(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116056710 A
(43)申请公布日 2023.05.02

(21)申请号 202180053175.7
(22)申请日 2021.08.26
(30)优先权数据
63/070,376 2020.08.26 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.02.27
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/047826 2021.08.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/047083 EN 2022.03.03
(71)申请人 博笛生物科技有限公司
地址 开曼群岛大开曼岛
(72)发明人 李立新 R·安德特巴克卡 黄涛
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 郜红 王北南
(51)Int.Cl.
A61K 31/5377(2006.01)

权利要求书2页 说明书20页 附图8页

(54)发明名称

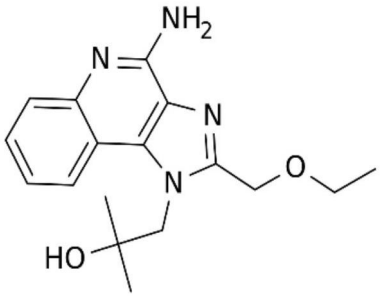
用TLR激动剂治疗癌症

(57)摘要

本说明书提供了使用咪唑并喹啉胺药物进行癌症单一疗法的方法。进一步的方法提供与癌症的免疫检查点抑制剂疗法的配合使用。

CN 116056710 A

1.一种在有需要的患者中治疗癌症的方法,其包括以0.10mg/m^2至1.2mg/m^2游离碱的剂量施用



或其药学上可接受的盐(化合物A)作为单一疗法。

2.根据权利要求1所述的方法,其中化合物A的剂量为0.30mg/m^2至0.75mg/m^2。

3.根据权利要求1所述的方法,其中化合物A的剂量为约0.75mg/m^2。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述患者先前接受过免疫检查点抑制疗法。

5.根据权利要求4所述的方法,其中所述患者的癌症在先前治疗期间有进展。

6.根据权利要求4或5所述的方法,其中化合物A单一疗法在先前治疗的最后一次施用后2周至6个月开始。

7.根据权利要求6所述的方法,其中化合物A单一疗法在先前治疗的最后一次施用后12周内开始。

8.根据权利要求4-7中任一项所述的方法,其中先前治疗还包括化疗。

9.根据权利要求8所述的方法,其中所述化疗是细胞毒性疗法。

10.根据权利要求8所述的方法,其中所述化疗是靶向疗法。

11.根据权利要求4-10中任一项所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂疗法是PD-1/PD-L1阻断。

12.根据权利要求11所述的方法,其中PD-1/PD-L1阻断包括施用抗PD-1抗体。

13.根据权利要求11所述的方法,其中PD-1/PD-L1阻断包括施用抗PD-L1抗体。

14.根据权利要求1-13中任一项所述的方法,其还包括在化合物A首次给药前量化血浆或全血中的干扰素诱导蛋白10(IP-10)浓度或转录物水平以建立基线水平,以及在化合物A给药六次后量化血浆或全血中的干扰素诱导蛋白10(IP-10)浓度或转录物水平以确定响应水平。

15.根据权利要求14所述的方法,其中如果化合物A给药六次后IP-10的血浆或全血浓度不高于IP-10基线水平的至少2倍,如果化合物A的初始剂量低于0.90mg/m^2,则增加化合物A的剂量。

16.一种在有需要的患者中治疗癌症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的化合物A以在所述患者中提供血浆浓度分布,所述血浆浓度分布包括:

a.化合物A游离碱的最大血浆浓度(Cmax)大于8ng/mL;和/或

b.化合物A游离碱的曲线下面积(AUC)大于3ng/mL*天。

17.一种在有需要的患者中治疗癌症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的化合物A和抗PD-1抗体以在所述患者中提供血浆浓度分布,所述血浆浓度分布包括:

a.化合物A游离碱的最大血浆浓度(Cmax)大于7ng/mL;和/或

b.化合物A游离碱的曲线下面积(AUC)大于2ng/mL*天。

18.一种在有需要的患者中治疗癌症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的化合物A和抗PD-L1抗体以在所述患者中提供血浆浓度分布,所述血浆浓度分布包括:

a.化合物A游离碱的最大血浆浓度(Cmax)大于10ng/mL;和/或

b.化合物A游离碱的曲线下面积(AUC)大于2ng/mL*天。

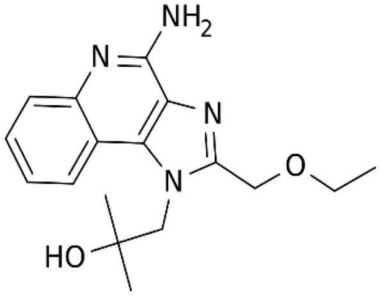
19.根据权利要求16-18中任一项所述的方法,其中达到Cmax的平均时间(Tmax)是施用后15-90分钟。

20.根据权利要求16-18中任一项所述的方法,其中所述化合物A为全身施用的剂型。

21.根据权利要求20所述的方法,其中所述剂型通过肠胃外注射途径施用,包括静脉内、腹膜内、肌内、皮下或皮内。

22.根据权利要求21所述的方法,其中所述静脉内途径包括静脉内推注或静脉内输注。

23.一种在有需要的患者中治疗癌症的方法,其包括施用至少1-3个剂量的免疫检查点抑制剂,然后以0.10mg/m^2至1.2mg/m^2的剂量施用



或其药学上可接受的盐(化合物A)。

24.根据权利要求23所述的方法,其中在第一次施用化合物A之后不再施用其他剂量的所述免疫检查点抑制剂。

25.根据权利要求23所述的方法,其中用所述免疫检查点抑制剂进行的治疗与用化合物A进行的治疗同时继续。

用TLR激动剂治疗癌症

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年8月26日提交的美国临时专利申请63/070,376的权益，该申请的全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 咪唑并喹啉胺，例如咪喹莫特和化合物A的治疗潜力早已得到认可。事实证明，实现这种潜力具有挑战性。咪唑并喹啉胺通常是Toll样受体(TLR)7和/或TLR8的激动剂，在体外具有抗病毒和抗癌活性。咪喹莫特已成功开发为局部治疗光化性角化病和生殖器及肛周疣的药物。然而，由于剂量限制性毒性(DLT)，咪唑并喹啉胺尚未成功开发为全身施用药物。

发明内容

[0004] 本文公开了剂量和患者群体，其中咪唑并喹啉胺药物，1-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇或其药学上可接受的盐，统称为化合物A(除非上下文另有规定)，可以作为单一疗法全身给药以治疗癌症，具有治疗益处和可接受的毒性。在一些实施方式中，化合物A以游离碱或共轭碱的形式施用。在一些实施方式中，化合物A以药学上可接受的盐的形式施用。进一步的实施方式包括其制剂。本文所述的剂量基于游离碱，即使在施用盐如硫酸盐时也是如此(除非另有说明)。在一些实施方式中，剂量根据被施用的特定物质的分子量进行调整。

[0005] 一些实施方式是在有需要的患者中治疗癌症的方法，包括以0.10至1.2mg/m^2的剂量施用化合物A。在一些实施方式中，剂量至少为0.10、0.15、0.30、0.45或0.6mg/m^2。一些实施方式包括以不超过0.75、0.9、1.0、1.1或1.2mg/m^2的剂量施用化合物A。在一些实施方式中，化合物A的施用剂量在由这些值中的任一个界定的范围内。在一些实施方式中，患者是人。

[0006] 在一些实施方式中，化合物A用作单一疗法；也就是说，直到任何先前癌症治疗的最后剂量之后才开始用化合物A治疗，并且在施用化合物A的相同时间范围内没有施用其他抗癌药物。在一些实施方式中，直到患者体内先前抗癌药物的浓度已基本消退或已被消除才开始用化合物A进行治疗。在一些实施方式中，直到最后一次施用在先抗癌药后至少2周或至少4周才开始用化合物A治疗。在一些实施方式中，使用化合物A的治疗在最后一次施用先前抗癌药物后3个月或6个月内开始。在一些实施方式中，直到在如果不中断这种治疗的情况下本应给予下一剂量的先前治疗的时间点之后，才开始用化合物A进行治疗。

[0007] 在一些实施方式中，化合物A在另一种癌症疗法后更有效(即使患者的癌症在另一种疗法中进展)。在一些实施方式中，先前疗法是化学疗法，例如细胞毒性疗法或靶向疗法。在一些实施方式中，先前疗法是免疫检查点抑制疗法，例如PD-1阻断。

[0008] 一些实施方式是在有需要的患者中治疗癌症的方法，包括在包含至少1、2、3、4、5或6剂免疫检查点抑制剂的免疫检查点抑制剂疗法的疗程之后施用化合物A抑制剂(或受这些值约束的任何剂量范围)。在一些实施方式中，免疫检查点抑制剂的施用大约在开始化合

物A治疗的时间或之前停止。也就是说，化合物A在免疫检查点抑制剂的最后一剂给药后施用，但不超过3个月。在一些实施方式中，在给予初始剂量的免疫检查点抑制剂后开始用化合物A治疗，但不中断免疫检查点抑制剂治疗。在一些实施方式中，患者的癌症在初始免疫检查点抑制剂治疗期间进展，并且在观察到该进展后开始用化合物A治疗。在一些实施方式中，免疫检查点抑制剂疗法是PD-1阻断剂。

[0009] 在一些实施方式中，PD-1阻断包括施用抗PD-1抗体。在其他实施方式中，PD-1阻断包括施用抗PD-L1抗体。

[0010] 一些实施方式是治疗癌症的方法，包括向患者施用治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐以在所述患者中提供血浆浓度分布，包括：

[0011] a.化合物A游离碱的最大血浆浓度(Cmax)至少为8ng/mL；或者

[0012] b.化合物A游离碱的曲线下面积(AUC)至少为3ng/mL*天；或者

[0013] c.两者；

[0014] 由此与用未达到血浆浓度分布的化合物A治疗相比，临床获益的可能性增加。

[0015] 一些实施方式是治疗癌症的方法，包括向患者施用治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐和抗PD-1抗体以在所述患者中提供血浆浓度分布，包括：

[0016] a.化合物A游离碱的最大血浆浓度(Cmax)至少为7ng/mL；或者

[0017] b.化合物A游离碱的曲线下面积(AUC)为至少2ng/mL*天；或者

[0018] c.两者；

[0019] 由此与用未达到血浆浓度曲线的化合物A治疗相比，临床获益的可能性增加。

[0020] 一些实施方式是治疗癌症的方法，包括向患者施用治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐和抗PD-L1抗体以提供所述患者的血浆浓度分布，包括：

[0021] a.化合物A游离碱的最大血浆浓度(Cmax)至少为10ng/mL；或者

[0022] b.化合物A游离碱的曲线下面积(AUC)为至少2ng/mL*天；或者

[0023] c.两者；

[0024] 由此与用未达到血浆浓度分布的化合物A治疗相比，临床获益的可能性增加。

[0025] 在一些实施方式中，化合物A被肠胃外施用。在一些实施方式中，肠胃外施用包括静脉内注射或输注。在一些实施方式中，化合物A输注15-90分钟，或30-60分钟。

[0026] 一些实施方式还包括确定干扰素诱导蛋白10(IP-10)血浆或全血浓度从化合物A施用前后的变化。一些实施方式还包括测定化合物A施用前后血浆或全血中IP-10转录本的变化。在一些实施方式中，化合物A施用后的IP-10浓度或转录物水平是在化合物A施用3或6次后测定的。在这些实施方式的各个方面，IP-10增加大于2-、3-、4-、或5倍。在一些实施方式中，如果血浆或全血中的IP-10浓度未增加阈值水平，例如大于2、3、4或5倍，则增加化合物A的剂量。

[0027] 在一些实施方式中，化合物A以足以在患者体内产生至少9.4ng/ml的血浆中化合物A游离碱的Cmax的剂量施用。在一些实施方式中，化合物A以足以在患者体内产生至少2.09ng/mL*天的血浆中化合物A游离碱的AUC的剂量施用。如果未满足这些阈值中的一个或另一个，则可以增加化合物A的剂量。在一些实施方式中，Tmax为施用后15至90分钟。在一些实施方式中，Tmax在施用后60分钟内。在一些方面，施用后是指开始输注后。

[0028] 在一些实施方式中，当增加化合物A剂量时，其增加0.15、01或0.05mg/m^2。

[0029] 化合物A可以通过20-90分钟静脉内输注施用，在3至6周的时间内施用1-6次，施用频率不超过每周一次。在一个特定的实施方式中，化合物A在3周的周期中每周给药，即在21天周期的第1、8和15天施用。在另一个特定的实施方式中，化合物A在3周周期中施用一次，即在21天周期的第1天施用。在另一个特定的实施方式中，化合物A在6周周期中施用一次，即在42天周期的第1天施用。还预期与上述模式一致的其他特定实施方式。这些实施方式可与本文公开的治疗方法的其他可变方面自由组合，包括剂量、剂量调整和患者群体，例如根据癌症类型或先前疗法。

附图说明

[0030] 图1通过测量第一次输注后第1周期第1天血浆中化合物A的游离碱形式随时间的浓度，描绘了递增剂量的化合物A的盐形式的药代动力学。每个圆圈表示通过质谱法检测的化合物A游离碱的平均血浆浓度。在剂量水平1(0.30mg/m^2;n＝8)、2(0.45mg/m^2;n＝8)、3(0.60mg/m^2;n＝7)、和4(0.75mg/m^2;n＝11)分析受试者血浆样品中化合物A的定量。

