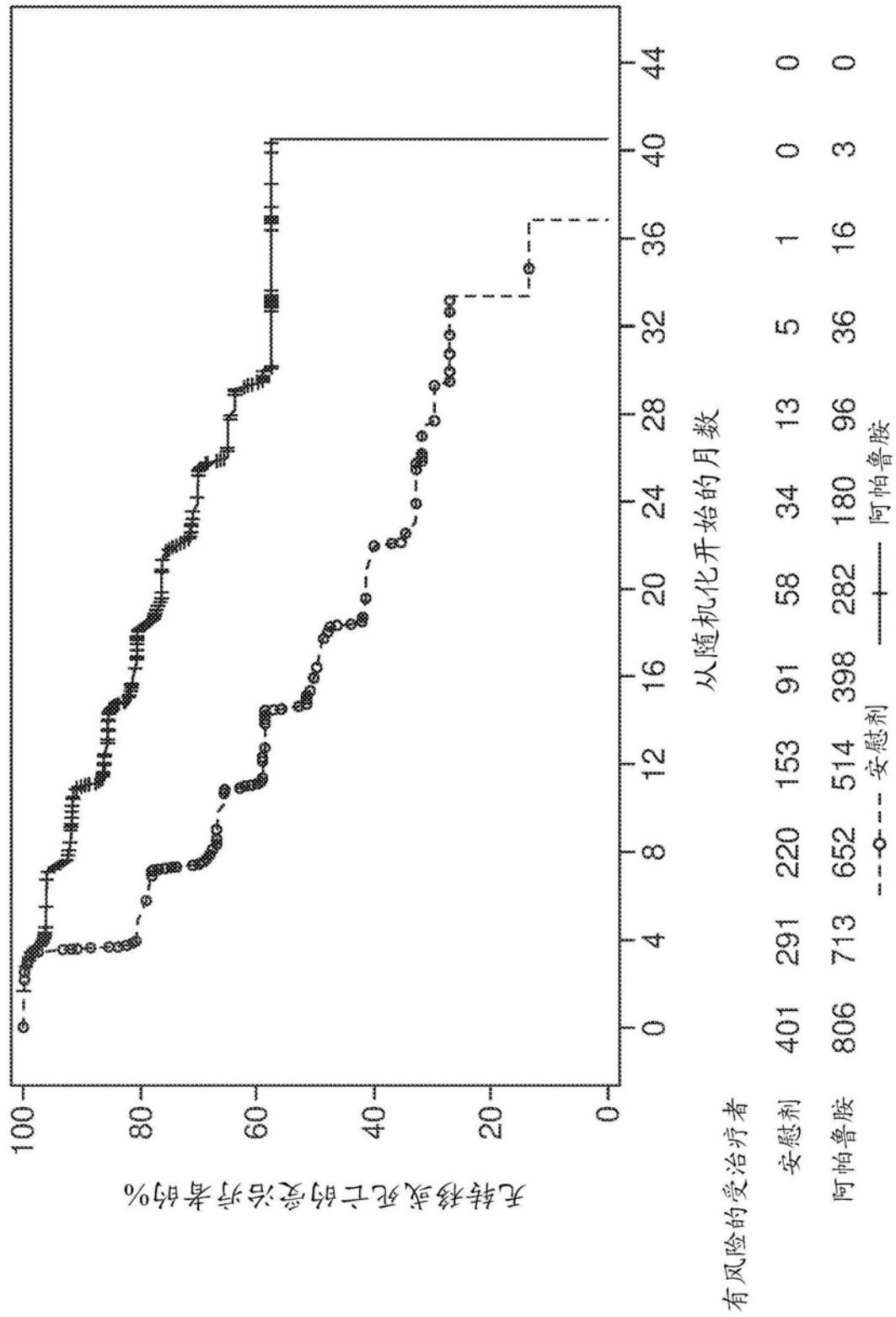


