202421191

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202421191 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：112134207 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 08 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *A61K31/495 (2006.01)*
A61K31/41 (2006.01) *A61K47/68 (2017.01)*
A61P37/00 (2006.01) *A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2022/09/09 世界智慧財產權組織 PCT/EP2022/075099

(71)申請人：瑞士商愛杜西亞製藥有限公司 (瑞士) IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (CH)
瑞士

(72)發明人：拜耳 莫妮卡 BAYER, MONIKA (DE)；克里斯汀 烏爾斯 CHRISTEN, URS (CH)；辛特曼 伊迪思 HINTERMANN, EDITH (CH)；馬丁尼克 瑪麗安 MARTINIC, MARIANNE (CH)；門澤爾 烏爾里希 MENTZEL, ULRICH (DE)；波竹 利迪蒂雅 POUZOL, LAETITIA (FR)；同德洛 卡蜜拉 TONDELLO, CAMILLA (IT)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；許文亭

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：6 共 93 頁

(54)名稱

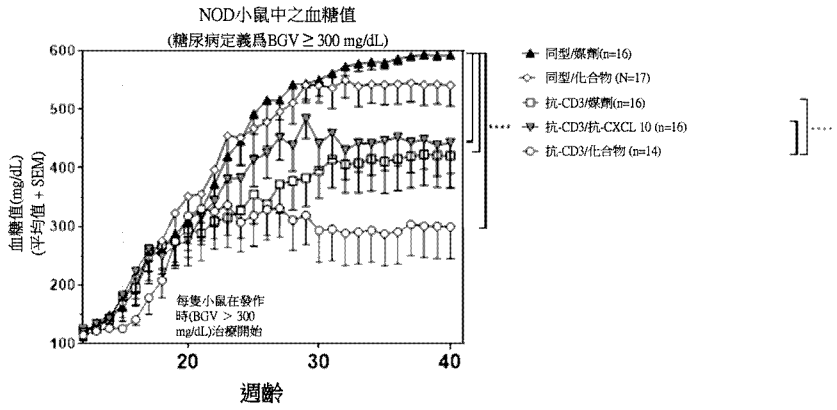
包含抗-CD3 抗體及 CXCR3 拮抗劑之醫藥組合

(57)摘要

本發明係關於一種醫藥組合，其包含第一活性成分(其為 CXCR3 拮抗劑 1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽)及第二活性成分(其為抗-CD3 單株抗體(mAb))；及關於該醫藥組合於預防(prevention/prophylaxis)及/或治療(自體)免疫/發炎介導之病症(包括 1 型糖尿病(T1D) (尤其是自體免疫 T1D)、多發性硬化症、器官移植排斥(尤其是腎及心臟同種異體移植排斥)、甲狀腺眼病、類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(crohn's disease)、乳糜瀉、動脈粥樣硬化、牛皮癬、肺發炎及牛皮癬性關節炎)之用途。

The present invention relates to a pharmaceutical combination comprising a first active ingredient which is the CXCR3 antagonist 1-{(R)-2-(2-Hydroxy-ethyl)-4-[2-trifluoromethyl-4-(2-trifluoromethyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-ethanone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a second active ingredient which is an anti-CD3 monoclonal antibody (mAb); and to the use of the pharmaceutical combination in the prevention, prophylaxis and/or treatment of (auto-)immune/ inflammatory mediated disorders, including type 1 diabetes (T1D) (especially autoimmune T1D), multiple sclerosis, organ transplant rejection (especially renal and heart allograft rejection), thyroid eye disease, rheumatoid arthritis, ulcerative colitis, crohn's disease, celiac disease, atherosclerosis, psoriasis, lung inflammation, and psoriatic arthritis.

指定代表圖：


NOD小鼠中之血糖值
(糖尿病定義爲BGV ≥ 300 mg/dL)
血糖值(mg/dL)
(平均值 + SEM)
600
500
400
300
200
100
20
30
40
週齡
每隻小鼠在發作時(BGV > 300 mg/dL)治療開始
同型/媒劑(n=16)
同型/化合物 (N=17)
抗-CD3/媒劑(n=16)
抗-CD3/抗-CXCL 10 (n=16)
抗-CD3/化合物 (n=14)

【圖3】

20242107
20242191
專利案號：112134207

【發明摘要】

【中文發明名稱】

包含抗-CD3抗體及CXCR3拮抗劑之醫藥組合

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING AN ANTI-CD3 ANTIBODY AND A CXCR3 ANTAGONIST

【中文】

本發明係關於一種醫藥組合，其包含第一活性成分(其為CXCR3拮抗劑1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽)及第二活性成分(其為抗-CD3單株抗體(mAb))；及關於該醫藥組合於預防(prevention/prophylaxis)及/或治療(自體)免疫/發炎介導之病症(包括1型糖尿病(T1D) (尤其是自體免疫T1D)、多發性硬化症、器官移植排斥(尤其是腎及心臟同種異體移植排斥)、甲狀腺眼病、類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(crohn's disease)、乳糜瀉、動脈粥樣硬化、牛皮癬、肺發炎及牛皮癬性關節炎)之用途。

【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical combination comprising a first active ingredient which is the CXCR3 antagonist 1-{(R)-2-(2-Hydroxy-ethyl)-4-[2-trifluoromethyl-4-(2-trifluoromethyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-ethanone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a second active ingredient which is an anti-CD3 monoclonal antibody

(mAb); and to the use of the pharmaceutical combination in the prevention, prophylaxis and/or treatment of (auto-)immune/ inflammatory mediated disorders, including type 1 diabetes (T1D) (especially autoimmune T1D), multiple sclerosis, organ transplant rejection (especially renal and heart allograft rejection), thyroid eye disease, rheumatoid arthritis, ulcerative colitis, crohn's disease, celiac disease, atherosclerosis, psoriasis, lung inflammation, and psoriatic arthritis.

【指定代表圖】

圖3

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含抗-CD3抗體及CXCR3拮抗劑之醫藥組合

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING AN ANTI-CD3 ANTIBODY AND A CXCR3 ANTAGONIST

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種醫藥組合，其包含第一活性成分(其為CXCR3拮抗劑1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮(後文中亦稱為「**化合物**」)或其醫藥上可接受之鹽)及第二活性成分(其為抗-CD3單株抗體(mAb))；及關於該醫藥組合於預防(prevention/prophylaxis)及/或治療(自體)免疫/發炎介導之病症(包括1型糖尿病(T1D) (尤其是自體免疫T1D)、多發性硬化症、器官移植排斥(尤其是腎及心臟同種異體移植排斥)、甲狀腺眼病、類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(crohn's disease)、乳糜瀉、動脈粥樣硬化、牛皮癬、肺發炎及牛皮癬性關節炎)之用途。

【先前技術】

【0002】 趨化激素受體為一組G-蛋白偶聯受體(GPCR)，其以高親和力結合肽性趨化激素配位體。趨化激素受體之主要功能係在休止狀態(resting condition)下以及在發炎期間引導白血球運輸至淋巴器官及組織，但某些趨化激素受體於非造血細胞及其祖細胞(progenitor)上之作用亦已得到確認。