[0031] 图2A-B显示了响应于各种剂量的化合物A的干扰素诱导蛋白10(IP-10)产生的分析。图2A描述了响应于化合物A的四种剂量水平(1-0.30mg/m^2;2-0.45mg/m^2;3-0.60mg/m^2;4-0.75mg/m^2)从基线起的IP-10产生的诱导的对数标度。剂量水平指示符后面的括号数字是受试者的数量。四分位数范围由每个图中的外部水平线表示，由垂直线连接。矩形:四分位距;大括号:min/max;水平线:统一(自基线起没有变化。内部水平线表示中值、下线和几何平均值、上线。*表示p<0.05(对数域中的Wilcoxon秩和检验)。图2B描绘了不同化合物A剂量水平(D1-D4，对应于图1中的1-4)的IP-10产生的基线诱导分数的比较。在对数域中执行计算(Wilcoxon秩和检验)。每条水平线代表95％置信区间。黑色实心圆圈是IP-10产生中倍数变化的估计值。P值显示在每条水平线的右侧。垂直虚线是空值。

[0032] 图3A-B描述了IP-10变化相对于化合物A血浆浓度的药效学-药代动力学(PD-PK)分析。图3A描述了对于通过Cmax(左图)和AUEC四分位数(右图)的化合物A的PK，第1周期第1天和第8天的基线IP-10诱导分数(空心圆圈，每个受试者都有连接线)。上面指出的括号数字是每个四分位数中第1周期第1天和第8天的受试者数量。中值(粗黑线)和几何平均值(正方形)显示在四分位数范围内(灰色括号)。灰色水平线表示统一(自基线起的IP-10诱导无变化)，实心圆表示感应倍数<1。图3B描绘了在Cmax(左图)四分位数和AUC(右图)四分位数之间比较的自基线AUEC起的基线诱导的IP-10分数。每条水平线代表95％的置信区间。实心黑色圆圈是估计值。P值显示在每条水平线的右侧。垂直虚线是空值。在对数域中执行计算(Wilcoxon秩和检验)。

[0033] 图4描绘了对第1周期输注后32名患者的IP-10细胞因子诱导水平进行了分析。IP-10诱导水平表示为自基线起的诱导倍数，然后根据化合物A的药代动力学参数AUC分为两组，16名患者在低AUC组(AUC低于2.09ng/mL*天)，16名患者在高AUC组(AUC高于2.09)。两组的IP-10诱导水平计算为平均值+/-SEM，两组之间的统计差异通过学生T检验进行分析。对于低AUC和高AUC组，IP-10诱导水平自基线起的平均值分别为3.68倍和27.2倍。

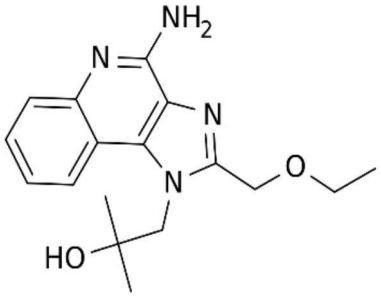
[0034] 图5描绘了分析了第1周期输注后32名患者的IP-10细胞因子诱导水平。IP-10诱导水平表示为自基线起的倍数诱导，并根据化合物A的药代动力学参数Cmax分为两组，16名患者分别在低Cmax组(Cmax低于9.4ng/mL)和高Cmax组(Cmax高于9.4ng/mL)。两组的IP-10诱

导水平计算为平均值+/-SEM,两组之间的统计差异通过学生T检验进行分析。低Cmax组和高Cmax组的诱导水平平均值分别为5.09倍和31.9倍。

[0035] 图6A-C描述了在用化合物A单一疗法(图6A)、用化合物A和抗PD-1mAb联合疗法(图6B)以及使用化合物A与抗PD-L1 mAb的联合治疗(图6C)后,患者在血浆中获得高于或低于化合物A游离碱AUC和Cmax阈值的部分应答或长期稳定疾病的百分比。

具体实施方式

[0036] 本文公开了用1-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇,

[0037] 

[0038] 或其药学上可接受的盐统称为化合物A(除非上下文另有说明)治疗癌症的方法。在一些实施方式中,化合物A作为单一疗法施用。在一些实施方式中,患者先前已用免疫检查点抑制剂治疗,例如PD-1/L1轴免疫检查点抑制剂。在一些实施方式中,免疫检查点抑制剂疗法继续与用化合物A的治疗结合。在其他实施方式中,免疫检查点抑制剂疗法在开始用化合物A治疗之前中断。

[0039] 人们对使用化合物A治疗癌症有很多兴趣和研究,但还没有成功地投入临床实践。普遍的看法是,化合物A在全身使用时没有治疗窗口,尤其是静脉内给药;毒性作用将超过任何治疗益处。这些问题在化合物A单一疗法中最为严重。尽管如此,本文公开了用于化合物A特别是药学上可接受的盐的静脉内给药的剂量和施用时间表,以及优选的患者群体,由此化合物A单一疗法可提供治疗益处而不会引起不可接受水平的毒性。在没有药物相互作用的情况下,这种治疗益处应该与其他疗法联合使用。

[0040] 在一些实施方式中,患者在开始用化合物A治疗之前已经用一些其他癌症疗法治疗。在各种实施方式中,其他治疗剂可以是免疫检查点抑制剂、化学治疗剂例如细胞毒剂或靶向治疗或治疗性单克隆抗体。在各种实施方式中,治疗性单克隆抗体可以是拮抗剂或激动剂免疫检查点抑制剂、抗癌抗原抗体、别吃我(don't-eat-me)信号阻断剂或介导M2巨噬细胞耗竭的抗体。在一些实施方式中,如上所述,在开始用化合物A治疗之前中断其他治疗。在其他实施方式中,其他治疗与用化合物A治疗一起继续。在另外其他实施方式中,暂停用化合物A治疗,重复先前的其他治疗并再次中断,并恢复用化合物A治疗。一些实施方式具体包括一种或多种治疗模式。一些实施方式特别排除一种或多种治疗模式。

[0041] 如本文所用,单一疗法是指利用单一抗癌治疗剂的癌症治疗方案。它不排除先前(或随后)使用另一种治疗剂的治疗,而仅表明单一治疗剂的施用与另一种抗癌疗法的施用在时间上不一致或不协调。至少,单药治疗的开始直到最后一剂先前药物施用后才开始。在一些实施方式中,直到在如果不停止这种治疗的情况下本应给予下一剂量的先前抗癌治疗

的时间点之后，才开始用化合物A进行治疗。在一些实施方式中，单一疗法的启动直到体内先前抗癌剂的存在已基本消退或消除才开始。在一些实施方式中，单一疗法是相对于另一种抗癌药剂；施用于患者身体的物质组合物。在这样的实施方式中，单一疗法可以与手术治疗或放射疗法在时间上重叠或协调。

[0042] 如本文所用，化疗是指使用小分子药物治疗癌症。从历史上看，化疗药物是破坏DNA或以其他方式破坏细胞分裂机制的药物，并且通常对分裂细胞具有细胞毒性。此类药物可称为细胞毒性或DNA损伤化学治疗剂。最近，开发了所谓的靶向疗法。这些还涉及使用小分子药物。然而，这些药物作用于参与细胞分裂调节的特定蛋白质，通常是激酶。这些药物靶蛋白通常只在身体的某些细胞中表达，甚至可能在癌细胞中过度表达。因此，这些药物的作用比传统的细胞毒性化疗药物更具特异性。一些实施方式涉及先前接受过化学疗法治疗的患者。在那些实施方式中的一些中，化学疗法是细胞毒性或DNA损伤化学疗法。在其他那些实施方式中，化学疗法是靶向化学疗法。其他实施方式明确排除了用任何或所有这些化学疗法模式进行的先前治疗。

[0043] 免疫检查点抑制疗法是指使用作用于T细胞分化和活化中的调节途径的药物(通常是生物制剂)以通过这些检查点促进T细胞发育程序，从而抗肿瘤(或其他治疗)活性可以实现。引起免疫检查点治疗的药物通常称为免疫检查点抑制剂，应该理解的是，抑制的是对T细胞发育的检查。因此，虽然许多免疫检查点抑制剂也抑制受体-配体对的相互作用(例如，程序性细胞死亡1(PD-1)与程序性死亡配体1(PD-L1)的相互作用)，但其他检查点抑制剂(例如抗OX40、抗GITR、抗CD137、抗CD122、抗CD40和抗ICOS)充当释放或以其他方式抑制T细胞发育检查的靶标的激动剂，最终促进效应功能和/或抑制调节功能。虽然某些检查点的抑制已证明在某些情况下足以介导临床改善，但其他检查点的抑制组合使用效果最佳。最常见的是，使用针对受体-配体对中的一个成员的抗体。在备选实施方式中，抗体被类似地结合免疫检查点靶分子的另一种蛋白替代。在一些情况下，这些非抗体分子包含免疫检查点靶分子的配体或结合配偶体的细胞外部分，即至少介导与免疫检查点靶分子结合所需的细胞外部分。在一些实施方式中，配体的该细胞外结合部分连接至融合蛋白中的额外多肽。在一些实施方式中，另外的多肽包含抗体的Fc或恒定区。

[0044] 程序性死亡-1(PD-1)是T细胞上的检查点蛋白。针对PD-1及其结合配偶体程序性死亡配体1(PD-L1)的抗体已在临床上用作免疫检查点抑制剂(PD-1阻断剂)。靶向PD-1/PD-L1的单克隆抗体(mAb)的非限制性实例包括：抗PD-1单克隆抗体nivolumab(OPDIVO®，Bristol-Myers Squibb)，pembrolizumab(KEYTRUDA®，Merck&Co.)，cemiplimab-rwlc(LIBTAYO®，Regeneron Pharmaceuticals)和抗PD-L1 mAb durvalumab(MEDI4736，IMFINZI™，Medimmune)，atezolizumab(MPDL3280A；TECENTRIQ®，Hoffmann-La Roche)，avelumab(BAVENCIO®，EMD Serono)和BMS-936559(百时美施贵宝)。这些可被称为PD-1阻断手段、抑制PD-1/PD-L1结合的手段或免疫检查点抑制手段。

[0045] CTLA-4是一种免疫检查点分子，在CD4和CD8 T细胞表面以及CD25+、FOXP3+调节性T(Treg)细胞上表达。靶向CTLA-4的单克隆抗体的非限制性实例包括ipilimumab(YERVOY®；Bristol-Myers Squibb)和tremelimumab(Medimmune)。这些可被称为抑制CTLA-4的手段，或免疫检查点抑制的手段。

[0046] TIM-3(含有T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域-3)是一种在产生IFN-γ的CD4+辅助性T细胞1(Th1)和CD8+T细胞毒性1(Tc1)T细胞上选择性表达的分子。美国专利申请公开号20160075783中公开了针对TIM-3的非限制性示例性抗体,其关于抗TIM-3抗体的所有内容均通过引用并入本文。其他抗TIM-3抗体包括TSR-022(Tesaro)。这些可称为抑制TIM-3的方法,或免疫检查点抑制的方法。

[0047] LAG-3(淋巴细胞激活基因3;CD223)以与CTLA-4和PD-1相似的方式负向调节T细胞的细胞增殖、激活和稳态,并在Treg抑制功能中发挥作用。LAG-3的非限制性示例性抗体包括GSK2831781(GlaxoSmithKline)、relatlimab(BMS-986016,Bristol-Myers Squibb)和美国专利申请公开2011/0150892中公开的抗体,其包含的所有关于抗LAG-3抗体的内容均通过引用并入本文。这些可被称为抑制LAG-3的手段,或免疫检查点抑制的手段。

[0048] TIGIT(具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体)是一种免疫受体抑制检查点,它与肿瘤免疫监视有关。它与免疫激活受体CD226(DNAM-1)竞争同一组配体:CD155(PVR或脊髓灰质炎病毒受体)和CD112(Nectin-2或PVRL2)。抗TIGIT抗体已在临床前模型中显示出与抗PD-1/PD-L1抗体的协同作用。Tiragolumab(Roche)、etigilimab(OncoMed)、vibostolimab(MK-7684;Merck)和EOS-448(iTeos Therapeutics)是抗TIGIT抗体的非限制性实例。它们可被称为抑制TIGIT的手段,或免疫检查点抑制的手段。

[0049] GITR(糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白)促进效应T细胞功能并抑制调节性T细胞对免疫应答的抑制。与上面提到的OX-40一样,检查点抑制剂是靶标的激动剂,在这种情况下是GITR。TRX518是一种激动性抗体,目前正在进行癌症人体临床试验。虽然它本身可能不足以调解晚期癌症的实质性临床改善,但与其他检查点抑制(如PD-1阻断)相结合是有希望的。

[0050] 其他免疫检查点抑制剂靶标包括但不限于B细胞和T细胞衰减因子(BTLA)、CD40、CD122、诱导型T细胞共刺激因子(ICOS)、OX40(肿瘤坏死因子受体超家族成员4)、Siglec-15、B7H3、CD137(4-1BB;与CD40和OX40一样,检查点抑制是用激动剂完成的)和其他可能用于所公开的方法的那些。几种抗OX40激动性单克隆抗体正在进行早期癌症临床试验,包括但不限于MEDI0562和MEDI6469(Medimmune)、MOXR0916(Genetech)和PF-04518600(Pfizer);抗ICOS激动性抗体JTX-2011(Jounce Therapeutics)也是如此。临床研究中的抗CD40激动性抗体包括dacetuzumab、CP-870,893(selicrelumab)和Chi Lob 7/4。抗siglec-15抗体也是已知的(参见例如US 8,575,531)。抗CD137激动性抗体包括但不限于urelumab和utomilumab。此外,CD122已在bempegaldesleukin(NKTR-214,一种用作CD122偏向激动剂的聚乙二醇化IL-2)的癌症临床试验中被靶向。B7H3基于免疫检查点抑制和作为肿瘤抗原而用enoblituzumab、^{131}I-omburtamab、^{177}Lu-DTPA-omburtamab、^{131}I-8H9、^{124}I-8H9、MCG018和DS-7300a等试剂靶向。这些可被称为免疫检查点抑制手段或抑制(或激活(激动),酌情))它们各自靶标的手段。

[0051] 化合物A疗法也可以在用其他类型的治疗性单克隆抗体治疗之后进行。在一些实施方式中,治疗性单克隆抗体阻断所谓的“别吃我”信号;这些包括识别ILT2(例如BND-22)、ILT4(例如MK-4830)、CD47(例如Hu5F9-G4)和SIRPα(例如KWAR23)的抗体。“别吃我”信号也可以用TTI-621等产品来阻断,TTI-621是SIRP蛋白和抗体Fc区的融合蛋白,它通过阻断SIRPα与CD47的结合而起到与抗CD47抗体类似的作用.