图3

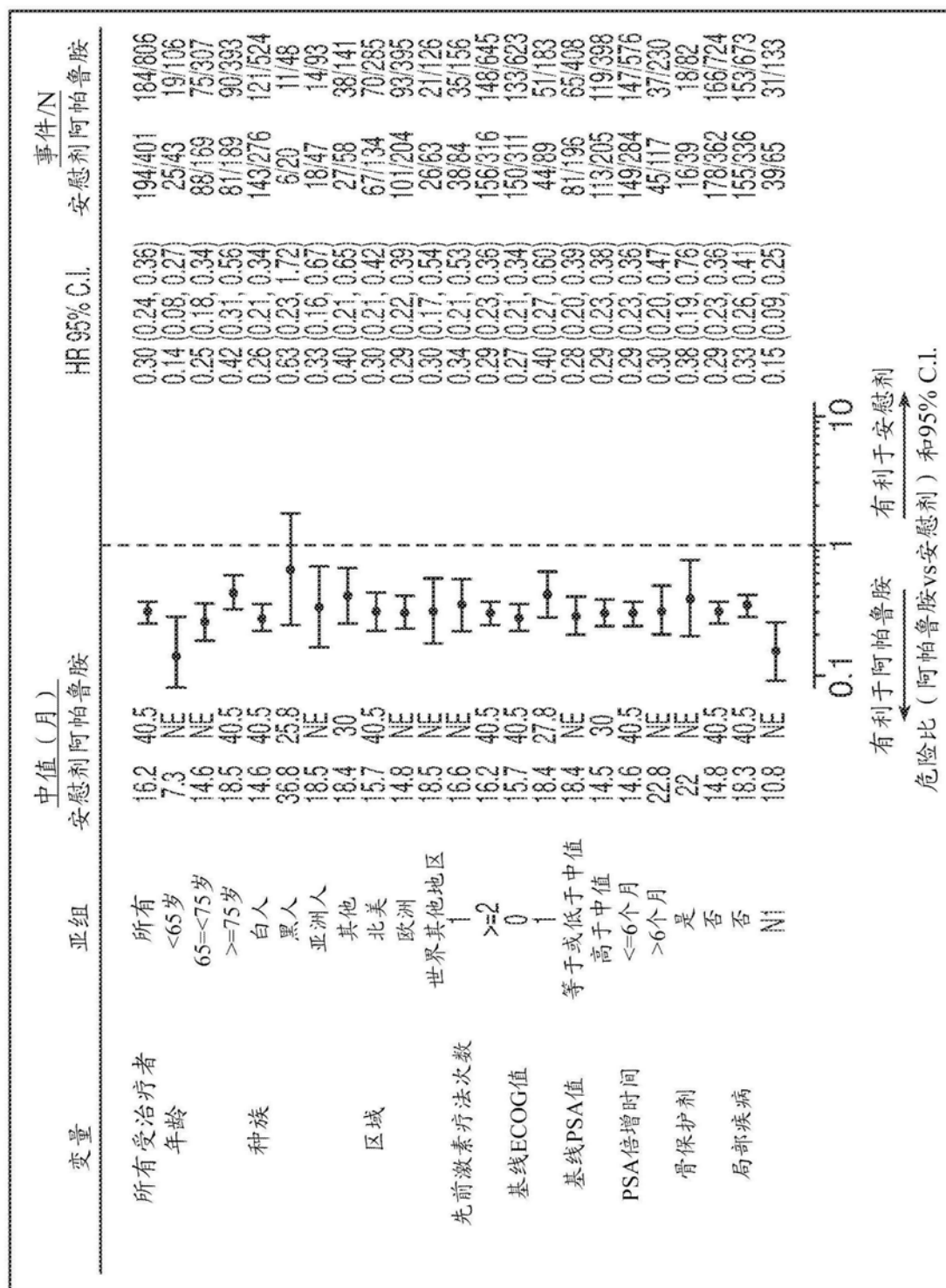