【0003】 趨化激素受體CXCR3為結合至發炎趨化激素CXCL9 (最初稱為MIG、由干擾素-γ [INF-γ]誘導之單核激素(monokine))、CXCL10 (IP-10、INF-γ-誘導蛋白10)及CXCL11 (I-TAC、INF-γ誘導型T細胞α化學引誘劑)之G-蛋白偶聯受體。CXCR3主要表現於經活化之T輔助1型(Th1)淋巴細胞上，但亦存在於自然殺手細胞、巨噬細胞、樹突細胞、及B淋巴細胞之子集上。該三種CXCR3配位體主要在發炎狀態下表現，在健康組織中之表現極低。可例如在暴露至發炎細胞激素(諸如干擾素-γ或TNF-α)後表現CXCR3配位體之細胞包括多種基質細胞，諸如內皮細胞、纖維母細胞、上皮細胞、角質細胞，但亦包括造血細胞，諸如巨噬細胞及單核細胞。CXCR3及其配位體(以下稱為CXCR3軸線)之相互作用參與引導帶有受體之細胞至體內的特定位置，特別是至發炎、免疫損傷及免疫功能障礙之部位，且亦與組織破壞、凋亡之誘導、細胞生長及抑制血管生成(angiostasis)相關聯。CXCR3及其配位體在多種病理情況(包括自體免疫病症、發炎、感染、移植排斥、纖維化、神經變性及癌症)下上調且高度表現。如WO 2022/162017/PCT/EP2022/051786中更詳細地討論，該CXCR軸線涉及多種疾病，如類風濕性關節炎、多發性硬化症、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、類肉瘤病、全身性硬化症、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、間質性膀胱炎、乳糜瀉、重症肌無力症、1型糖尿病、白斑病、葡萄膜炎、乾眼病、移植排斥、急性及/或慢性移植物抗宿主疾病、急性肺損傷、急性呼吸道窘迫症候群、氣喘、慢性阻塞性肺病、動脈粥樣硬化、心肌炎、流行性感冒、大腦瘧疾、肝硬化、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、神經退化、杭丁頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)、視神經脊髓炎、慢性發炎性脫髓鞘性多神經病、

吉蘭-巴雷症候群(Guillain-Barré syndrome)、腦部腫瘤、結腸癌、乳癌、及/或癌症之轉移性擴散。該CXCR3軸線進一步與腦內出血(ICH)有關。Landreneau等人報告，在由115名患者完成的前瞻性群組研究中，在ICH後24及72小時血清CXCL10濃度升高與ICH發作後第90天時功能結果差相關聯(Landreneau等人，Annals of Clinical and Translational Neurology 2018；5(8): 962–970)。此外，Leung等人研究CXCR3敲除(Knock-Out)小鼠中實驗性腦內出血之結果且得出以下結論：「CXCR3敲除小鼠尤其是在ICH後第一週內具有更佳運動功能。與野生型小鼠之脫髓鞘程度相比，CXCR3敲除小鼠之脫髓鞘程度較不嚴重」 (Leung等人，第28屆香港神經外科學會週年學術會議(28th Annual Scientific Meeting of The Hong Kong Neurosurgical Society)：創傷性腦損傷及神經重症監護更新(Updates on Traumatic Brain Injury and Neurocritical Care)，虛擬會議，Hong Kong，2021年11月26至27日，摘要，http://hdl.handle.net/10722/309045)。

【0004】 T1D之特徵在於高血糖及產生胰島素之β-細胞之破壞。其分類為兩個亞型：常見(85至90%)、強HLA相關之免疫介導之形式，其中存在對抗以下自體抗原中之一者或多者之自體抗體：胰島細胞(ICA)、GAD、胰島素、IA-2及ZnT8；及較不常見、強遺傳但非HLA相關之特發性形式，其中沒有β-細胞自體免疫之證據。胰島β-細胞之破壞導致胰島素缺乏，此導致危及生命之葡萄糖失調。與未受影響的群體相比，高血糖症負責與顯著更高死亡率風險相關聯之衰弱性微血管併發症之發展(Laing SP等人，Stroke 2003a 34(2):418-21；Laing SP等人，Diabetologia 2003b 46(6):760-5)。雖然T1D可藉由皮下投與外源胰島素來控制，但是不存在永久性治癒，因此需要終身管理。與T1D相關聯之自體免疫過程被

認為在臨床診斷前幾年開始且涉及體液及細胞免疫反應，如藉由出現抗胰島自體抗體所證明。在診斷時，大多數患有T1D的個體被認為保留一定含量的功能性β細胞，如藉由存在循環C-肽(一種內源胰島素加工之副產物)所指示且藉由因與糖尿病無關之原因死亡之最近診斷為T1D的患者之組織學分析進一步支持。此等功能性β細胞之保持與較少臨床併發症相關聯且維持或甚至增強功能性β細胞隔室高度受醫學及藥理學關注。T1D係一種真實自體免疫疾病，如藉由以下所證實：存在B細胞分泌之自體抗體，甚至在該疾病之症狀前階段中，在患有最近發作之T1D的患者之胰臟中在CD4+及CD8+ T細胞亞型二者上偵測到自體反應性T-細胞受體、及T1D之遺傳風險因子針對免疫相關基因富集之事實 (Katsarou等人，Nat Rev Dis Primers. 2017，3:17016)。

【0005】 在最近診斷為患有T1D的患者中抑制自體免疫反應可導致與改良之代謝控制相關聯之β細胞隔室之保持之首個證據來自於使用鈣調神經磷酸酶抑制劑環孢黴素之試驗(Stiller CR等人，Science 1984 223(4643):1362-7)。然而，此治療之益處被其安全責任所抵消，此使得此藥物無法在診所中使用。迄今，由於主要兒科目標群體中之整體不利之安全性概況，尚未批準用於T1D之一般免疫抑制藥物(Chatenoud L. Diabetologia 2019 62(4):578-81)。

【0006】 已出現新的策略來誘導對抗自體抗原之免疫耐受，其使用基於抗原之免疫療法及免疫調節劑以避免慢性免疫抑制(Jacobsen LM等人，Curr Diab Rep 2018 18(10):90)。利用旨在預防或延遲T1D之發展之藥劑之若干臨床試驗已證實僅短暫且中等之功效，這阻止了此等療法之監管批準(Chatenoud L. Diabetologia 2019 62(4):578-81)。作為一個實例，

雖然連續投與阿巴西普(Abatacept) (CTLA4Ig)在兩年內減緩疾病之進展，但該治療僅延遲但不會防止β細胞功能下降且遵循與安慰劑之動力學平行之動力學(Orban T等人，Lancet 2011 378(9789):412-9)。

【0007】 利用更特異性免疫調節劑阻止T1D之進展之成功嘗試係藉由使用小鼠特異性抗-CD3 mAb (純系145-2C1)在T1D之臨床前模型(非肥胖型糖尿病(NOD)小鼠模型)中首先報告(Chatenoud L等人，Proc Natl Acad Sci U S A 1994 91(1):123-7)。此治療性抗-CD3 mAb結合至在T淋巴細胞上發現的CD3/TCR複合體之ε鏈。具體而言，Chatenoud等人證實，在糖尿病性NOD小鼠中，利用經靜脈內投與的抗-CD3 mAb (5 μg/天)之5天治療誘導T1D之快速、持久緩解。抗-CD3 mAb之治療預防針對同基因胰島移植物之免疫反應但不損及利用皮膚同種異體移植所觀察到的正常排斥(Chatenoud L等人，Proc Natl Acad Sci U S A 1994 91(1):123-7)。因此，建議抗-CD3 mAb治療之CD3/T-細胞受體之短暫靶向之功效係歸因於經由優先殺死經活化之效應T細胞針對自體抗原之免疫耐受之恢復及/或調節T細胞之擴增(Chatenoud L等人，Proc Natl Acad Sci U S A 1994 91(1):123-7)。此發現導致啟動進行若干臨床前研究，證實靜脈內投與抗-CD3 mAb之治療可單獨或組合潛在用於自體免疫疾病及其他免疫介導之病理之耐受誘導(Chatenoud L及Waldmann H. Rev Diabet Stud 2012 9(4):372-81)，在使以下建模之實驗性動物疾病模型中提供有益效應：T1D (Chatenoud L等人，Proc Natl Acad Sci U S A 1994 91(1):123-7)、多發性硬化症(Tran GT等人，Int Immunol 2001 13(9):1109-20)、發炎性腸病(IBD) (Ludviksson BR等人，J Immunol 1997 159(7):3622-8)、類風濕性關節炎(Hughes C等人，J Immunol 1994 153(7):3319-25)、移植物