[0052] 在一些实施方式中，治疗性单克隆抗体识别癌抗原，例如但不限于Her2、CD133/prominin、TROP2、claudin 18.2(例如，claudiximab(IMAB362)或zolbetuximab)、CD73/NT5E(例如，MEDI9447、BMS986179、SRF373/NZV930、CPI-006/CPX-006、IPH5301或TJ004309；CD73/NT5E也被视为免疫检查点)、crypto-1或CEACAM5。在一些实施方式中，抗癌抗原抗体缀合至细胞毒剂。非限制性实例包括：SAR408701，一种抗体-药物缀合物(ADC)，将靶向CEACAM5的人源化抗体与强效细胞毒性美登木素衍生物DM4相结合；PF-06664178，一种靶向Trop-2并递送Aur0101(一种auristatin微管抑制剂)的抗体-药物缀合物；Sacituzumab govitecan(IMMU-132)，一种靶向Trop-2并递送SN-38的ADC；DS-1062a，一种靶向Trop-2并提供DXd的ADC，DXd是一种拓扑异构酶I抑制剂和exatecan的衍生物；和AC133-vcMMAF，一种鼠抗人CD133抗体(AC133)与一种有效的细胞毒性药物单甲基auristatin缀合。

[0053] 在一些实施方式中，治疗性单克隆抗体可用于M2巨噬细胞耗竭，例如抗CD206抗体。在一些实施方式中，抗CD206抗体缀合至毒素如白喉毒素。

[0054] 药学上可接受的盐包括盐酸盐、硫酸盐、乙酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、氯化物、马来酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、酒石酸盐和葡糖酸盐。化合物A盐的各种实施方式是包含这些盐的属、其任何子集或任何单独的种类。在一些实施方式中，单独的化合物A盐是氯化物、盐酸盐、硫酸盐、乙酸盐或磷酸盐。

[0055] 剂量

[0056] 化合物A的盐形式的剂量通常以mg/kg为单位表示，主要是为了方便。然而，这实际上是一种相当不准确的药物暴露估计方法。当治疗指数很大时(对于人类，TD50/ED50，耐受剂量与有效剂量之比，各占50％的人群)，药物暴露的变化可能无关紧要。当治疗指数较小时，需要更精确的剂量来获得有效性，同时避免不可接受的毒性。以mg/m^2为单位表示的药物剂量可以提供更高的精度，因为药物暴露与受试者的体表面积(BSA)的关系比与体重的关系更密切。为了在化合物A暴露中实现这种更高的精确度，化合物A剂量在本文中以mg/m^2为单位表示。在下面的实施例中，使用了BSA的Mosteller公式(BSA(m^2)＝√身高(cm)×体重(kg)/3600)，但是，存在其他公式，例如DuBois&DuBois公式(BSA(m^2)＝0.20247x身高(米)$^{0.725}$x体重(公斤)$^{0.425}$)。这些公式给出了足够相似的结果，因此任何差异都不是实质性的。

[0057] 在各种实施方式中，化合物A的剂量为0.10mg/m^2至1.2mg/m^2，或0.15mg/m^2至1.0mg/m^2(按硫酸盐的质量计为0.2-1.3mg/m^2)，每周静脉输注。在一些实施方式中，剂量不超过0.75、0.80、0.90或1.0mg/m^2。在一些实施方式中，剂量至少为0.15、0.30、0.45或0.60mg/m^2。在一些实施方式中，剂量在由这些值中的任何一对界定的范围内。在其他实施方式中，每周、每两周、每三周或每周和每三周之间的任何整数天的间隔施用化合物A。

[0058] 在一些实施方式中，当与PD-1阻断剂联合使用时，化合物A的剂量为0.5-0.9mg/m^2(或0.66-1.2mg/m^2的硫酸盐质量)时可实现疗效。

[0059] 平均BSA的估计值随调查的人群而变化。根据一份汇编，美国20-79岁男性的平均BSA为2.060m^2，同龄美国女性的平均BSA为1.830m^2。英国成人癌症患者的值分别为男性和女性1.91m^2和1.71m^2，大约减少7％。基于BSA估计的示例性剂量范围如表1所示。

[0060] 表1

[0061]

群体	平均 BSA	剂量范围 0.10 mg/m² 至 1.2 mg/m²
US 男性, 20-79	2.060 m²	0.206 - 2.472 mg
US 女性, 20-79	1.830 m²	0.183 - 2.196 mg
UK 男性成人癌症患者	1.91 m²	0.191 - 2.292 mg
UK 女性成人癌症患者	1.71 m²	0.171 - 2.052 mg

[0062] 在一些实施方式中，化合物A或其药学上可接受的盐通过静脉内输注给药，例如在100mL生理盐水中。为了获得适当的剂量，将适当体积的更浓缩的溶液添加到静脉内溶液中以提供个体患者所需的剂量。因此，制造的剂型可以是化合物A或其药学上可接受的盐的溶液，其浓度例如为0.5、1.0、1.5、2.0、2.5mg/ml，或在任何对所限定的范围内这些值。在一些实施方式中，溶液包含在装有1-2mL溶液的小瓶(或类似容器)中。

[0063] 在一些实施方式中，剂型包含化合物A硫酸盐。在一些实施方式中，剂型溶液中化合物A硫酸盐的浓度为1.0至2.5mg/mL。在一些实施方式中，剂型溶液中化合物A硫酸盐的浓度为1.31mg/ml(相当于1mg化合物A游离碱/mL)。在一些实施方式中，剂型包括含有1.5mL剂型溶液的2mL注射瓶。在一些实施方式中，剂型溶液进一步包含9.1mg/ml氯化钠、0.71mg/ml脱水柠檬酸钠、足够的脱水柠檬酸盐或柠檬酸以将pH调节至4.0和5.0之间(包括端值)，以及注射用水至体积.

[0064] 在建立施用时间表时，通常试图在血流或体内其他部位达到稳态浓度，或至少维持化合物A的游离碱形式的浓度高于某个最低水平。在本发明的实施方式中，化合物A每周施用一次，尽管事实上，即使在使用的最高剂量下，化合物A在24小时内也基本上从体内消除。已经发现，这足以获得所需的免疫治疗效果，同时避免将患者推入由于细胞因子释放综合征或其他不良事件引起的高级别毒性。

[0065] 在一些实施方式中，化合物A的剂量在治疗期间根据IP-10诱导水平进行调整。在一些实施方式中，如果IP-10的诱导倍数小于两倍、五倍、10倍、20倍、30倍或40倍，则增加化合物A的剂量。在一些实施方式中，化合物A的剂量调整为0.15mg/m^2。在一些实施方式中，化合物A的剂量调整为0.10mg/m^2或0.05mg/m^2。在涉及多于一次剂量调整的一些实施方式中，初始剂量调整为0.15mg/m^2，但随着接近所需的IP-10倍数诱导，剂量调整的大小减小，例如，至0.10mg/m^2或0.05mg/m^2。

[0066] 毒性和不良事件

[0067] 药物的功效和毒性之间的关系通常用治疗窗和治疗指数表示。治疗窗是从表现出可检测治疗效果的最低剂量到最大耐受剂量(MTD)(在不产生不可接受的毒性的情况下达到所需治疗效果的最高剂量)的剂量范围。最典型的治疗指数计算为基于动物研究的LD_{50}:ED_{50}和基于人类研究的TD_{50}:ED_{50}的比率(尽管这种计算也可以来自动物研究，有时称为保护指数)，其中LD_{50}、TD_{50}和ED_{50}分别是对50％受试人群的致死剂量、毒性剂量和有效剂量。

[0068] 在一些实施方式中，化合物A的剂量避免或降低毒性和相关不良事件的严重性或发生率。在这些实施方式的各个方面，毒性是可观察到的毒性、显著毒性、严重毒性或可接受的毒性或剂量限制性毒性(例如但不限于MTD)。可观察到的毒性是指虽然观察到变化，但

影响可忽略或轻微。显著毒性是指对患者的整体健康或生活质量产生负面影响。在某些情况下,可以通过其他正在进行的医疗干预来减轻或解决大量毒性。严重毒性是指该效应需要紧急医疗干预和/或剂量减少或治疗暂停。毒性的可接受性将受到所治疗的特定疾病及其严重程度和减轻医疗干预的可用性的影响。

[0069] 有时根据5分制对毒性和不良事件进行分级。1级或轻度毒性无症状或仅引起轻微症状;可能仅以临床或诊断观察为特征;并且未指示干预。2级或中度毒性可能会损害日常生活活动(例如准备饭菜、购物、理财、使用电话等),但仅适用于最小的、局部的或非侵入性的干预措施。3级毒性具有医学意义,但不会立即危及生命;需要住院或延长住院时间;与自我照顾相关的日常生活活动(如洗澡、穿衣和脱衣、自己进食、使用厕所、服药和不卧床不起)可能会受到损害。4级毒性会危及生命,需要紧急干预。5级毒性会导致与不良事件相关的死亡。因此,在各种实施方式中,与根据另一方案使用药物相比,在本文公开的方案或以指定剂量使用化合物A将与治疗相关的毒性等级降低至少一个等级。在其他实施方式中,通过以指定方案或以指定剂量使用化合物A,毒性被限制在2级或更低、1级或更低,或未观察到毒性。

[0070] 在一些实施方式中,如果观察到不可接受的毒性水平,则减少化合物A的剂量。在一些实施方式中,化合物A的剂量减少0.15mg/m^2。在一些实施方式中,化合物A剂量减少0.10mg/m^2或0.05mg/m^2。在一些实施方式中,增加输注时间以减轻不良反应。

[0071] 细胞因子诱导

[0072] 本文描述的化合物A单一疗法诱导几种细胞因子的表达,最显著的是促炎细胞因子IFN-γ和IP-10。如本文所用,诱导是指在开始化合物A单一疗法之前≥基线表达水平的2倍的表达增加。在备选实施方式中,诱导是指在开始化合物A单一疗法之前≥基线表达水平的5倍的表达增加。在一些实施方式中,倍数诱导基于IP-10AUC。在一些实施方式中,IP-10诱导基于Cmax。

[0073] 观察表明,更高水平的IP-10诱导与先前的免疫检查点抑制相关,特别是PD-1阻断疗法(使用抗PD-1或抗PD-L1)。更大的IP-10诱导也与先前的化疗有关,特别是破坏DNA的化疗。更大的IP-10诱导也与先前的靶向治疗有关。此外,较高的IP-10基线水平可能表明通过进一步的IP-10诱导对化合物A单一疗法产生响应的可能性较高。

[0074] 在一些实施方式中,在化合物A单一疗法期间监测细胞因子诱导。监测可包括测定血浆或血清的细胞因子水平,如IFN-γ和IP-10,或IFN-γ诱导基因产物,如CXCL10(IP-10)或CXCL11。监测可以包括对编码这些蛋白的全血RNA转录本进行量化。在第一次输注化合物A单一疗法之前建立基线读数,然后可以在特定时间点收集样品。(优选地,用于基线读数的样品在开始输注前1至6小时内获得,但之前24小时内的任何时间都是可接受的。)细胞因子诱导可以在以下时间点分析:化合物A的首次输注后,在治疗6周后,在第一次疗效评估扫描时,在疾病进展时,在临床响应时,在不良事件时,或按常规时间表,例如,每3或6周一次,从治疗开始或治疗开始后的第一次测量开始计算。根据细胞因子水平的变化,例如IP-10水平,然后可以改变下一次输注的化合物A剂量,以增加响应的可能性和/或降低严重不良事件的风险。

[0075] IP-10诱导对免疫应答的重要性以及IP-10诱导如何与癌症响应相关

[0076] 已知IP-10通过结合CXCR3发挥抗肿瘤免疫力,CXCR3在免疫细胞如单核细胞、CD4+

Th1 T细胞、效应CD8+T细胞、NK和树突细胞上表达。IP-10可被IFN-γ和I型干扰素两者诱导，并由CD4+T细胞、NK/NKT细胞、单核细胞、树突细胞、成纤维细胞、内皮细胞和上皮细胞产生。IP-10诱导触发CXCR3介导的Th1极化，进而促进细胞毒性T淋巴细胞、NK和巨噬细胞的成熟和激活及其向肿瘤微环境的迁移。IP-10诱导还可以激活$CXCR3^{+}CD4^{+}/CD8^{+}$T细胞以增强抗肿瘤免疫力。

[0077] 相反，与在癌细胞上表达的CXCR3结合的IP-10可以通过自分泌信号传导促进存活和转移。肿瘤微环境中增强的IP-10-CXCR3信号被认为是响应的负预测因子，而免疫细胞中的IP-10-CXCR3旁分泌信号轴引发抗肿瘤免疫反应。因此，血液中IP-10的诱导可能预示着抗肿瘤免疫的旁分泌信号；然而，必须评估肿瘤微环境中活化免疫细胞的迁移和CXCR3表达，以将IP-10诱导与抗肿瘤响应完全相关联。