图4

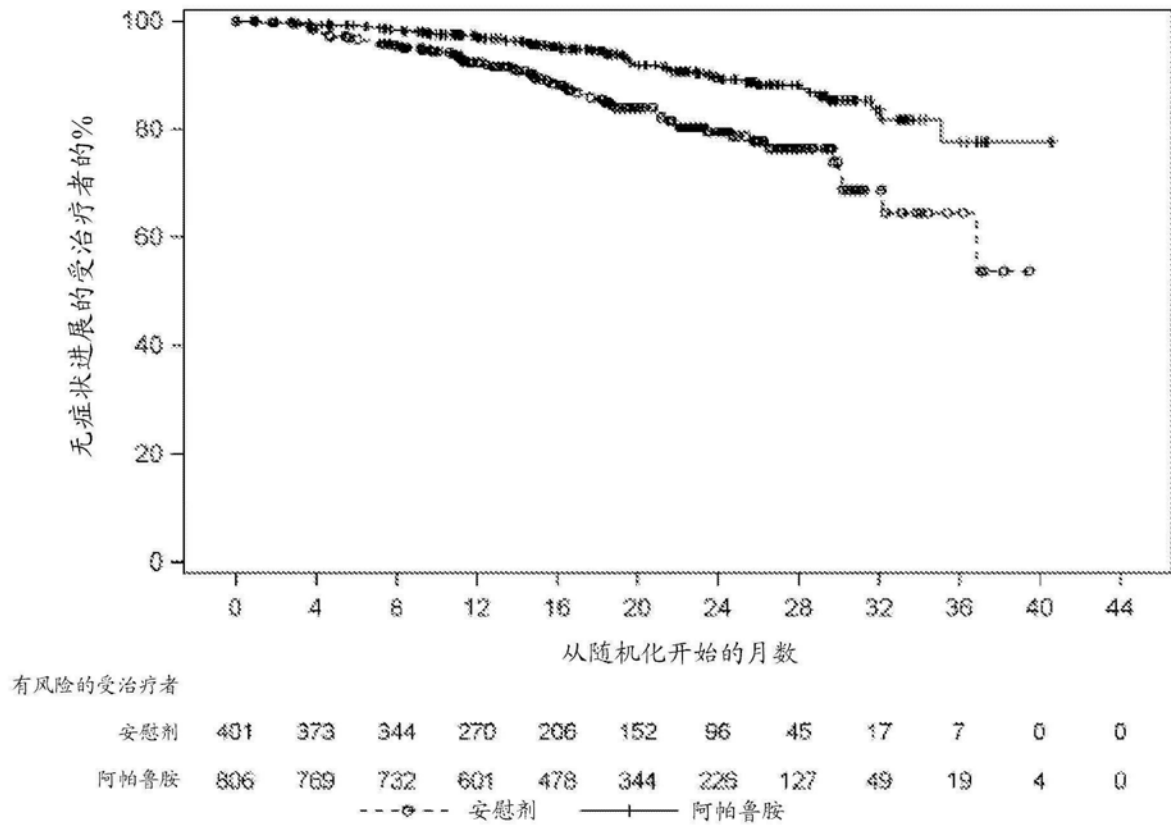