抗宿主疾病(Blazar BR等人，J Immunol 1994 152(7):3665-74)、器官移植排斥(Nicolls MR等人，Transplantation 1993 55(3):459-68)、及動脈粥樣硬化(Kita T等人，Cardiovasc Res 2014 102(1):107-17)。應注意，Kuhn等人亦已審查在實驗性動物自體免疫模型中經口或經鼻內投與之抗-CD3 mAb之功效(Kuhn C及Weiner HL. Immunotherapy 2016 8(8):889-906)。

【0008】 以商標名莫羅莫那(muromonab) (Orthoclone OKT3)銷售的首個抗-CD3 mAb為由美國食品及藥物管理局(FDA)於1986年批準用於抑制實質器官移植中之急性同種異體移植排斥之鼠類IgG2a抗體(Hooks MA等人，Pharmacotherapy 1991 11(1):26-37)。然而，每天一次投與莫羅莫那連續幾天引發人類中抗小鼠抗體之高效價且為強效絲裂原，其誘導大量細胞激素且導致一系列副作用，包括嚴重副作用，諸如腦病變、腦膜炎、移植物血栓形成及腎功能不全(Sgro C. Toxicology 1995 105(1):23-9)。由於莫羅莫那之免疫原性係由其嚙齒動物起源所引起，下一代抗-CD3 mAb經人類化且藉由引入突變以減少該等抗體對抗原呈現細胞上的Fc受體(FcR)之親和力來使得有絲分裂更少。迄今，已在人類臨床試驗中研究四種人類化抗人類CD3 mAb，包括嚙齒動物抗人類CD3 mAb (奧昔珠單抗(otelixizumab)、替利珠單抗(teplizumab)、維西珠單抗(visilizumab))之人類化形式及完全人類mAb (弗拉魯單抗(foralumab)) (Kuhn C及Weiner HL. Immunotherapy 2016 8(8):889-906)。為了克服利用莫羅莫那所觀察到的非所欲效應，所有四種抗體均具有降低或沒有FcR結合親和力。

【0009】 雖然維西珠單抗及弗拉魯單抗主要在發炎性腸病中進行研

究(Dean Y等人. Swiss Med Wkly 2012 142:w13711)，但是奧昔珠單抗及替利珠單抗已於若干臨床試驗中進行評估且已獨立地顯示在患有最近發作之T1D的患者中之功效(Chatenoud L. Diabetologia 2019 62(4):578-81)。

【0010】 奧昔珠單抗(亦稱為ChAglyCD3、TRX4、GSK2136525)為衍生自大鼠抗體YTH12.5之嵌合mAb且為在γ1 Fc部分中帶有單一突變之人類化IgG1抗體。奧昔珠單抗在治療T1D中之潛在功效已在人類臨床試驗中進行廣泛研究(Guglielmi C等人，Expert Opinion on Biological Therapy 2016 16(6):841-6)。具體而言，在大型隨機化、安慰劑對照、II期臨床研究中，在患有新發作之T1D的患者中，測試奧昔珠單抗之靜脈內治療。經連續6天總共48至64 mg之奧昔珠單抗(8 mg/天；前9名患者在第1天接受24 mg，接著係8 mg/天)證實功效，如藉由維持C-肽含量及降低之胰島素需求所證明。進一步的分析證實，在基線時具有更高殘餘β細胞功能及較年輕年齡之患者當中該功效更為顯著(Keymeulen B等人，N Engl J Med 2005 352(25):2598-608；Keymeulen B等人，Diabetologia 2010 53(4):614-23)。然而，奧昔珠單抗之投與與症狀性艾伯斯坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus) (EBV)再活化之比率增加且與中度「流感樣(flu-like)」症候群相關聯(Keymeulen B等人，N Engl J Med 2005 352(25):2598-608)。一項隨訪III期研究經設計成評估較低劑量之奧昔珠單抗(3.1 mg總劑量，經8天)是否可有效同時降低上述副作用。然而，在此劑量下之奧昔珠單抗之治療雖然耐受非常好但並不滿足主要終點。

【0011】 替利珠單抗(亦稱為hOKT3γ1 (Ala-Ala)、MGA031、PRV-031、替利珠單抗-mzwv及Tzield)為人類化IgG1抗體，其經工程化以在其Fc部分中具有兩個點突變以達成FcR非結合性質。替利珠單抗目前正在開

發用於治療患有最近發作之1型糖尿病的患者及處於發展出T1D風險中的個體(Herold Kc等人，N Engl J Med 2019 381(7):603-13)。在I至II期臨床試驗中在患有最近發作之T1D的患者中評估替利珠單抗之功效(Herold KC等人，N Engl J Med 2002 346(22):1692-8；Herold KC等人，Diabetes 2005 54(6):1763-9)。在經靜脈內替利珠單抗治療14天之21名患有最近發作之T1D (6週內診斷)的個體當中，15名在1年後具有維持或改良之C-肽反應，與19名對照個體中4名相比。此外，該研究證實，在經藥物治療之群組中胰島素之使用減少，且經糖基化之血紅蛋白含量亦改良。此外，替利珠單抗耐受良好。該AbATE試驗(一項隨機化、開放標籤2期研究)後續顯示該抗-CD3單株抗體替利珠單抗於保持新診斷有T1D的患者中之胰島素分泌上之積極影響(Herold KC等人，Diabetes 2013 62(11):3766-74)。經藥物治療之患者每天一次經靜脈內替利珠單抗治療14天，遵循上調滴定(uptitration)方案(第1天，51 μg/m^2；第2天，103 μg/m^2；第3天，206 μg/m^2；第4天，413 μg/m^2；第5天至第14天，826 μg/m^{2}體表面，且中值累積劑量為11.6 mg)。一年後，患者可接受第二治療週期。研究開始兩年後，經替利珠單抗治療之患者具有與對照相比高75%之平均C-肽曲線下面積(AUC) (Herold KC等人，Diabetes 2013 62(11):3766-74)。雖然藉由替利珠單抗投與所提供的臨床益處係臨床上有意義且有價值的，但其只是短暫的且並非所有患者對該治療反應(Herold KC等人，Diabetes 2013 62(11):3766-74；Perdigoto AL等人，Diabetologia 2019 62(4):655-64)。約45%的經藥物治療之個體歸類為反應者，定義為損失< 40%之基線C-肽的患者。雖然在此等患者中，替利珠單抗之效應穩健且持久，但是在該等無反應者中，替利珠單抗之效應為中

等。應注意，與反應者相比，無反應者具有基線時增加之血液產生IFN-γ之CD8+ T細胞數目(Herold KC等人，Diabetes 2013 62(11):3766-74)。在2022年11月，替利珠單抗-mzwv獲得美國食品及藥物管理局批準用於延遲患有階段2 T1D的8歲及以上的成人及兒科患者中之階段3 1型糖尿病(T1D)之發作。根據處方資訊(標籤)，替利珠單抗-mzwv欲藉由靜脈內輸注(經最少30分鐘)投與，使用基於體表面積之給藥，每天一次連續14天，如下：第1天，65 μg/m^2；第2天，125 μg/m^2；第3天，250 μg/m^2；第4天，500 μg/m^2；第5天至第14天，1030 μg/m^2。

【0012】 臨床上，抗-CD3 mAb亦已證實在若干適應症(諸如器官移植排斥、甲狀腺眼病、類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、牛皮癬及牛皮癬性關節炎)中之有益效應(Dean Y等人，Swiss Med Wkly 2012 142:w13711)。

【0013】 維西珠單抗(亦稱為Nuvion及HuM291)為人類化IgG2抗體，其經工程化以在其Fc部分中具有兩個點突變以達成FcR非結合性質。在I期試驗中在患有嚴重皮質類固醇難治性潰瘍性結腸炎的患者中評估維西珠單抗之功效及安全性。15 μg/kg/天之初始劑量(其必須減少至10 μg/kg/天以減少長期淋巴細胞減少症(lymphopenia))給出有前景的結果，其中84%的患者證實臨床反應(Plevy S等人，Gastroenterology 2007 133(5)，1414-1422)。然而，在隨訪試驗中，由於安全性及功效問題，包括細胞激素釋放症候群及增加之感染率，其可能由於更強之CD3信號傳遞活化所引起，維西珠單抗之治療被提前停止(Sandborn WJ等人，Gut 2010 59(11)，1485-1492；Dean Y等人，Swiss Med. 2012 Wkly 142, w13711)。