[0078] 包括IP-10在内的IFN-γ介导的基因特征是癌症患者响应的充分研究的预测性生物标志物。IFN-γ/IP-10诱导与抗肿瘤免疫力增强相关，导致各种实体瘤的临床响应。有趣的是，这些研究涉及免疫调节剂，例如抗PD-(L)1mAb、抗CTLA-4mAb、IFN-α、poly-I:C和DNA疫苗以通过IFN-γ/IP-10诱导引发抗肿瘤免疫。此外，PD-1和CTLA-4阻断诱导巨噬细胞衍生的IP-10，这与抗肿瘤免疫响应相关。在基质细胞中或放化疗后诱导IP-10的其他情况下，倾向于Treg的募集以抑制免疫活动。因此，IFN-γ/IP-10诱导作为免疫激活型相对于抑制的作用可取决于可改变Treg和Th1介导的免疫细胞之间平衡的肿瘤和治疗类型(例如，免疫疗法相对于化学疗法)。

[0079] 治疗方法

[0080] 本文提供了治疗哺乳动物(例如人类)癌症的方法，包括通过静脉内输注将化合物A作为单一疗法施用。剂量以mg/m^2为单位指定，以便更精确地控制患者对化合物A的暴露。如上所述，剂量可以在0.10mg/m^2至1.2mg/m^2的范围内。该药物量通常输注超过20-90分钟，例如30分钟或60分钟或由这些值中的一对限制的任何范围。化合物A将在3至6周的时间内通过输注1-6次施用，施用频率不超过每周一次。将这样的治疗单位称为“周期”可以很方便，但是，没有与一个周期的结束或下一个周期的开始相关联的必要的事件。事实上，治疗可以而且通常会根据周期的时间表不间断地继续进行，直到1)疾病(癌症)进展并且药物由于未达到预期效果而停止，2)患者具有毒性并且需要停止治疗，3)患者和/或治疗医生确定另一种治疗对患者更好，或4)所有疾病(癌症)已经消失并且患者和/或治疗医生决定停止治疗。在某些情况下，根据无效或毒性调整剂量而不是停止治疗可能是适当的，如上所述。

[0081] 在先治疗后的化合物A单一疗法可以在最后一次施用在先治疗后的任何时间开始，并决定采用新的治疗方法。在一些实施方式中，化合物A治疗在休息期之后开始，以允许体内先前治疗药物的量变得显著减少或消除，从手术中恢复的休息期，或消除先前治疗产生的任何不良事件的休息期。在各种实施方式中，在先疗法的最后一次施用与开始化合物A单一疗法之间的间隔为至少2、3或4周或一个月。在一些实施方式中，直到先前疗法的毒性降低至1级或更低，或降低至基线，才开始化合物A单一疗法。在一些实施方式中，在先疗法对器官造成永久性损伤并且化合物A单一疗法直到建立针对受损器官的受损或丧失功能的缓解疗法才开始。例如，甲状腺或脑下垂体可能受损，需要进行激素替代疗法。在这些实施方式的一方面，先前疗法是免疫疗法，例如免疫检查点抑制疗法。在这些实施方式的另一方面，先前疗法是化学疗法，例如细胞毒性或DNA损伤化学疗法。

[0082] 观察结果表明,先前的治疗可能会使对化合物A单一疗法的反应产生偏差。例如,先前的PD-1阻断免疫检查点抑制与更大的IP-10诱导和更好的临床反应相关。因此,在一些实施方式中,化合物A单一疗法用于治疗摆脱免疫检查点抑制疗法的患者(例如,由于进行性疾病或不可接受的毒性)。在这些实施方式的一方面,患者还接受过化学疗法的先前治疗,例如细胞毒性或DNA损伤化学疗法。在这些实施方式的一些中,化合物A单一疗法在先前疗法的最后一次剂量的12周内或24周内(或3个月内或6个月内)开始,或在先前免疫检查点抑制治疗的最后一剂的12周内或24周内(或3个月内或6个月内)。在一些实施方式中,先前的免疫检查点抑制疗法是抗PD-1疗法、抗PD-L1疗法或其中之一。在一些实施方式中,先前的免疫检查点抑制疗法是抗CTLA-4疗法。在更进一步的实施方式中,先前的免疫检查点抑制疗法是抗LAG-3、抗Siglec-15、抗TIGIT或抗TIM-3。在进一步的实施方式中,先前的免疫检查点抑制疗法可以是抗B7H3、抗CD137、抗OX40、抗CD40、抗CD122、抗ICOS或抗CD73/NT5E。

[0083] 在其他实施方式中,免疫检查点抑制疗法和化合物A治疗作为序贯治疗进行,其中在化合物A治疗开始之前施用至少1-3个剂量的免疫检查点抑制剂。在一些实施方式中,免疫检查点抑制疗法在开始用化合物A治疗之前中断。在其他实施方式中,免疫检查点抑制剂的施用与化合物A治疗同时继续。在这些实施方式的方面,免疫检查点抑制剂根据其通常的时间表施用。

[0084] 在不同的实施方式中,开始化合物A单一疗法或序贯疗法的窗口由上述任何关于最早施用和应该开始的时期的教导定义。

[0085] 可以在治疗过程中监测治疗的有效性。监测可以通过对肿瘤成像来完成,例如通过简单的X射线、CAT或CT扫描、PET扫描或MRI。在一些实施方式中,这些扫描技术可以被称为成像手段,并且进行这样的扫描可以被称为成像步骤。

[0086] 癌症治疗的有效性通常根据“响应”来衡量。监测响应的技术可以类似于用于诊断癌症的测试,例如但不限于:

[0087] • 可以通过身体检查从外部摸到和测量涉及一些淋巴结的肿块或肿瘤。

[0088] • 一些内部癌症肿瘤会出现在X光、CT扫描、PET扫描、CT/PET扫描或MRI上,并且可以用尺子测量。

[0089] • 可以进行血液检查,包括那些测量器官功能的检查。

[0090] • 可以对某些癌症进行肿瘤标志物测试。

[0091] 无论使用何种测试,无论是血液测试、细胞计数还是肿瘤标志物测试,都以特定的时间间隔重复进行,以便可以将结果与相同类型的早期测试进行比较。

[0092] 以几种方式定义对癌症治疗的响应:

[0093] • 完全缓解——所有的癌症或肿瘤都消失了;没有疾病的证据。肿瘤标志物(如果适用)的表达水平可能在正常范围内。

[0094] • 部分缓解——癌症缩小了一定百分比,但疾病仍然存在。肿瘤标志物(如果适用)的水平可能已经下降(或升高,根据肿瘤标志物,作为肿瘤负荷降低的指示),但疾病的证据仍然存在。

[0095] • 病情稳定——癌症既没有增长也没有缩小;疾病的数量没有改变。肿瘤标志物(如果适用)没有显著变化。

[0096] • 疾病进展——癌症已经发展;现在有比治疗前更多的疾病。肿瘤标志物测试(如

果适用)表明肿瘤标志物已经升高。

[0097] 癌症治疗功效的其他量度包括总生存期(即任何原因导致死亡的时间,从诊断或开始被评估的治疗开始测量)、无癌生存期(即完全响应后癌症仍然检测不到的持续时间)和无进展生存期(即检测不到恢复的肿瘤生长的疾病稳定、部分响应或完全响应后的时间长度)。

[0098] 有两种标准方法用于评估关于肿瘤大小(肿瘤负荷)的实体癌治疗响应,WHO和RECIST标准。这些方法测量实体瘤以将当前肿瘤与过去的测量结果进行比较,或者将变化与未来的测量结果进行比较,从而改变治疗方案。在WHO方法中,测量实体瘤的长轴和短轴,然后计算这两个测量值的乘积;如果存在多个实体瘤,则计算所有乘积之和。在RECIST方法中,仅测量长轴。如果存在多个实体瘤,则计算所有长轴测量值的总和。然而,对于淋巴结,测量的是短轴而不是长轴。

[0099] 已经观察到基于血浆中游离碱浓度的化合物A的临床益处和特定药代动力学特征之间的有益关联。化合物A游离碱血浆中的Cmax 8.3ng/mL和/或化合物A游离碱血浆中的曲线下面积(AUC)3.4ng/mL*Day与化合物A单一疗法的临床获益的更大可能性相关。因此,一些实施方式是治疗癌症的方法,包括向患者施用治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐以在所述患者中提供血浆浓度分布,包括:化合物A游离碱的最大血浆浓度(Cmax)>8.3ng/mL,化合物A游离碱的AUC>3.4ng/mL*天,或两者。在一些实施方式中,在进一步的实施方式中,与用未达到血浆浓度分布的化合物A治疗相比,临床益处的可能性增加。在其他实施方式中,获得的Cmax分布>5、>6、>7、>8、>9、>10、>11或>12ng/mL。在其他实施方式中,获得的AUC分布是>1、>2、>3、>4或>5ng/mL*天。

[0100] 化合物A游离碱血浆中的Cmax 7.6ng/mL和/或化合物A游离碱血浆中的AUC 2.2ng/mL*天与从化合物A和抗PD1抗体A的联合治疗中获得临床益处的更大可能性相关联。因此,一些实施方式是治疗癌症的方法,包括向患者施用治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐和抗PD-1抗体,以在所述患者中提供血浆浓度分布,包括:化合物A游离碱的最大血浆浓度(Cmax)为_7.6ng/mL,化合物A游离碱的曲线下面积(AUC)为_2.2ng/mL*天,或两者。在进一步的实施方式中,与用未达到血浆浓度分布的化合物A治疗相比,临床益处的可能性增加。在其他实施方式中,获得的Cmax分布>5、>6、>7、>8、>9或>10ng/mL。在其他实施方式中,获得的AUC分布是>1、>2、>3、>4或>5ng/mL*天。

[0101] 化合物A游离碱血浆中的Cmax 10.5ng/mL和/或化合物A游离碱血浆中的AUC 2.1ng/mL*天与从与化合物A和抗PD-L1抗体的联合治疗中获得临床益处的更大可能性相关联。因此,一些实施方式是治疗癌症的方法,包括向患者施用治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐和抗PD-L1抗体以在所述患者中提供血浆浓度分布,包括:化合物A游离碱的最大血浆浓度(Cmax)_10.5ng/mL,化合物A游离碱的曲线下面积(AUC)_2.1ng/mL*天,或两者。在进一步的实施方式中,与用未达到血浆浓度分布的化合物A治疗相比,临床益处的可能性增加。在其他实施方式中,获得的Cmax曲线>5、>6、>7、>8、>9、>10、>11或>12ng/mL。在其他实施方式中,获得的AUC曲线是>1、>2、>3、>4或>5ng/mL*天。

[0102] 在特定的实施方式中,“临床益处”是指根据RECIST版本1.1的完全响应、部分响应或疾病稳定>18周。

[0103] 术语“治疗(treating/treatment)”广泛地包括任何种类的治疗活动,包括对人或

其他动物的疾病或其方面的诊断、缓解或预防，或以其他方式影响人或其他动物的身体结构或任何功能的任何活动。治疗活动包括向病人施用本文所述的药物、剂型和药物组合物，特别是根据本文所披露的各种治疗方法，无论是由医护人员、病人本人还是任何其他人施用。治疗活动包括医护人员如医生、医生助理、执业护士等的命令、指示和建议，然后由任何其他人包括其他医护人员或患者本人采取行动。在一些实施方式中，治疗活动的命令、指示和建议方面还可以包括鼓励、诱导或强制选择某种特定的药物或其组合来治疗某种疾病--并且实际使用该药物—通过批准该药物的保险范围，拒绝覆盖替代药物，将该药物列入或从药物处方中排除替代药物，或为使用该药物提供经济激励，如保险公司或药房福利管理公司可能做的那样，等等。在一些实施方式中，治疗活动还可以包括鼓励、诱导或强制选择某种特定的药物来治疗某种疾病--并且实际使用该药物--通过医院、诊所、健康维护组织、医疗机构或医生团体等可能制定的政策或实践标准。所有这些命令、指示和建议都应被看作是以遵守指示为条件获得治疗的好处。在某些情况下，病人也会因为遵守这些命令、指示和建议而获得经济利益。在某些情况下，医疗保健专业人员也会因为遵守这些命令、指示和建议而获得经济利益。

[0104] 可由所公开的方法治疗的癌症的非限制性实例可包括但不限于急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病、肾上腺皮质癌、与艾滋病有关的淋巴瘤、与艾滋病有关的恶性肿瘤、肛门癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干胶质瘤、脑肿瘤(例如。星形细胞瘤、小脑星形细胞瘤;大脑星形细胞瘤/恶性胶质瘤、上皮瘤脑瘤、上皮层原始脑瘤、神经外胚层肿瘤、视觉通路和下丘脑胶质瘤等)、乳腺癌、支气管腺瘤/类癌、类肿瘤、癌(肾上腺皮质、胃肠道、胰岛细胞、皮肤、未知原发性等);宫颈癌、儿童癌症、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓增生性疾病、腱鞘透明细胞肉瘤、结肠癌、大肠癌。皮肤T细胞淋巴瘤、子宫内膜癌、上皮瘤、上皮癌、食道癌、尤因家族肿瘤、颅外生殖细胞瘤、对角线外生殖细胞瘤、肝外胆管癌、眼癌、眼内黑色素瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠类癌、卵巢生殖细胞瘤、妊娠滋养细胞瘤、毛细胞白血病、头颈癌、肝细胞癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、胰岛细胞癌(内分泌胰腺)、卡波西氏肉瘤、肾癌,喉癌,唇和口腔癌、原发性肝癌、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、原发性中枢神经系统淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、瓦尔登斯特罗姆巨球蛋白血症、恶性间皮瘤、恶性胸腺瘤、髓母细胞瘤、黑色素瘤、默克尔细胞癌、原发性转移性鳞颈癌、多发性内分泌肿瘤综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞肿瘤、蕈样变、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、鼻腔和副鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、口腔癌、口咽癌、卵巢上皮癌、卵巢低恶性潜能肿瘤、胰腺癌、甲状旁腺癌、嗜铬细胞瘤、阴茎癌、松果体和脑膜上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、胸膜肺母细胞瘤、前列腺癌、直肠癌、肾癌、过渡细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤(如尤文氏家族肿瘤、卡波西氏肉瘤、骨肉瘤/骨、软组织的恶性纤维组织细胞瘤等)、塞扎里综合征、皮肤癌、小肠癌、睾丸癌、胸腺瘤、甲状腺癌、滋养细胞肿瘤、阴道癌、外阴癌或威尔姆斯肿瘤。一些实施方式是方法或治疗实体瘤。一些实施方式是治疗癌,或肉瘤,或血液学恶性肿瘤的方法。