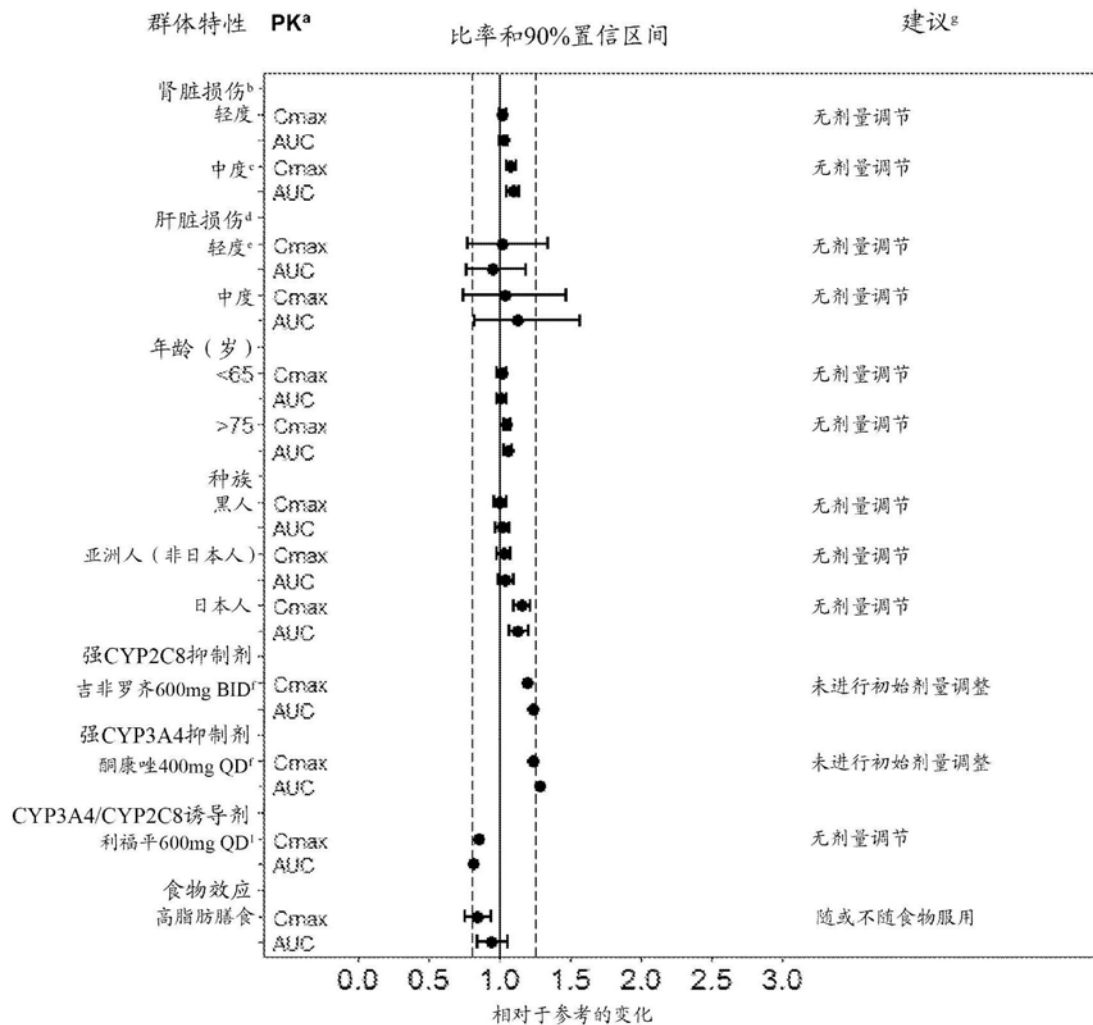