【0014】 弗拉魯單抗(亦稱為NI-0401)係唯一的完全人類IgG1單株抗-CD3抗體，目前處於開發用於治療克羅恩氏病(Crohn's)及神經退化性疾病，諸如繼發性進行性MS。已在I/II期臨床試驗中評估弗拉魯單抗於患有中度至嚴重活動克羅恩氏病的患者中之功效及安全性(Van der woude CJ等人，Inflamm. Bowel Dis 2010 16(10)，1708-1716)。與安慰劑組相比，經弗拉魯單抗治療之患者(1 mg，經靜脈內，每天一次，持續5天)證實在第6週時降低之克羅恩氏病內視鏡嚴重度指數。此外，在先導試驗中，鼻投與弗拉魯單抗(100 μg/天，持續10天)已在輕度至中度非住院COVID-19患者中進行評估。經弗拉魯單抗治療之個體證實降低之血清IL-6、C-反應性蛋白及更快速清除肺浸潤物 (Moreira TG等人，Front Immunol 2021 12，709861)。此外，在以鼻內弗拉魯單抗治療六個月的患有繼發性進行性多發性硬化症的患者中，觀察到微膠質細胞活化之抑制、促發炎細胞激素之下調、及疾病之穩定化(Tiziana，press release，2022年3月10日：「Tiziana Announces Positive Clinical Data from A Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patient Treated for Six Months with Intranasally Administered Foralumab, A Fully Human Anti-CD3 Monoclonal Antibody」，https://ir.tizianalifesciences.com/news-releases/news-release-details/tiziana-announces-positive-clinical-data-secondary-progressive)。Tiziana宣告在另外疾病(如阿茲海默氏症、長期COVID、早期發作型1型糖尿病、肌萎縮性側索硬化症及腦內出血)中研究鼻內弗拉魯單抗。

【0015】 T1D係病理生理複雜疾病且抗-CD3 mAb之臨床治療益處隨著時間的推移而減弱。例如，可存在導致逃脫免疫療法(包括抗-CD3療

法，諸如發炎介體)之功效之個別因素。

【0016】 發炎介體與T1D之發病機理有關。具體而言，自文獻熟知T1D中該CXCR3軸線之病理作用。CXCR3係表現於適應性及先天性免疫細胞上之細胞表面趨化激素受體。其係在初始(naïve)及經活化之CD4+及CD8+ T淋巴細胞之子集以及調節T細胞、B細胞、自然殺手細胞、骨髓細胞及漿細胞樣樹突狀細胞之子集上發現(Groom JR、Luster AD.；Immunol Cell Biol. 2011a；89(2):207-15)。該受體藉由三種IFN-γ誘導型趨化激素配位體，亦即CXCL9 (亦稱為由IFN-γ、MIG誘導之單核激素)、CXCL10 (IFN-γ誘導型蛋白、IP-10)及CXCL11 (IFN-γ誘導型T細胞α化學引誘劑、ITAC)活化(Groom JR、Luster AD.；Exp Cell Res. 2011b；317(5):620-31)。此等趨化激素結合至CXCR3會誘導細胞內信號傳遞，導致T-細胞活化且引發其順著此等趨化激素之梯度朝向發炎部位募集(Khan IA等人；Immunity.2000；12(5):483-94；Groom JR、Luster AD.；Exp Cell Res. 2011b；317(5):620-31；Xie JH等人，J Leukoc Biol. 2003；73(6):771-80)。CXCR3信號傳遞亦參與T-細胞增殖、極化及組織保留(Alanio C等人；J Immunol. 2018；200(1):139-46)。

【0017】 CXCR3及其配位體在患有各種自體免疫疾病的患者之發炎組織中高度上調(Steinmetz OM等人；J Immunol. 2009；183(7):4693-704)。如上所述，T1D為自體免疫疾病，其涉及藉由自體反應性T-細胞(尤其是CD8+ T細胞)破壞產生胰島素之胰島β細胞。與健康對照相比，在來自患有T1D的患者之血清中，已發現許多趨化激素(尤其是彼等與1型T細胞反應(Th1、Tc1)相關聯者，如CXCR3配位體CXCL9及CXCL10)升高，尤其是在新診斷的患者中(Nicoletti F等人，Diabetologia 2002

45(8):1107-10.；Hakimizadeh E等人，Clin Lab 2013 59(5-6):531-7)。Antonelli等人證實，在新診斷為患有T1D的兒童中CXCL10血清含量隨著時間的推移下降，但與健康對照相比甚至在診斷後16個月仍舊是升高的(Antonelli A等人，Cytokine Growth Factor Rev 2014 25(1):57-65)。此外，患有最近發作之T1D的患者(特別是彼等具有殘餘功能性β細胞者)之胰島具有增加之CXCR3及CXCL10含量，這表明自體反應性T細胞及CXCR3/CXCL10軸線二者在T1D之發展中均具有有害作用(Uno S等人；Endocr J. 2010；57(11):991-6；Roep BO等人；Clin Exp Immunol.2010；159(3):338-43；Tanaka S等人，Diabetes. 2009；58(10):2285-91)。Uno等人識別出β細胞為CXCL10之主要來源，且CXCR3主要表現於胰島環境中之T細胞上(Uno S等人；Endocr J. 2010；57(11):991-6)。此等發現結果與來自患有T1D的小鼠之胰臟切片中之觀察結果一致，其中亦發現CXCL10主要由β-細胞產生且CXCR3存在於浸潤性白血球(包括CD8+ T細胞)上(Bender C等人，Diabetes 2017 66(1):113-26；Carrero JA等人，PLoS One 2013 8(3):e59701；Sarkar SA等人，Diabetes 2012 61(2):436-46)。

【0018】此外，儘管在早期實驗中用中和抗體阻斷CXCL9於T1D之發生率及發作上沒有影響，但使用中和抗-CXCL10抗體阻斷CXCL10或其受體CXCR3之遺傳缺失顯著延遲T1D之臨床前動物模型中之T1D(Christen U等人，J Immunol 2003 171(12):6838-45；Frigerio S等人，Nature Medicine 2002 8(12):1414-20)。

【0019】具體而言，在病毒誘導之T1D模型中，預防性投與抗-CXCL10抗體使得小鼠中之T1D之發生率降低70%，與胰島炎減少、胰島

內抗原特異性T細胞之浸潤減少及維持胰島素產生相關聯(Christen U等人，J Immunol 2003 171(12):6838-45)。然而，當此種治療後期在已經糖尿病的小鼠中開始時，抗-CXCL10抗體治療僅導致T1D發生率之小的非顯著性降低(Lasch S等人，Diabetes 2015 64(12):4198-211)。與此等結果一致，Coppieters等人已證實在類似的病毒誘導之T1D模型中，抗-CXCL10抗體及CXCL10缺乏於T1D發展上之效應極有限(Coppieters KT等人，Diabetes 2013 62(7): 2492-2499)。

【0020】 Frigerio等人提出，CXCR3拮抗劑可構成預防淋巴細胞遷移至蘭格漢氏細胞(Langerhans)之胰島之有前景的方法，因為在CXCR3缺陷小鼠中，顯著延遲T1D之發作(Frigerio S等人，Nature Medicine 2002 8(12):1414-20)。然而，此等結果受到其他人的質疑，顯示CXCR3缺乏(Coppieters KT等人，Diabetes 2013 62(7): 2492-2499)及投與小分子CXCR3拮抗劑(NIBR2130)於病毒誘導之T1D模型中對疾病之發展上具有微小影響或無影響(Christen S等人，Clin Exp Immunol 2011 165(3):318-28)。