[0105] 本文公开的每种治疗方法可表示为相应组合物，其用于治疗癌症;组合物在治疗癌症的用途;或组合物用于制备治疗癌症的药物的用途，等。

[0106] 制剂

[0107] 包含化合物A的药物组合物可以选择性地包括但不限于其他药学上可接受的成分

(或药用成分),包括但不限于缓冲剂、防腐剂、补液调节剂、盐、抗氧化剂、渗透压调节剂、生理物质、药学物质、膨松剂、乳化剂、润湿剂、甜味剂或调味剂等。各种缓冲剂和调节pH值的手段可用于制备本文所公开的药物组合物,条件是所产生的制剂是药学上可接受的。这种缓冲剂包括但不限于醋酸缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、柠檬酸缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、中性缓冲盐水和磷酸盐缓冲盐水。可以理解的是,可以根据需要使用酸或碱来调整组合物的pH值。药学上可接受的抗氧化剂包括但不限于焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、乙酰半胱氨酸、丁基羟基茴香醚和丁基羟基甲苯。有用的防腐剂包括但不限于苯扎氯铵、氯丁醇、硫柳汞、醋酸苯汞、硝酸苯汞、稳定的氧氯成分,如亚氯酸钠和螯合剂,如DTPA或DTPA-双酰胺、DTPA钙和CaNaDTPA-双酰胺。在药物组合物中有用的补液调节剂包括但不限于盐类,例如,氯化钠、氯化钾、甘露醇或甘油以及其他药学上可接受的补液调节剂。

[0108] 适合输注的液体制剂可包括生理上可接受的无菌水溶液或非水溶液、分散液、悬浮液或乳剂以及用于重组为无菌可输液或分散液的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或载体的例子包括但不限于水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇(PEG)、甘油等)、其合适的混合物、植物油(如橄榄油)、聚合物、脂质体、纳米颗粒、纳米细胞制剂、钉状物、铝凝胶、相关的蛋白质或多肽,如白蛋白,以及可注射的有机酯,如油酸乙酯。例如,可以通过使用诸如卵磷脂的包衣、在分散体的情况下通过维持所需的颗粒大小以及使用表面活性剂来保持适当的流动性。

[0109] 化合物A的药物组合物可以选择性地包括药学上可接受的载体,该载体有助于将活性化合物加工成药学上可接受的组合物。这样的载体一般与活性化合物混合或允许稀释或包围活性化合物。可以使用各种药学上可接受的载体中的任何一种,包括但不限于水介质,例如水、生理盐水、甘氨酸、透明质酸等;溶剂;分散介质;聚合物、脂质体、纳米颗粒、纳米细胞制剂、钉状物、铝凝胶;相关蛋白或多肽,例如白蛋白;抗菌剂和抗真菌剂;等渗剂和吸收延迟剂;或任何其它非活性成分。

[0110] 在一些实施方式中,将基于患者BSA的适当剂量的化合物A稀释到100ml正常盐水中用于输液。

[0111] 在一些实施方式中,化合物A注射液是含有化合物A和非活性成分氯化钠和柠檬酸钠的无菌、不含防腐剂、无色的溶液,用于静脉注射使用。主要包装由一个2ml的玻璃瓶组成,内含1.5ml的化合物A注射液。化合物A游离碱的浓度可以是1.0mg/ml(尽管该溶液可以通过溶解药学上可接受的盐,如硫酸盐来制成),小瓶中加入100mL正常生理盐水的药物溶液的体积是根据小瓶中的1.0mg/mL和注射剂的质量或BSA计算的。可以在药房手册或处方信息(包装插页)中提供关于定量溶液制备和输液要求的指示。

[0112] 在一些实施方式中,化合物A注射液小瓶仅用于单次使用,可以用2ml透明小瓶供应。小瓶用一个13mm的橡胶塞盖住,用一个13mm的塑料铝密封圈密封。可以用带塑料翻盖的铝封来固定封口。小瓶可以装在小纸板箱中运输,其中包含多个小瓶,例如每个小瓶有六个。小瓶要在室温(15℃-25℃)下存放,并在安全、温控、限制进入的地方避光。最终的化合物A硫酸盐浓度可以是约1.3mg/ml,这相当于约1.0mg/ml的游离碱。

[0113] 实施例

[0114] 提供以下非限制性实施例仅用于说明目的,以便于更完整地理解现在设想的代表性实施方式。这些实施例不应被解释为限制本说明书中描述的任何实施方式。

[0115] 实施例1

[0116] 化合物A的药代动力学和安全性

[0117] 化合物A硫酸盐作为单一药剂在患有经组织学证实的、不可切除或转移性实体瘤且已复发或标准疗法难治的受试者中或没有批准疗法的受试者的多中心、开放标签、剂量递增/剂量扩展第1期研究正在进行中。以静脉内输注的方式向受试者施用在100ml生理盐水中的化合物A盐。一个治疗周期为21天，在第1、8和15天进行3次每周输注。

[0118] 目前正在进行的1期剂量递增试验已经招募了36名受试者，用至少一个剂量的化合物A盐作为单一疗法进行治疗。受试者人群总结(表2)显示了人口统计数据和筛选时记录的先前治疗线(一个治疗线由≥1个单一试剂的完整周期、由多种药物组合组成的方案或各种方案的计划序贯治疗组成)。登记的受试者有15种实体瘤类型，最常见的是NSCLC、子宫内膜癌/肉瘤和卵巢癌。

[0119] 表2:基线时接受治疗的受试者人群总结

[0120]

	人群 (N=36)
人口统计数据	
年龄 (岁数), 中值[范围]	66 [33– 88]
女性, n (%)	24 (66.7)
男性, n (%)	12 (33.3)
先前治疗线	
中值 [范围]	4 [0-13]

[0121] 化合物A的剂量最初以mg/kg为单位指定，但被证明是有问题的。采用基于体表面积(BSA)的剂量(mg/m^2)来考虑体重和药物暴露的受试者间差异。使用Mosteller公式:BSA＝√身高(cm)×体重(kg)/3600。静脉内施用五个递增剂量(0.30mg/m^2、0.45mg/m^2、0.60mg/m^2、0.75mg/m^2和0.90mg/m^2)，观察到化合物A游离碱暴露呈剂量依赖性增加，半衰期为大约4小时(图1)。对于所有剂量，化合物A在输注后约24小时有效地从血流中清除，并且从第1周期的第1天到第8天没有观察到药物蓄积的迹象。

[0122] 在该试验中没有明显的剂量依赖性毒性增加。化合物A单一疗法总体耐受性良好，没有4级或5级不良事件(AE)，36名受试者中有11名(31％)没有经历任何药物相关的AE。最常见的药物相关AE与免疫激活有关。

[0123] 未观察到患者中IP-10诱导的倍数与安全性特征相关，因为总体安全性特征在具有大量IP-10诱导的受试者与具有最小IP-10诱导的受试者之间是相当的(表3)。然而，已经证明IP-10诱导与接受化合物A单一疗法的患者的临床益处相关。

[0124] 表3:有或没有IP-10诱导的受试者的安全性特征

[0125]

	IP-10 诱导, >5-倍增加 (n=17)	无 IP-10 诱导, <5-倍增加 (n=19)
无 AE	4 (24%)	7 (37%)
1 级 AE	4 (24%)	6 (32%)
2 级 AE	7 (41%)	5 (26%)
3 级 AE	2 (12%)	1 (5%)

[0126] IP-10诱导(>5倍增加)更有可能在先前接受过抗PD-(L)1mAb和/或化疗治疗的受试者中发生(表3);然而,这种免疫激活有利于先前接受过抗PD-(L)1mAb治疗的受试者的临床响应。

[0127] 实施例2

[0128] 细胞因子生物标志物检测

[0129] 对于用至少一个剂量的化合物A盐单一疗法治疗的每个受试者,在第1周期第1天、第1周期第8天和第3周期第1天给药前和输注后0.5、1、2、4、6、8、12和24小时(仅在第3周期第1天的给药前和输注后1小时和4小时)收集血液样本。化合物A的药效学分析包括细胞因子定量和全血RNA转录谱分析。

[0130] 对收集的血浆样品进行量化,以确定涉及炎症反应、免疫系统调节和其他生物过程的细胞因子生物标志物。Frontage Laboratories,Inc.利用预先涂有IL-5、IL-17A、IFN-γ、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、TNF-α、IFN-α、IFN-β和IP-10捕获抗体的Meso Scale Discovery(MSD)V-PLEX和U-PLEX板进行细胞因子定量的测定。将血浆样品直接添加到板中,使样品中的分析物与捕获抗体结合。然后添加电化学发光标记(MSD SOLFO-TAG™)缀合的检测抗体,以通过MSD读板器显示板。测量发光强度以量化每个样品中捕获的分析物(或细胞因子水平)的量。

[0131] 通过高重分析的NanoString nCounter平台对从全血样本中提取的RNA进行分析,该平台被设计用于使用预先设计的人类泛癌症免疫基因分析组来量化基因表达。对不同时间点进行患者内比较。基于细胞因子定量的数据分析所选基因的相对转录水平。

[0132] 受试者样品的处理和实验室分析按照良好临床规范(GCP)和良好实验室规范(GLP)进行。

[0133] 细胞因子量化的数据分析表明,化合物A单一疗法显著增加了血液IP-10水平(图2A)和IFN-γ(数据未显示)。对测试的最高化合物A剂量水平(0.75mg/m^2剂量水平4)的响应观察到最强烈的细胞因子诱导。IFN-γ和IP-10水平的增加强烈表明化合物A上调了干扰素诱导的基因标记,这是一种众所周知的抗肿瘤免疫标志物。化合物A诱导IP-10和IFN-γ表达,以及干扰素诱导基因转录物的增加,与临床响应相关(参见实施例4)。

[0134] 实施例3

[0135] 响应于化合物A盐剂量的细胞因子药效学

[0136] 为了评估静脉内施用化合物A盐对细胞因子产生的影响,根据制造商的说明使用市售的MSD V-plex测定(Meso Scale Discoveries)对IFN-α、IFN-β、IFN-γ、IL-2、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-17、干扰素诱导蛋白10(IP-10)和TNF-α的血浆水平进行定量。在第1周期、第3周期和第6周期收集血浆样品。在定量的细胞因子中,IP-10、IFN-γ、IL-6、

IL-8、IL-10和TNF-α具有可检测的水平。将峰值细胞因子水平归一化为每个受试者的第1周期第1天基线，并基于化合物A剂量水平进行比较(表4)。选择来自第1周期第1天或第8天的更高峰值细胞因子水平用于分析以包括所有受试者。IP-10和IFN-γ存在剂量依赖性增加，表明化合物A的免疫激活。每个剂量水平的峰值细胞因子水平/基线的中值和范围显示在表4中。细胞因子诱导也与化合物A的峰值血浆浓度相关(图3)。

[0137] 表4:剂量水平和细胞因子水平之间的关系(相对于基线水平的中值峰值水平)

[0138]

细胞因子	剂量水平 1 0.30 mg/m^2	剂量水平 2 0.45 mg/m^2	剂量水平 3 0.60 mg/m^2	剂量水平 4 0.75 mg/m^2
IP-10	1.99	5.67	6.58	13.47
IFN-γ	2.04	2.96	3.97	5.23

[0139] 很明显，IP-10和IFN-γ诱导在较高的化合物A盐剂量下最强(表4)，并且这种IP-10和IFN-γ诱导具有统计学显著性(分别为p＝0.002和p＝0.013)。在全血RNA中也观察到IP-10转录物的剂量依赖性增加(数据未显示)。此外，即使在AUEC水平中显示IP-10相对于基线的变化(图2A)，也观察到IP-10诱导的剂量依赖性增加。IP-10的化合物A剂量依赖性增加在0.75mg/m^{2}时具有最高的IP-10诱导(D4;剂量水平4)，如图2B所示，这具有统计学意义。

[0140] 中值IP-10/IFN-γ变化在部分响应和长期稳定疾病(SD)受试者中较高(数据未显示)，表明IP-10和IFN-γ诱导与对化合物A的临床响应相关。这通过Nanostring分析由RNA转录谱分析得到证实，显示响应者(部分应答和稳定疾病>18周)中CXCL10、CXCL11和吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO1)的IFN诱导基因转录水平增加(数据未示)。响应所需的免疫激活窗口可以通过IP-10诱导5到40倍的增加来定义，这在PR(2个中的2个)和延长的SD受试者(7个中的6个)中看到。窗口外诱导IP-10增加超过100倍可能需要减少剂量，以最大限度地减少细胞因子释放综合征等毒性风险。