图5



^a 药动学(PK)参数 (C_{max} 和 AUC) 是针对阿帕鲁胺的, 除了在药物相互作用研究之外, 其中它们是针对活性部分的 (即, 未结合的阿帕鲁胺+效能调节的未结合的N-去甲基阿帕鲁胺)

^b 使用通过肾脏病饮食改良(MDRD)研究公式, 基于eGFR确定肾脏损伤程度; 正常($\geq 90\text{ mL/min/1.73m}^2$)、轻度 ($60\text{--}89\text{ mL/min/1.73m}^2$)、中度 ($30\text{--}59\text{ mL/min/1.73m}^2$)

^c 数据包括2名患严重肾脏损伤的受试者($\leq 29\text{ mL/min/1.73m}^2$)

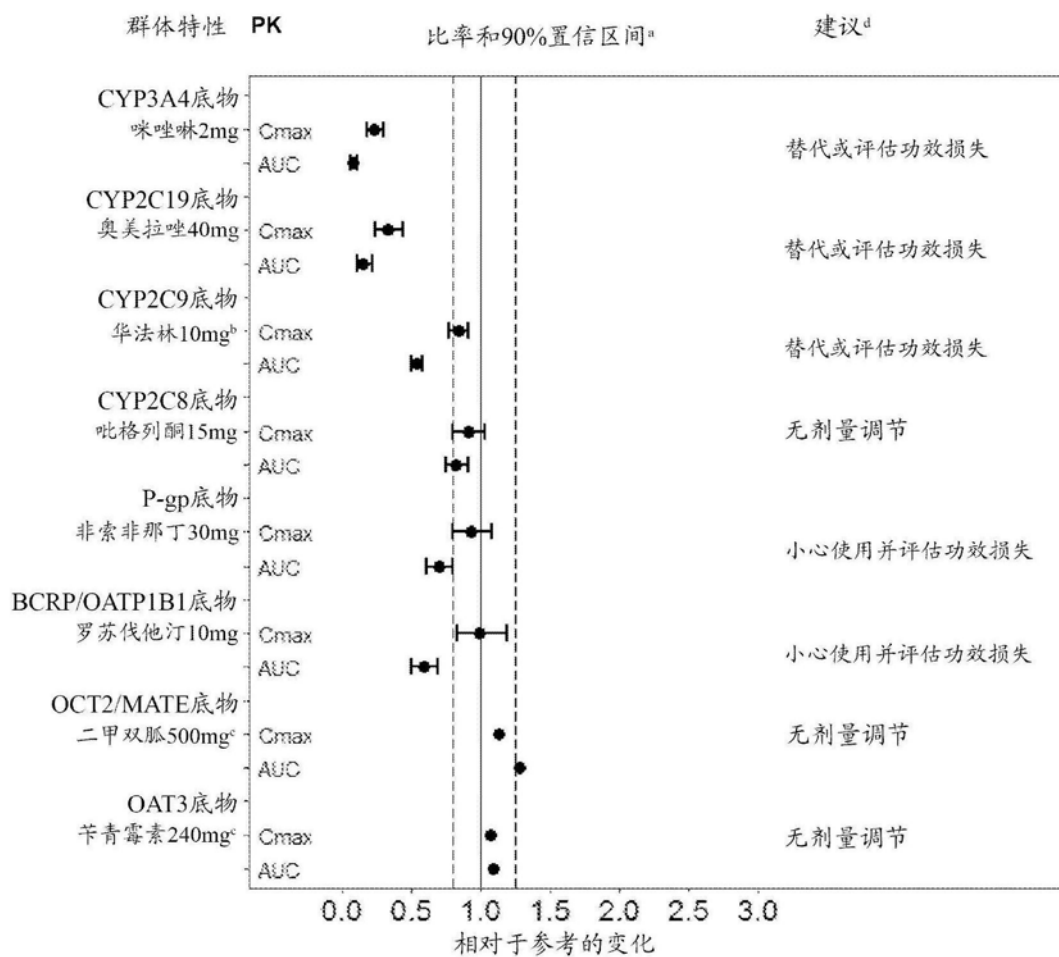
^d 基于Child-Pugh分类确定肝脏损伤程度; 轻度(Child-Pugh A)、中度(Child-Pugh B)

^e 群体PK分析证实轻度视觉损伤 (基于国家癌症研究所标准) 不影响阿帕鲁胺的暴露。

^f 基于模拟对活性部分的稳态PK的效应

^g 参见药物相互作用 (7.1和7.2) 和在特定群体中的使用 (8.6和8.7)

图6



^a 组合/不组合

^b 在研究中测量S-华法林

^c 基于模拟

^d 参见药物相互作用（7.3和7.4）

图7