【0021】 一併考慮，此等可變功效結果表明，CXCR3/CXCL10軸線之排他性阻斷可能不足以抑制T1D中之破壞性自體免疫過程。因此，假設此趨化激素軸線之中和可能更適合作為組合療法諸如與抗-CD3 mAb之組合療法之一部分，此將導致部分T細胞耗竭且因此導致免疫重置(Christen U及Kimmel R. Front Endocrinol (Lausanne) 2020 11:591083，doi.org/10.3389/fendo.2020.591083)。

【0022】 進一步假設，將抗-CD3 mAb治療(導致胰島中之侵襲性T細胞之破壞)與阻斷CXCL10/CXCR3軸線之藥劑組合可防止自體反應性T

細胞再浸潤至胰島中，且因此增強單獨抗-CD3 mAb療法所提供的治療效應之持續時間及幅度。事實上，與單獨抗-CD3抗體治療相比，在兩種不同T1D小鼠模型中，在抗-CD3 mAb治療後立即添加CXCL10中和單株抗體顯示增強之功效。重要的是，所觀察到的緩解係持久的且在實驗結束時(在開始治療後六個月)沒有一隻已治癒的小鼠發展出T1D (Lasch S等人，Diabetes 2015 64(12):4198-211 ， WO 2015/154795) 。 在 WO 2013/109974中提及CXCR3中和抗體與不同免疫抑制劑(包括莫羅莫那，一種抗-CD3抗體)之組合用於預防或治療T1D。此外，由Shigihara等人提出，CXCL10中和及免疫調節劑(諸如抗-CD3抗體)之組合療法(Shigihara T等人，J Immunology 2005 175(12):8401-08)。

【0023】 CXCL10中和抗體已在人類臨床試驗中針對自身免疫病狀進行測試，具有混合結果。例如，CXCL10中和抗體依德魯單抗(eldelumab)顯示於患有類風濕性關節炎的患者中之積極II期資料(Yellin M等人，Arthritis Rheum 2012 64(6):1730-9)，但是針對發炎性腸病之試驗中之功效傾向僅當患者因抗體在循環中之高暴露而分層時才明瞭(Sandborn WJ等人，J Crohns Colitis 2016 10(4):418-28；Sandborn WJ等人，J Crohns Colitis 2017 11(7):811-9)。此等資料表明，由於發炎組織中CXCL10之高濃度及產生速率，因此需要抗-CXCL10抗體之高劑量及頻繁投與以達成臨床功效。對於需要長期或甚至終身治療之慢性疾病，此類給藥方案不太可能導致商業上可行且臨床上成功之療法。此種假設受到於原發性膽汁性膽管炎中使用不同CXCL10中和抗體(NI-0801)之不成功試驗支持。該試驗的作者指出「CXCL10的高產量使得其難以達成持續中和趨化激素的藥物含量，從而限制了其靶向性」 (De Graaf KL等人，

Hepatol Commun 2018 2(5):492-503)。由於CXCL10在T1D患者之循環中升高且在胰島中亦極高表現，因此CXCL10中和抗體療法不可能使用可接受之給藥方案在長時期期間達成CXCR3軸線之有意義的抑制。

【0024】診所中抑制CXCR3軸線之另一種方法係使用小分子CXCR3受體拮抗劑。理想地，CXCR3拮抗劑顯示不可逾越之特性，意指其抑制天然促效劑之最大反應且此種抑制效應不受遞增之促效劑濃度的影響(Neubig RR等人，Pharmacol Rev 2003 55(4):597-606)。因此，此種CXCR3拮抗劑可阻斷CXCR3軸線，甚至在其中存在高濃度之CXCL10之狀況中。Andrews等人最近已審查於文獻中識別且描述之小分子CXCR3拮抗劑(Andrews SP及Cox RJ.J Med Chem 2016 59(7):2894-917)。自所識別的多於15個化學類別中，僅一種小分子CXCR3拮抗劑已在臨床試驗中進行研究直至IIa期但無法證實在患有牛皮癬的患者中作為單藥療法之功效，可能係由於可變暴露所致(Berry K.等人；Inflamm. Res. 2004 (增刊3)，S222)。

【發明內容】

【0025】驚人地，現已發現，**化合物**及抗-CD3單株抗體之組合治療不僅在兩種不同T1D小鼠模型中有效但與抗-CD3抗體與抗-CXCL10抗體之組合相比顯示甚至改良之效應(Christen U.等人，Clinical and Experimental Immunology，2023；uxad083，https://doi.org/10.1093/cei/uxad083)。

【圖式簡單說明】

圖1：在LPS誘導之肺發炎模型中化合物於BAL $CXCR3^+CD8^+$ T細胞上之效應

【0026】圖1顯示在LPS誘導之肺發炎模型中**化合物**於募集至BAL之

表現CXCR3之$CD8^+$ T細胞上之劑量依賴性效應。自第-3天用不同劑量之**化合物**與食物混合來處理小鼠(mg**化合物**/g食物，x軸)且在第0天利用霧化LPS攻毒。BAL $CXCR3^+CD8^+$T細胞在LPS攻毒3天後藉由流動式細胞測量術定量。數據表示為對照經食物處理之LPS攻毒組(陽性對照組)%，將其設定為100% (y軸)。數據呈現為中值與四分位數範圍，n= 11至24隻/組。*p<0.05，**** p<0.0001，相對對照經食物處理之小鼠，使用克魯斯凱-沃利斯檢定(Kruskal-Wallis test)，後接鄧恩多重比較檢定(Dunn's multiple comparisons test)。

圖2：在RIP-LCMV-GP小鼠模型中，在84天研究期間，治療於血糖值上之效應

【0027】 圖2顯示在RIP-LCMV-GP小鼠中抗-CD3抗體單藥療法、抗-CD3抗體與抗-CXCL10抗體之組合、及抗-CD3抗體與**化合物**之組合於血糖值上之效應。數據表示為平均值 + SEM。n = 11至14隻/組。*p<0.05、**p<0.01、****p<0.0001，使用雙向ANOVA，後接塔基多重比較檢定(Tukey's multiple comparisons test)。灰色區域描繪代表糖尿病階段之BGV。

圖3：於NOD小鼠中，治療於BGV上之效應

【0028】 圖3顯示在NOD小鼠中**化合物**單藥療法、抗-CD3抗體單藥療法、其組合、及抗-CD3抗體與抗-CXCL10抗體之組合於血糖值上之治療效應。在T1D發作時開始治療，該發作定義為BGV ≥ 300 mg/dL之首次量測。數據表示為平均值 + SEM。n = 14至17隻/組。***p<0.001，****p<0.0001，使用混合效應分析，後接塔基多重比較檢定。灰色區域描繪代表糖尿病階段之BGV。

圖4：於NOD小鼠中，治療於自治療開始之疾病進展之效應

【0029】 圖4顯示在NOD小鼠中**化合物**單藥療法、抗-CD3抗體單藥療法、其組合、及抗-CD3抗體與抗-CXCL10抗體之組合於T1D疾病進展上之治療效應。疾病進展表示為與治療開始時的BGV相比每隻小鼠在40週齡時之BGV之增加百分比，將該治療開始時的BGV增加百分比設定為100%。數據表示為平均值 + SEM。n = 14至17隻/組。***p<0.001，使用單向ANOVA，後接塔基多重比較檢定。

圖5：於治療開始時之非嚴重糖尿病NOD小鼠中，治療於BGV上之效應

【0030】 圖5顯示在非嚴重糖尿病NOD小鼠中**化合物**單藥療法、抗-CD3抗體單藥療法、其組合、及抗-CD3抗體與抗-CXCL10抗體之組合於BGV上之治療效應。非嚴重糖尿病NOD小鼠定義為其中當BGV介於300與400 mg/dL之間時開始治療之小鼠。數據表示為平均值 + SEM。n = 7至11隻/組。*p<0.05，***p<0.001，****p<0.0001，使用混合效應分析，後接塔基多重比較檢定。灰色區域描繪代表糖尿病階段之BGV。