[0141] 实施例4

[0142] 化合物A盐单一疗法的功效

[0143] 根据irRECIST，实现了63％的疾病控制率(2部分响应[PR]+18疾病稳定[SD])。7名受试者(22％)具有延长的疾病控制(研究持续时间>18周)，其中一名受试者接受化合物A盐单一疗法治疗的最长研究持续时间为68周。有12名受试者的最佳响应为疾病进展(PD，38％)。两个部分响应受试者都接受了更高剂量的化合物A盐，剂量为0.75mg/m^2。

[0144] 实施例5

[0145] 化合物A盐药代动力学、药效学、IP-10诱导的标志物和临床疗效的相关性

[0146] 进行分析以研究化合物A的游离碱形式的药代动力学参数及其与自基线起的血浆IP-10的诱导水平的关系以及与临床响应的相关性。响应定义为最佳总体响应——免疫相关部分响应(irPR)、研究持续时间超过或低于18周的免疫相关稳定疾病(irSD)以及未确认的免疫相关进行性疾病(uirPD)。临床获益定义为部分缓解(irPR)或irSD>18周。32名可评估疗效的患者的IP-10细胞因子诱导水平在第1周期的剂量方面进行了分析。由于个体患者的ADME(吸收、分布、代谢和排泄)的患者间差异，接受相同剂量的患者可能具有非常不同的化合物A(以游离碱测量)AUC或Cmax值，这反过来会产生非常不同的下游药效学效应，例如IP-10诱导。例如，服用剂量水平2且代谢较慢的患者A可能比服用剂量水平3的患者B具有更

高的AUC和/或Cmax，因此患者A可能产生相更高水平的自基线起的IP-10诱导。最后，根据药代动力学(AUC或Cmax)或药效学(例如IP-10诱导)因素调整化合物A的剂量可能是合适的。

[0147] 如图4所示，IP-10诱导水平表示为从基线开始的诱导，根据化合物A的AUC分为两组，分别有16名患者在低AUC组(AUC低于2.09ng/mL*天)和16名患者在高AUC组(AUC高于2.09ng/mL*天)组。IP-10诱导水平的平均值在低AUC组中为3.68倍，但在高AUC组中为27.2倍，表明诱导IP-10需要至少AUC 2.09ng/ng/mL*天，这反过来又会给患者带来临床益处，并且这种差异具有统计学意义，$p<0.05$。实际上，基于最佳响应，低AUC组(irSD>18周)中只有两名患者获得了临床获益，而高AUC组中有7名患者(2名irPR，5名irSD>18周)。这清楚地表明，高AUC组中的患者明显更有可能获得临床益处。

[0148] 如图5所示，IP-10的诱导水平表示为从基线开始的诱导，并根据化合物A的Cmax分为两组，分别有16名患者在低Cmax组(Cmax低于9.4ng/mL)和16名患者在高AUC组(Cmax高于9.4ng/mL)。IP-10诱导水平的平均值对于低Cmax组是5.09倍，但对于高Cmax组是31.9倍，表明至少需要9.4ng/mL的Cmax才能诱导足够的IP-10，转而导致患者的临床获益，并且这种差异具有统计学显著性，$p<0.05$。实际上，基于最佳响应，低Cmax组(irSD>18周)中只有两名患者获得了临床获益，而高Cmax组中有7名患者(2名irPR，和5名irSD>18周)。这清楚地表明，高AUC组中的患者明显更有可能获得临床益处。

[0149] 较高的IP-10诱导和疗效之间存在相关性，比IFN-γ更相关。对于具有临床获益的受试者(irPR+irSD>18周)，相对于基线的中位IP-10诱导(C1D1和C1D8之间的峰值浓度)为13.5倍，与之相比，irSD<18周的受试者和uirPD的受试者分别为4.0倍和3.4倍。同样，对于具有临床获益(irPR+irSD>18周)的受试者，相对于基线的中位IFN-γ诱导是7.5倍，而irSD<18周和uirPD的受试者分别为3.0倍和2.5倍。很明显，更高的剂量水平会产生更大的IP-10或IFN-γ诱导，这反过来又与更好的临床疗效相关。

[0150] 实施例6

[0151] 化合物A硫酸盐注射液

[0152] 制造剂型以在2mL注射瓶中提供浓度为1.31mg/ml(1mg游离碱/mL)的1.5mL化合物A硫酸盐溶液。制作溶液的主配方是(每1毫升)：

[0153] • 化合物A硫酸盐 1.31mg

[0154] • 氯化钠 9.1mg

[0155] • 柠檬酸钠二水合物 0.71mg

[0156] • 柠檬酸盐脱水物或柠檬酸调节pH值至4.0-5.0

[0157] • 注射用水调整体积至1mL

[0158] 化合物A硫酸盐为$C_{17}H_{22}N_4O_2 \cdot H_2SO_4$，分子量412.46。在生产过程中确认了晶型(晶型A，如WO2018232725中所鉴定，其通过引用并入本文)。

[0159] 施用时，从注射瓶中取出适当的体积并注入静脉内溶液容器(例如，100mL生理盐水)，将其静脉内注入患者体内。例如，对于接受剂量为0.75mg/m^2的化合物A游离碱(即1.35mg)的BSA为1.80的患者，将从注射瓶中取出1.35mL体积的化合物A硫酸盐溶液注射瓶，并注入静脉溶液容器。

[0160] 实施例7

[0161] 化合物A单一疗法或联合抗PD-1或抗PD-L1治疗与临床疗效的相关性

[0162] 已经在患有晚期实体瘤的受试者中评估了化合物A的单一疗法以及与抗PD-1mAb(pembrolizumab)或抗PD-L1 mAb(atezolizumab)的组合。进行了一项分析,以研究当以单一疗法或与抗PD-1mAb或抗PD-L1 mAb联合施用时,化合物A的游离碱形式的临床益处和药代动力学参数之间的相关性。根据实体瘤反应评估标准(RECIST)1.1版,临床获益定义为影像学完全响应、部分响应或稳定疾病>18周。

[0163] 如图6A所示,化合物A在32名晚期实体癌患者的单一疗法中进行了评估。根据化合物A的AUC将患者分为两组,18名患者在低AUC组(AUC低于3.42ng/mL*天),14名患者在高AUC组(AUC高于3.42ng/mL*天)。与高AUC组50%的患者相比,在低AUC组中有11%的患者观察到治疗的临床获益,这表明最低AUC3.42ng/mL*Day更有可能在患者中产生临床获益。根据化合物A的Cmax将相同患者的Cmax评估分为两组,17名患者在低Cmax组(Cmax低于8.38ng/mL),15名患者在高Cmax组(Cmax高于8.38ng/mL)。在低Cmax组中有12%的患者观察到治疗的临床获益,而在高Cmax组中有47%的患者观察到该治疗的临床获益,表明最低Cmax 8.38ng/mL更有可能在患者中产生临床获益。

[0164] 如图6B所示,在26名晚期实体癌患者中评估了化合物A与pembrolizumab的组合。根据化合物A的AUC将患者分为两组,11名患者在低AUC组(AUC低于2.19ng/mL*天),15名患者在高AUC组(AUC高于2.19ng/mL*天)。与高AUC组47%的患者相比,低AUC组中27%的患者观察到治疗的临床获益,表明最低AUC2.19ng/mL*天更有可能对患者产生临床获益。根据化合物A的Cmax,相同患者的Cmax评估分为两组,10名患者在低Cmax组(Cmax低于7.65ng/mL),16名患者在高Cmax组(Cmax高于7.65ng/mL)。在低Cmax组中有30%的患者观察到治疗的临床获益,而在高Cmax组中有44%的患者观察到该治疗的临床获益,表明最低Cmax 7.65ng/mL更有可能在患者中产生临床获益。

[0165] 如图6C所示,在25名患有晚期实体癌的患者中评估了化合物A与atezolizumab的组合。根据化合物A的AUC将患者分为两组,15名患者在低AUC组(AUC低于2.14ng/mL*天),10名患者在高AUC组(AUC高于2.14ng/mL*天)。与高AUC组中50%的患者相比,低AUC组中20%的患者观察到治疗的临床获益,表明最低AUC 2.14ng/mL*天更有可能在患者中产生临床获益。根据化合物A的Cmax,相同患者的Cmax评估分为两组,15名患者在低Cmax组(Cmax低于10.5ng/mL),10名患者在高Cmax组(Cmax高于10.5ng/mL)。在低Cmax组中有27%的患者观察到治疗的临床获益,而在高Cmax组中有40%的患者观察到该治疗的临床获益,表明最低Cmax 10.5ng/mL更有可能在患者中产生临床获益。

[0166] 最后,应当理解,尽管本说明书的方面通过参考特定实施的方式来强调,但是本领域技术人员将容易理解,这些公开的实施方式仅是本文公开的主题的原理的说明。因此,应当理解,所公开的主题决不限于本文所述的特定方法、方案和/或试剂等。因此,在不脱离本说明书的精神的情况下,可以根据本文的教导对所公开的主题进行各种修改或改变或替代配置。最后,本文使用的术语仅用于描述特定实施方式的目的,并不旨在限制本发明的范围,本发明的范围仅由权利要求限定。因此,本发明不限于如所示出和描述的那样。

[0167] 本文描述了本发明的某些实施方式,包括发明人已知的用于实施本发明的最佳模式。当然,在阅读前述描述后,对这些描述的实施方式的变化对于本领域的普通技术人员将变得显而易见。发明人期望熟练的技术人员适当地采用这样的变化,并且发明人打算以不同于本文具体描述的方式实施本发明。因此,本发明包括适用法律允许的所附权利要求中

所列主题的所有修改和等同方案。此外，除非本文另有说明或与上下文明显矛盾，否则本发明涵盖上述实施方式的所有可能变体的任何组合。

[0168] 本发明的备选实施方式、要素或步骤的分组不应被解释为限制。每个组成员可以单独或与本文公开的其他组成员的任何组合提及和要求保护。预计出于方便和/或可专利性的原因，一个组的一个或多个成员可以被包括在一个组中或从组中删除。当出现任何此类包含或删除时，说明书被视为包含修改后的组，从而满足所附权利要求中使用的所有马库什组的书面描述。

[0169] 除非另有说明，否则在本说明书和权利要求中使用的所有表示特征、项目、数量、参数、特性、术语等的数字应理解为在所有情况下由术语“约”修饰。如本文所用，术语“约”是指特征、项目、数量、参数、性质或如此限定的术语包括在所述特征、项目、数量、参数、特性或术语的值上下正负百分之十的范围。因此，除非有相反的指示，说明书和所附权利要求中给出的数值参数是可以变化的近似值。至少，而不是试图将等同原则的应用限制在权利要求的范围内，每个数字指示至少应根据报告的有效数字的数量并通过应用普通的四舍五入技术来解释。尽管阐明本发明广泛范围的数值范围和数值是近似值，但在具体实施例中阐述的数值范围和数值被尽可能准确地报道。然而，任何数值范围或值都固有地包含某些误差，这些误差必然是由在它们各自的测试测量中发现的标准偏差引起的。本文数值的数值范围的叙述仅旨在用作单独指代落在该范围内的每个单独数值的速记方法。除非本文另有说明，否则数值范围的每个单独值都被并入本说明书中，如同其在本文中被单独引用一样。

[0170] 在描述本发明的上下文中(特别是在所附权利要求的上下文中)使用的术语“一个/一种(a/an)”“所述”和类似的指示物应被解释为涵盖单数和复数，除非本文另有说明或与上下文明显矛盾。除非本文另有说明或与上下文明显矛盾，否则本文描述的所有方法可以任何合适的顺序进行。本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如，“例如”)的使用仅旨在更好地阐明本发明，并不对另外要求保护的本发明的范围构成限制。本说明书中的任何语言都不应被解释为指示对本发明的实践必不可少的任何未要求保护的要素。

[0171] 本文公开的具体实施方式可以在权利要求中使用由或基本上由…组成的语言被进一步限制。当在权利要求中使用时，无论是提交时的还是根据通过修改添加的，过渡术语“由.....组成”不包括权利要求中未指定的任何元素、步骤或成分。过渡术语“主要由...组成”将权利要求的范围限制在特定的材料或步骤，以及那些不会对基本和新颖特性产生实质性影响的材料或步骤。如此要求保护的本发明的实施方式在本文中被固有地或明确地描述和实现。

[0172] 本说明书中引用和确定的所有专利、专利出版物和其他出版物的全部内容均通过引用单独并明确地并入本文，用于描述和公开可以结合本发明使用例如此类出版物中描述的组合物和方法。这些出版物仅供其在本申请的申请日之前公开。在这方面不应被解释为承认发明人无权凭借在先发明或任何其他原因提前此类公开。关于这些文件的日期或内容的所有陈述均基于申请人可获得的信息，并不构成对这些文件的日期或内容的正确性的任何承认。