圖6：於非嚴重糖尿病NOD小鼠中，治療於自治療開始之疾病進展上之效應

【0031】 圖6顯示在非嚴重糖尿病NOD小鼠中**化合物**單藥療法、抗-CD3抗體單藥療法、其組合、及抗-CD3抗體與抗-CXCL10抗體之組合於T1D疾病進展上之治療效應。非嚴重糖尿病NOD小鼠定義為其中當BGV介於300與400 mg/dL之間時開始治療之小鼠。疾病進展表示為與治療開始時之BGV相比每隻小鼠在40週齡時之BGV之增加百分比，將治療開始時之BGV之增加百分比設定為100%。數據表示為平均值 + SEM。n = 7

至11隻/組。*p<0.05，**p<0.01，***p<0.001，使用單向ANOVA，後接塔基多重比較檢定。

【實施方式】

【0032】 1)在第一實施例中，本發明係關於一種醫藥組合，其包含第一活性醫藥成分(其為1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮(後文中亦稱為「**化合物**」)或其醫藥上可接受之鹽)及第二活性醫藥成分(其為抗-CD3單株抗體)。

【0033】 **化合物**係強效、不可逾越且選擇性$CXCR_3$受體拮抗劑。**化合物**已描述為可用於預防及/或治療與$CXCR_3$受體及/或其配位體CXCL9、CXCL10及CXCL11之功能障礙有關的疾病或病症，諸如(自體)免疫/發炎介導之病症；肺部病症；心血管病症；傳染病；纖維變性病症；神經退化性病症；及腫瘤疾病；且尤其是類風濕性關節炎、多發性硬化症、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、類肉瘤病、全身性硬化症、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、間質性膀胱炎、乳糜瀉、重症肌無力症、1型糖尿病、白斑病、葡萄膜炎、發炎性肌病、乾眼病、甲狀腺炎(包括葛瑞夫茲氏症(Grave's disease))、移植排斥、急性及/或慢性移植物抗宿主疾病、急性肺損傷、急性呼吸道窘迫症候群、氣喘、慢性阻塞性肺病、動脈粥樣硬化、心肌炎、流行性感冒、大腦瘧疾、肝硬化、阿茲海默氏症、神經退化、杭丁頓氏舞蹈症、視神經脊隨炎、慢性發炎性脫髓鞘性多神經病、吉蘭-巴雷症候群、腦部腫瘤、結腸癌、乳癌、及/或癌症之轉移性擴散(WO 2016/113344；PCT/EP2022/051786)。**化合物**可根據揭示於WO 2016/113344中之程序來製備。

【0034】 應理解，本發明涵蓋呈任何形式之**化合物**，包括**化合物**之非晶型以及結晶形式。應進一步理解，**化合物**之結晶形式涵蓋**化合物**之結晶形式之所有類型，包括純粹分子之多晶型物、溶劑合物、水合物、分子鹽及共晶體(當該相同分子可與不同共晶體形成劑共結晶時)，只要其適合於醫藥投與。

【0035】 2)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)之醫藥組合，其中該第一活性醫藥成分為1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮(亦即呈游離非鹽形式之**化合物**)。

【0036】 3)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)或2)中任一項之醫藥組合，其中該第二活性醫藥成分為人類化或完全人類抗-CD3單株抗體。

【0037】 4)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)或2)中任一項之醫藥組合，其中該第二活性醫藥成分為人類化抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或維西珠單抗)。

【0038】 5)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)或2)中任一項之醫藥組合，其中該第二活性醫藥成分為完全人類抗-CD3單株抗體(尤其是弗拉魯單抗)。

【0039】 6)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)或2)中任一項之醫藥組合，其中該第二活性醫藥成分選自由奧昔珠單抗、替利珠單抗、維西珠單抗及弗拉魯單抗組成之群。

【0040】 7)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)或2)中任一項之醫藥組合，其中該第二活性醫藥成分選自由奧昔珠單抗及替利珠單抗組

成之群。

【0041】 8)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)或2)中任一項之醫藥組合，其中該第二活性醫藥成分選自由替利珠單抗及弗拉魯單抗組成之群。

【0042】 9)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)或2)中任一項之醫藥組合，其中該第二活性醫藥成分為替利珠單抗。

【0043】 10)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)或2)中任一項之醫藥組合，其中該第二活性醫藥成分為弗拉魯單抗。

【0044】 11)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)或2)中任一項之醫藥組合，其中該第二活性醫藥成分為奧昔珠單抗。

【0045】 12)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)或2)中任一項之醫藥組合，其中該第二活性醫藥成分為維西珠單抗。

【0046】 替利珠單抗在用於預防或治療1型糖尿病之臨床試驗中進行研究(尤其是在患有最近發作之1型糖尿病的患者及處於風險中的患者中)。替利珠單抗可藉由口服、鼻、皮下或靜脈內投與(尤其藉由皮下或靜脈內投與；且特別藉由靜脈內投與)來投與。用於靜脈內輸注之醫藥組合物通常包含替利珠單抗及0.9%氯化鈉水溶液。替利珠單抗並不是長期投與但可在使用或不使用上調滴定方案(亦即逐步增加日劑量直至達到目標劑量)下；且尤其是在使用上調滴定方案下每天一次或每隔一天一次(尤其是每天一次)投與6至20天(尤其是10至18天且特別是12至14天)之治療期。該上調滴定可藉由使用3至10 (尤其是4至6，且特別是5)種不同劑量之替利珠單抗進行，其中在治療的每一天的劑量等於或高於在前一天的劑量且其中該上調滴定之最高劑量等於欲投與及/或係投與直至該治療期結束之

目標劑量。較佳地，該給藥方案由投與自第1天(治療的第一天)直至第5天以達到目標劑量之日遞增劑量(亦即5種不同連續遞增劑量)、及由投與介於第5天與治療結束之間(在第10天至第18天(特別是在第14天))之不變劑量(即目標劑量)所組成。可基於個別患者之體表面積(BSA) (以平方公尺[m^2]量測)計算欲投與及/或係投與的替利珠單抗之劑量。替利珠單抗之該累積劑量可介於5.0 mg/m^2 BSA與15.0 mg/m^2 BSA之間(尤其是介於7.0 mg/m^2 BSA與11.0 mg/m^2 BSA之間；且特別為約9.0 mg/m^2 BSA)。或者，替利珠單抗之累積劑量可介於10.0 mg/m^2 BSA與12.0 mg/m^2 BSA之間。替利珠單抗之日劑量(在沒有上調滴定方案下)或目標劑量(就上調滴定方案而言)可等於或低於1300 μg/m^2 BSA (尤其是介於600 μg/m^2 BSA與1000 μg/m^2 BSA之間；且特別為約826 μg/m^2 BSA)。或者，日劑量或目標劑量為約1030 μg/m^2 BSA。一種較佳給藥方案之一個實例係在治療的第1天投與約51 μg/m^2 BSA、在第2天投與約103 μg/m^2 BSA、在第3天投與約207 μg/m^2 BSA、在第4天投與約413 μg/m^2 BSA、及在第5天至第14天的每一天投與約826 μg/m^2 BSA。一種較佳給藥方案之另一個實例係在治療的第1天投與約65 μg/m^2 BSA、在第2天投與約125 μg/m^2 BSA、在第3天投與約250 μg/m^2 BSA、在第4天投與約500 μg/m^2 BSA、及在第5天至第14天的每一天投與約1030 μg/m^2 BSA。一個或兩個(尤其是一個)另外治療期可重複替利珠單抗之治療，其中該第二或第三治療期期間之給藥方案可與任何早期治療期期間之給藥方案相同或不同。較佳地，在不同治療期期間，該給藥方案相同。兩個治療期之間之時間間隔為至少5個月(尤其是6至12個月)。