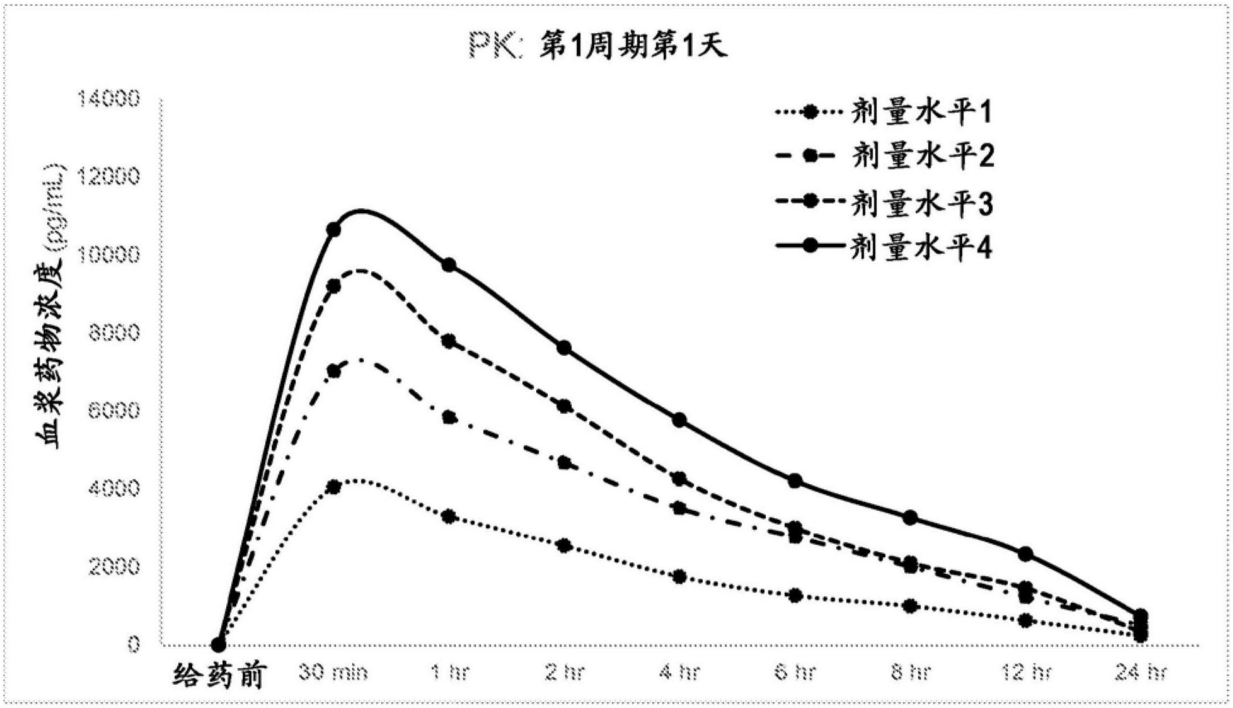

PK: 第1周期第1天
血浆药物浓度(pg/mL)
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
给药前
30 min
1 hr
2 hr
4 hr
6 hr
8 hr
12 hr
24 hr
剂量水平1
剂量水平2
剂量水平3
剂量水平4

图1

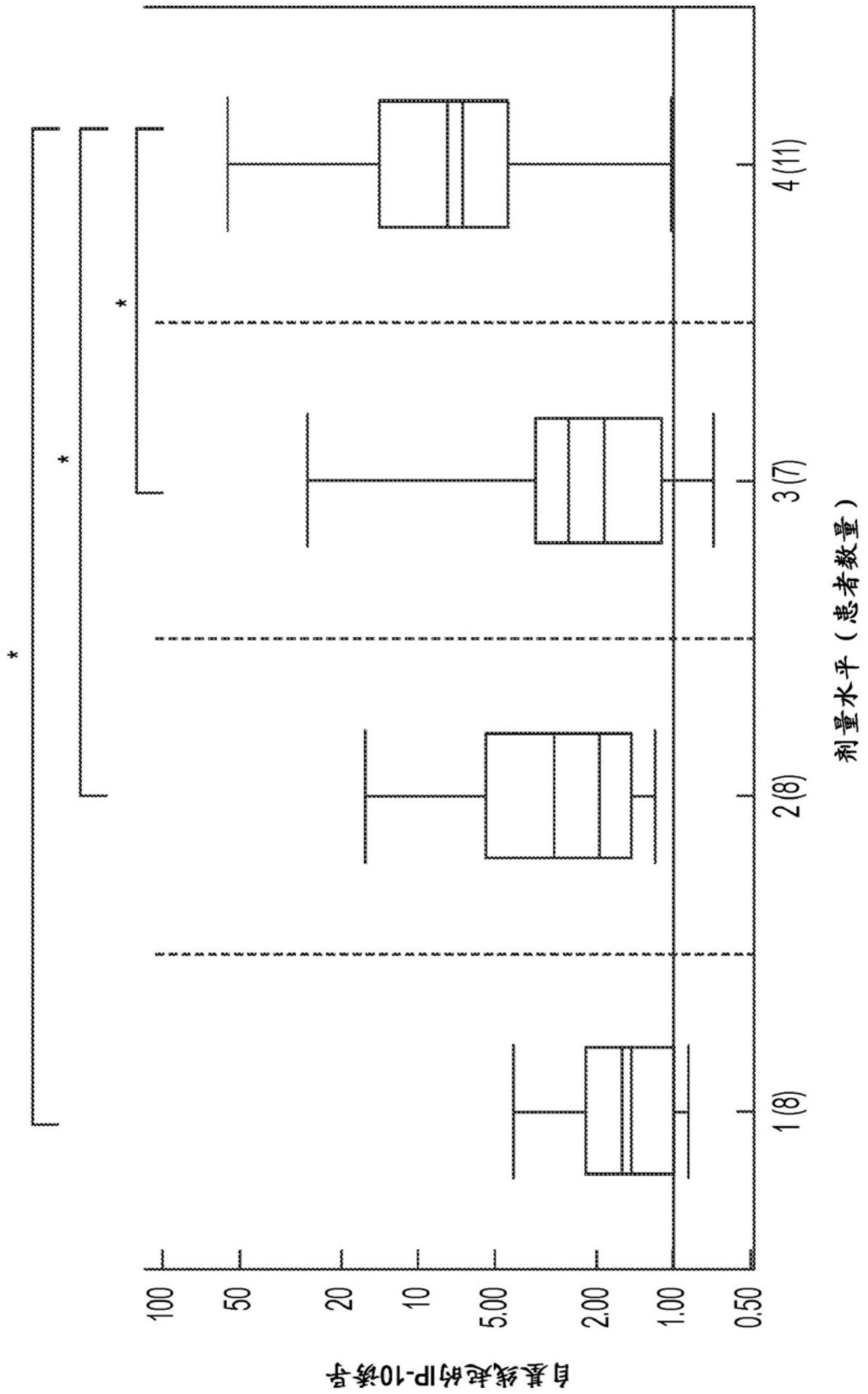


图2A

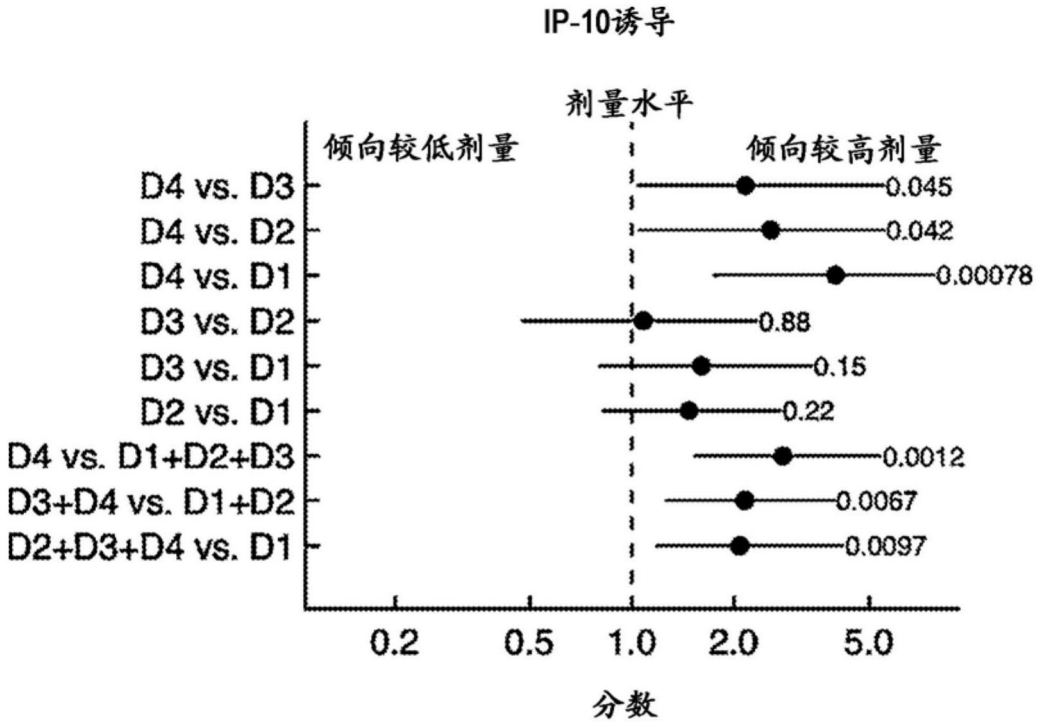

IP-10诱导
剂量水平
倾向较低剂量
倾向较高剂量
D4 vs. D3
D4 vs. D2
D4 vs. D1
D3 vs. D2
D3 vs. D1
D2 vs. D1
D4 vs. D1+D2+D3
D3+D4 vs. D1+D2
D2+D3+D4 vs. D1
0.045
0.042
0.00078
0.88
0.15
0.22
0.0012
0.0067
0.0097
0.2
0.5
1.0
2.0
5.0
分数

图2B

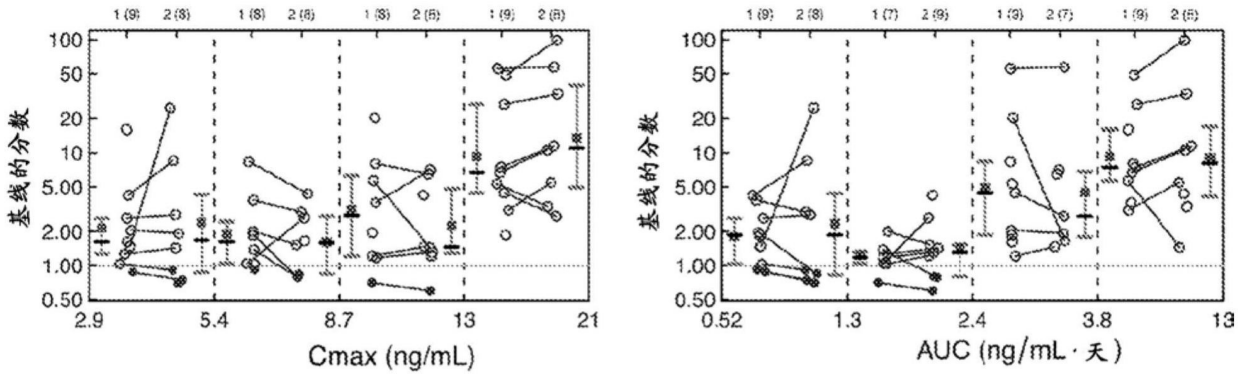

基线的分数
Cmax (ng/mL)
AUC (ng/mL · 天)

图3A

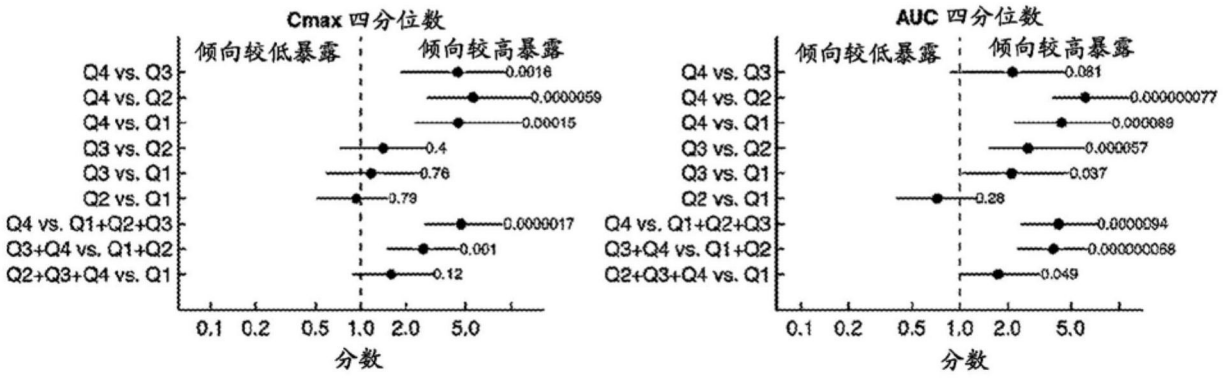

Cmax 四分位数
倾向较低暴露
倾向较高暴露
Q4 vs. Q3
Q4 vs. Q2
Q4 vs. Q1
Q3 vs. Q2
Q3 vs. Q1
Q2 vs. Q1
Q4 vs. Q1+Q2+Q3
Q3+Q4 vs. Q1+Q2
Q2+Q3+Q4 vs. Q1
0.0016
0.0000059
0.00015
0.4
0.76
0.79
0.0000017
0.001
0.12
0.1 0.2 0.5 1.0 2.0 5.0
分数
AUC 四分位数
倾向较低暴露
倾向较高暴露
Q4 vs. Q3
Q4 vs. Q2
Q4 vs. Q1
Q3 vs. Q2
Q3 vs. Q1
Q2 vs. Q1
Q4 vs. Q1+Q2+Q3
Q3+Q4 vs. Q1+Q2
Q2+Q3+Q4 vs. Q1
0.081
0.000000077
0.000089
0.000057
0.037
0.28
0.0000094
0.000000068
0.049
0.1 0.2 0.5 1.0 2.0 5.0
分数