【0047】 可藉由通常用於計算體表面積之任何公式，尤其藉由莫斯

特勒公式(Mosteller formula)來量測或計算BSA：

$$BSA\ [m^2] = ((身高[cm] \times 體重[kg]) / 3600)^{1/2}$$

較佳地，BSA係在給定治療期的治療的第一天(尤其是緊接第一治療前)使用莫斯特勒公式來計算且係基於患者在該第一治療日的的身高及體重。

【0048】 弗拉魯單抗可藉由口服、鼻、皮下或靜脈內投與(尤其是藉由口服、鼻或皮下投與；且特別是藉由口服或鼻投與)來投與。弗拉魯單抗可在使用或不使用上調滴定方案(亦即逐步增加日劑量直至達到目標劑量)下；且尤其是在使用上調滴定方案下每天一次或每隔一天一次(尤其是每天一次)投與3至30天(尤其是4至12天且特別是5至10天)之治療期。該上調滴定可藉由使用3至10 (尤其是4至6，且特別是5)種不同劑量之弗拉魯單抗進行，其中在治療的每一天的該劑量等於或高於在前一天的劑量且其中該上調滴定之該最高劑量等於欲投與及/或係投與直至該治療期結束之目標劑量。弗拉魯單抗之日劑量(在沒有上調滴定方案下)或目標劑量(就上調滴定方案而言)可介於0.1 mg/60 kg患者體重與10 mg/60 kg患者體重之間(尤其是介於0.5 mg/60 kg患者體重與5.0 mg/60 kg患者體重之間)。較佳口服劑量範圍為每天0.1 mg至5.0 mg。較佳鼻劑量範圍為每天0.05 mg至1.0 mg。較佳皮下劑量範圍為每天0.2 mg至5.0 mg。一個或兩個(尤其是一個)另外治療期可重複弗拉魯單抗之治療，其中該第二或第三治療期期間之該給藥方案可與任何早期治療期期間之給藥方案相同或不同。較佳地，在不同治療期期間，該給藥方案相同。用於口服、鼻及皮下投與之包含弗拉魯單抗之醫藥組合物描述於US 10,688,186中。

【0049】 奧昔珠單抗可藉由口服、鼻、皮下或靜脈內投與(尤其是藉

由靜脈內投與)來投與。奧昔珠單抗可在使用或不使用上調滴定方案(亦即日劑量逐步增加直至達到目標劑量)下每天一次或每隔一天(尤其是每天一次)投與3至20天(尤其是4至12天且特別是6至10天)之治療期。該上調滴定可藉由使用3至10 (尤其是4至8)種不同劑量之奧昔珠單抗進行，其中在治療的每一天的該劑量等於或高於在前一天的劑量且其中該上調滴定之最高劑量等於欲投與及/或係投與直至該治療期結束之目標劑量。奧昔珠單抗之日劑量(在沒有上調滴定方案下)或目標劑量(就上調滴定方案而言)可介於0.5 mg與5.0 mg之間(尤其是介於1.0 mg與3.75 mg之間；且特別是介於1.5 mg與3.0 mg之間)。奧昔珠單抗之累積劑量可介於4.0 mg與27.0 mg之間(尤其是介於6.0 mg與18.0 mg之間；且特別為約9.0 mg)。一個或兩個(尤其是一個)另外治療期可重複奧昔珠單抗之治療，其中該第二或第三治療期期間之該給藥方案可與任何早期治療期期間之給藥方案相同或不同。較佳地，在不同治療期期間，該給藥方案相同。

【0050】 維西珠單抗可藉由口服、鼻、皮下或靜脈內投與(尤其是藉由靜脈內投與)來投與。維西珠單抗可在使用或不使用上調滴定方案(亦即逐步增加日劑量直至達到目標劑量)下每天一次或每隔一天一次(尤其是每天一次)投與2至10天(尤其是2至5天且特別是2天)之治療期。該上調滴定可藉由使用2至5種不同劑量之維西珠單抗進行，其中在治療的每一天的劑量等於或高於在前一天的劑量且其中該上調滴定之最高劑量等於欲投與及/或係投與直至該治療期結束之目標劑量。維西珠單抗之日劑量(在沒有上調滴定方案下)或目標劑量(就上調滴定方案而言)可介於3 μg/kg患者體重與15 μg/kg患者體重之間(尤其是介於4 μg/kg患者體重與12.5 μg/kg患者體重之間；且特別為約5 μg/kg患者體重)。維西珠單抗之累積劑量可介於

6 μg/kg患者體重與30 μg/kg患者體重之間(尤其是介於8 μg/kg患者體重與25 μg/kg患者體重之間；且特別為約10 μg/kg患者體重)。一個或兩個(尤其是一個)另外治療期可重複維西珠單抗之治療，其中該第二或第三治療期期間之該給藥方案可與任何早期治療期期間之給藥方案相同或不同。較佳地，在不同治療期期間，該給藥方案相同。

【0051】 13)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)至12)中任一項之醫藥組合，其中**化合物**或其醫藥上可接受之鹽係包含於用於**化合物**或其醫藥上可接受之鹽之口服或靜脈內投與(尤其是口服投與)之醫藥劑型中。

【0052】 14)本發明之另一個實施例係關於如實施例13)之醫藥組合，其中**化合物**係以介於4.0 mg與100 mg之間之單位劑量包含在該醫藥劑型中。

【0053】 假如**化合物**係以及/或欲以每天一個單位劑量(每天一次)投與，則**化合物**之單位劑量的下限尤其為10 mg、15 mg及20 mg，上限為100 mg、80 mg及60 mg。應理解，每個下限可與每個上限進行組合。因此，應在此特別揭示下限及上限之所有組合。尤其地，該單位劑量介於10 mg與100 mg之間。

【0054】 假如**化合物**係以及/或欲以每天兩個單獨單位劑量(每天兩次)投與，則**化合物**之單位劑量的下限尤其為4.0 mg、8.0 mg、15 mg及20 mg，上限為50 mg、40 mg及30 mg。應理解，每個下限可與每個上限進行組合。因此，應在此特別揭示下限及上限之所有組合。尤其地，該單位劑量介於8.0 mg與50 mg之間；特別地，該單位劑量為20 mg。

【0055】 15)本發明之另一個實施例係關於如請求項1)至14)中任一

項之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體係包含在用於該抗-CD3單株抗體之口服、鼻、皮下或靜脈內投與之醫藥劑型中。

【0056】 16)本發明之另一個實施例係關於如請求項1)至14)中任一項之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體係包含在用於該抗-CD3單株抗體之靜脈內投與之醫藥劑型中。

【0057】 17)本發明之另一個實施例係關於如請求項1)至14)中任一項之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體係包含在用於該抗-CD3單株抗體之口服或鼻投與之醫藥劑型中。

【0058】 18)本發明之另一個實施例係關於如實施例15)至17)中任一項之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體(尤其是替利珠單抗)係以介於50 μg/m^2 BSA與1000 μg/m^2 BSA之間之單位劑量包含在該醫藥劑型中。

【0059】 該抗-CD3單株抗體(尤其是替利珠單抗)之單位劑量之下限為50 μg/m^2 BSA、100 μg/m^2 BSA、400 μg/m^2 BSA及600 μg/m^2 BSA，上限為1000 μg/m^2 BSA、900 μg/m^2 BSA及826 μg/m^2 BSA。應理解，每個下限可與每個上限進行組合。因此，應在此特別揭示下限及上限之所有組合。尤其地，該劑量單位為約826 μg/m^2 BSA。或者，該單位劑量介於800 μg/m^2 BSA與1200 μg/m^2 BSA之間，且特別地為約1030 μg/m^2 BSA。

【0060】 可藉由通常用於計算BSA之任何公式，尤其藉由莫斯特勒公式量測或計算相應患者之體表面積(BSA)(以平方公尺[m^2]量測)。

【0061】 19)本發明之另一個實施例係關於如實施例15)至17)中任一項之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗及弗拉魯單抗)係以介於0.1 mg與10 mg之間之單位劑量包含在該醫藥劑型中。