图3B

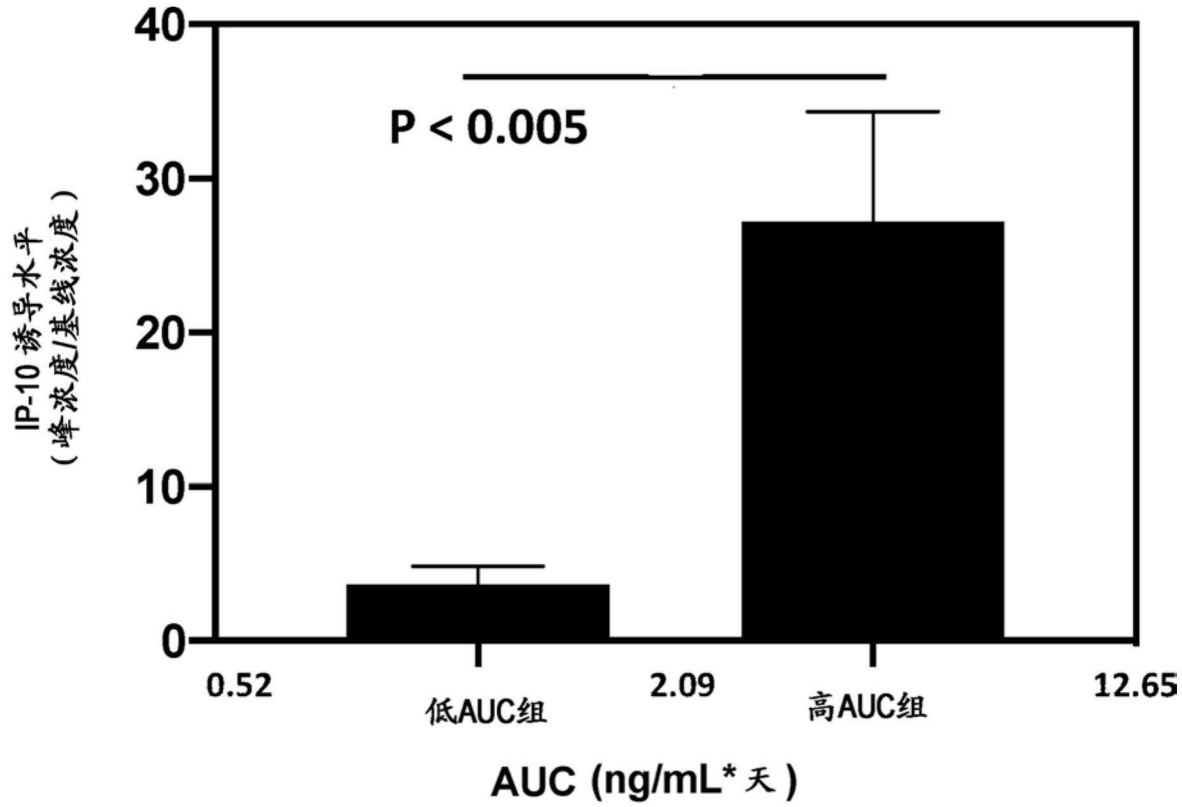

P < 0.005
IP-10 诱导水平
（峰浓度/基线浓度）
40
30
20
10
0
0.52
2.09
12.65
低AUC组
高AUC组
AUC (ng/mL* 天)

图4

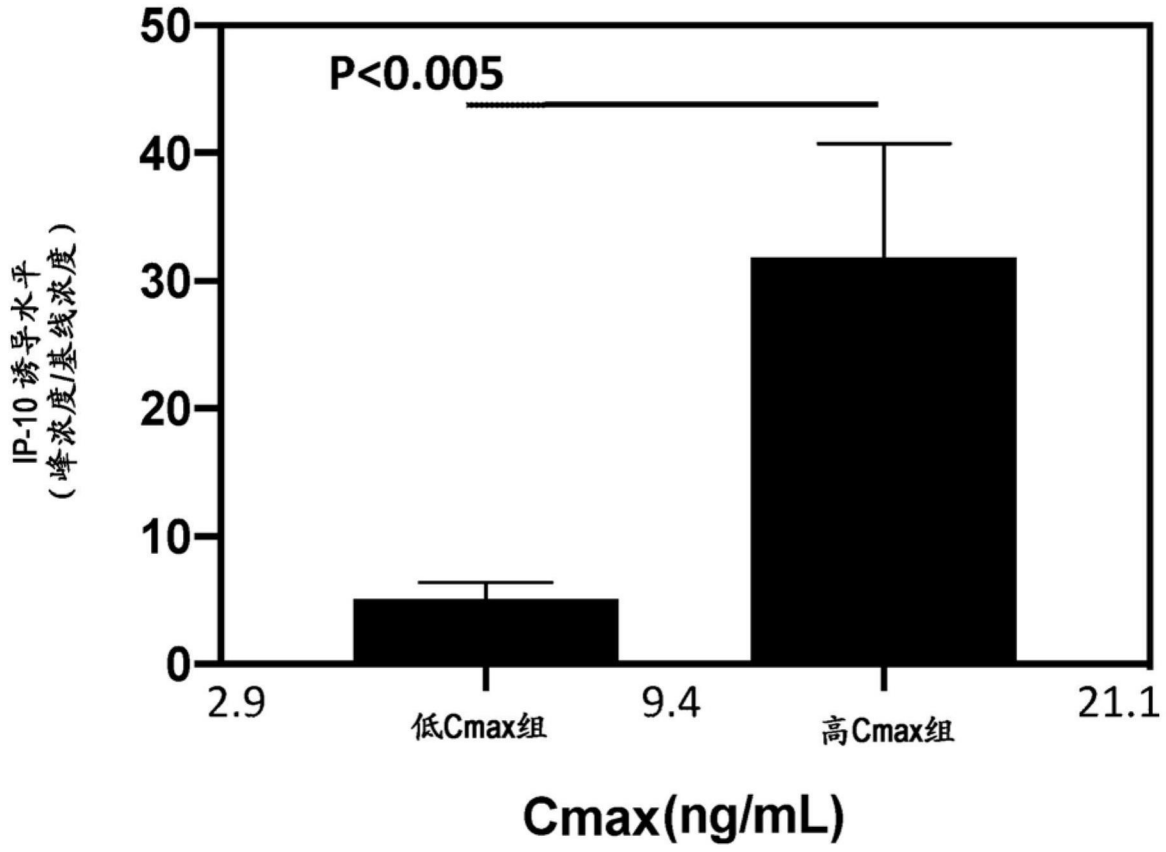

P<0.005
50
40
30
20
10
0
IP-10 诱导水平
（峰浓度/基线浓度）
2.9
低Cmax组
9.4
高Cmax组
21.1
Cmax(ng/mL)

图5

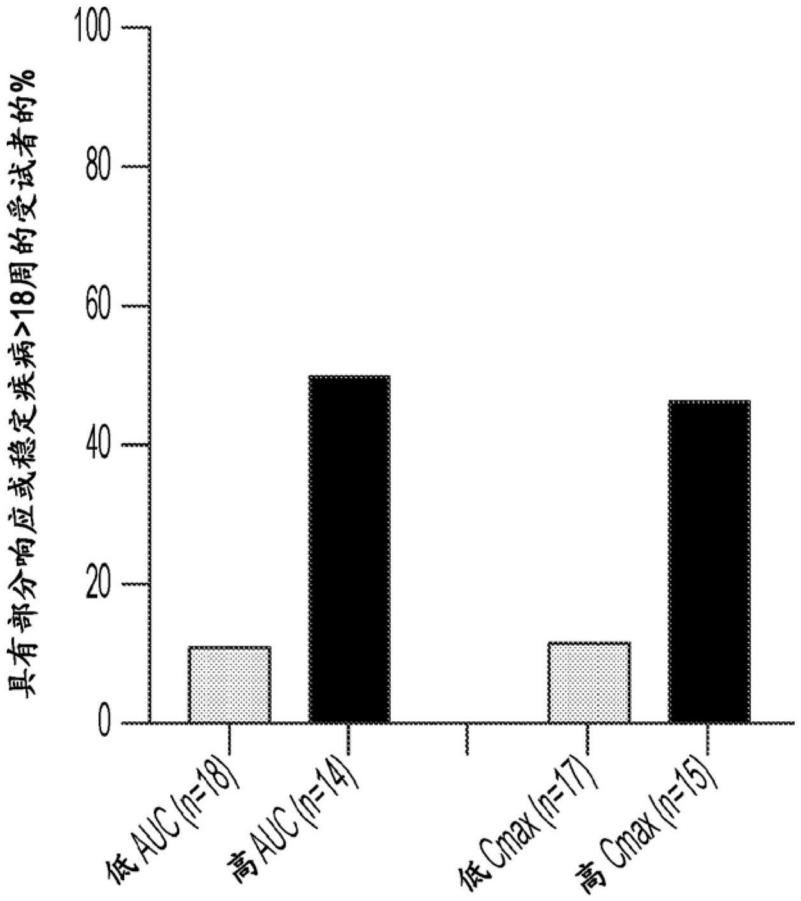

具有部分响应或稳定疾病>18周的受试者的%
100
80
60
40
20
0
低AUC (n=18)
高AUC (n=14)
低Cmax (n=17)
高Cmax (n=15)

图6A

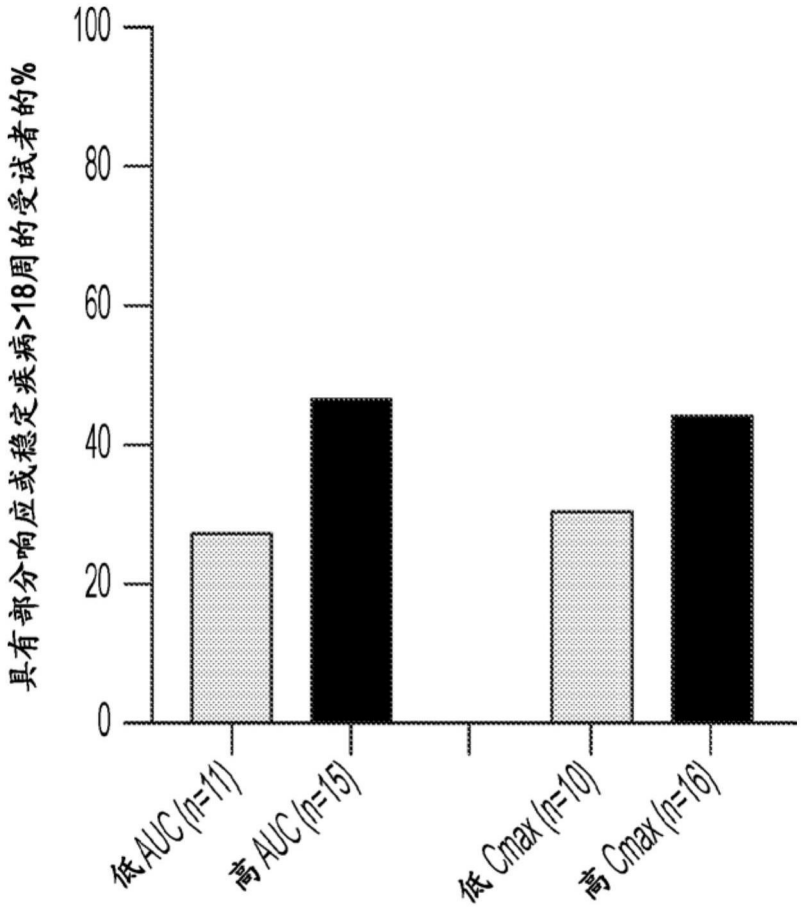

具有部分响应或稳定疾病>18周的受试者的%
100
80
60
40
20
0
低AUC (n=11)
高AUC (n=15)
低Cmax (n=10)
高Cmax (n=16)

图6B

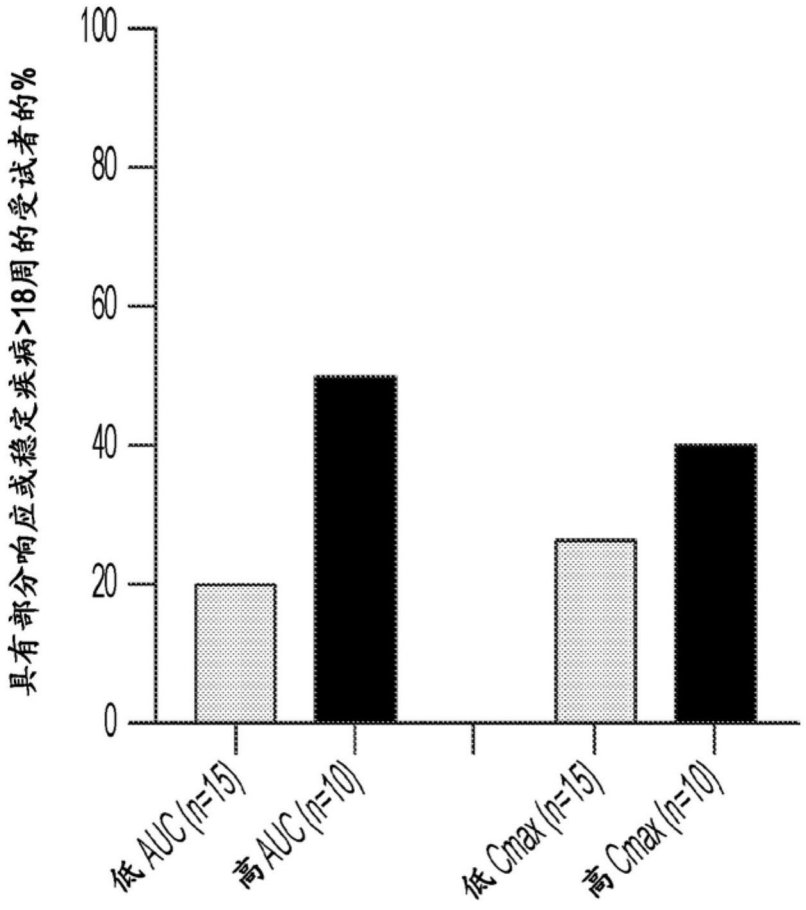

具有部分响应或稳定疾病>18周的受试者的%
100
80
60
40
20
0
低 AUC (n=15)
高 AUC (n=10)
低 Cmax (n=15)
高 Cmax (n=10)

图6C