【0062】 該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗及弗拉魯單抗)之單位劑量之下限為0.1 mg、0.5 mg、1.0 mg及1.5 mg，上限為10 mg、5.0 mg、3.0 mg及2.0 mg。應理解，每個下限可與每個上限進行組合。因此，應在此特別揭示下限及上限之所有組合。

【0063】 20)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)至19)中任一項之醫藥組合，其中該第一活性醫藥成分及該第二活性醫藥成分係包含在單一醫藥組合物中。

【0064】 該單一醫藥組合物包含作為活性醫藥成分之**化合物**或其醫藥上可接受之鹽及抗-CD3單株抗體以及至少一種醫藥上可接受之載劑材料。

【0065】 在如實施例20)之特定情況下，其中一種活性醫藥成分欲及/或係比另一種活性醫藥成分更頻繁地投與，每天所需的該等醫藥組合物中僅一者或若干者(多至較不頻繁地投與之活性醫藥成分之投與次數)將含有該第一活性醫藥成分及該第二活性醫藥成分二者。例如，在該兩種活性醫藥成分中之一者每天投與一次及另一種活性醫藥成分每天投與兩次之情況下，每天所需的該兩種醫藥組合物中僅一者將含有該第一活性醫藥成分及該第二活性醫藥成分二者而另一者將僅含有每天投與兩次的活性醫藥成分。

【0066】 此外，就如實施例20)之醫藥組合而言，其中該第一活性醫藥成分及/或該第二活性醫藥成分欲及/或係根據劑量上調滴定方案投與，該劑量上調滴定所需的該等醫藥組合物將含有該劑量上調滴定方案之不同步驟所需的活性醫藥成分量。

【0067】 21)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)至19)中任一

項之醫藥組合，其中該第一活性醫藥成分及該第二活性醫藥成分係包含在分開醫藥組合物中。

【0068】 該等分開醫藥組合物中之一者包含作為活性醫藥成分之**化合物**或其醫藥上可接受之鹽及至少一種醫藥上可接受之載劑材料。該等分開醫藥組合物中之另一者包含作為活性醫藥成分之抗-CD3單株抗體及至少一種醫藥上可接受之載劑材料。

【0069】 假如該第一活性醫藥成分及該第二活性醫藥成分係包含在分開醫藥組合物中，則其可同時、依序或分開投與；較佳地，該等分開醫藥組合物係同時或依序(尤其是依序)投與。假如該第一活性醫藥成分係例如每天投與兩次及該第二活性醫藥成分係每天投與一次，則該等分開醫藥組合物較佳係每天一次同時或依序(尤其是依序)投與。若依序或分開投與，則該等分開醫藥組合物可以一種或另一種順序投與。對於該等分開醫藥組合物，每天的投與次數可相同或不同。例如，一種醫藥組合物可每天兩次投與，及另一種醫藥組合物可每天一次或每天兩次投與。較佳地，該包含**化合物**或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物欲及/或係每天一次或兩次(尤其是每天兩次)投與及該包含第二活性醫藥成分之醫藥組合物欲及/或係每天一次投與。此外，該等分開醫藥組合物可藉由相同或不同投與途徑(較佳藉由不同投與途徑)來投與。最佳地，該包含**化合物**之醫藥組合物欲及/或係經口投與，及該包含第二活性醫藥成分之醫藥組合物欲及/或係經靜脈內投與。該第一活性醫藥成分及/或該第二活性醫藥成分可彼此獨立地根據高至相應目標劑量之劑量上調滴定方案投與；該劑量上調滴定所需的包含該第一活性醫藥成分及/或該第二活性醫藥成分之該等醫藥組合物將含有該劑量上調滴定方案之不同步驟所需的活性醫藥成分量。該兩種分

開醫藥組合物可投與相同治療期或不同治療期。較佳地，與該包含第二活性醫藥成分之醫藥組合物相比，該包含**化合物**或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物欲投與及/或係投與一段更長治療期(例如，長於30天，特別是長於一年且特別是長期)。較佳地，包含該第二活性醫藥成分之該醫藥組合物欲投與及/或係投與2至30天之治療期。該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗及弗拉魯單抗)之治療期之下限為2天、4天、6天及10天，上限為30天、20天、18天及14天。應理解，每個下限可與每個上限進行組合。因此，應在此特別揭示下限及上限之所有組合。最佳地，該抗-CD3單株抗體(尤其是替利珠單抗)之治療期為12天至14天。該包含**化合物**之醫藥組合物至患者之首次投與可係在該包含第二活性醫藥成分(抗-CD3單株抗體)之醫藥組合物之治療期的第一天；或在該治療期之任一剩餘日(尤其是在該治療期的第一半期間之第2天或任何其他日)；或在該包含第二活性醫藥成分之醫藥組合物之最後一次投與後(亦即在該治療期結束後(但不得晚於該治療期間結束後60天))的任何日。較佳地，該包含**化合物**之醫藥組合物至患者之首次投與可係在該包含第二活性醫藥成分之醫藥組合物之治療期期間的任何日；或在此後30天(尤其是14天，特別是1天)內。最佳地，該包含**化合物**之醫藥組合物至患者之首次投與可係在該包含第二活性醫藥成分(抗-CD3單株抗體)之醫藥組合物之治療期的第一天。

【0070】 22)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)至21)中任一項之醫藥組合，其用作藥物。

【0071】 23)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)至21)中任一項之醫藥組合，其用於預防及/或治療與CXCR3受體之功能障礙及/或透過

CXCR3 (CXCL9、CXCL10及CXCL11)信號傳遞之配位體之功能障礙相關聯之疾病或病症。

【0072】 與CXCR3受體或其配位體之功能障礙相關聯之此類疾病或病症為其中需要人類CXCR3受體之調節劑之疾病或病症。上述疾病或病症可特定言之定義為包含(自體)免疫/發炎介導之病症；肺部病症；心血管疾病；傳染病；纖維變性病症；神經退化性病症；及腫瘤疾病。

【0073】 (自體)免疫/發炎介導之病症可定義為包含類風濕性關節炎(RA)；多發性硬化症(MS)；發炎性腸病(IBD；包含克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)；原發性膽汁性肝硬化(PBC)；自體免疫肝炎；全身性紅斑狼瘡(SLE)；狼瘡性腎炎；抗磷脂質症候群；休格倫氏症候群(Sjögren Syndrome)；類肉瘤病；全身性硬化症；椎關節炎；牛皮癬；牛皮癬性關節炎；間質性膀胱炎；乳糜瀉；甲狀腺炎，諸如橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、淋巴球性甲狀腺炎、葛瑞夫茲氏症；重症肌無力症；1型糖尿病(尤其是自體免疫T1D)；葡萄膜炎；表層鞏膜炎；鞏膜炎；川崎病(Kawasaki's disease)；葡萄膜視網膜炎(uveo-retinitis)；後葡萄膜炎；與貝西氏病(Behcet's disease)相關聯之葡萄膜炎；葡萄膜腦膜炎症候群(uveomeningitis syndrome)；白斑病、；過敏性腦脊髓炎；異位性疾病，諸如鼻炎、結膜炎、皮膚炎；感染後自體免疫疾病，包括風濕熱及感染後腎絲球腎炎；肌病(包含發炎性肌病)；肥胖及與移植物有關的病症。與移植有關的病症可定義為包含移植排斥，諸如所移植器官(諸如腎臟、肝臟、心臟、肺、胰臟、角膜及皮膚；急性及/或慢性移植物抗宿主疾病；及慢性同種異體移植血管病變)之排斥。

【0074】 肺部病症可定義為包含急性肺損傷；急性呼吸道窘迫症候

群；氣喘；及慢性阻塞性肺病(COPD)。

【0075】 心血管疾病可定義為包含動脈粥樣硬化；及心肌炎。

【0076】 傳染病可定義為包含由各種傳染原(infectious agent)介導之疾病及由其產生之併發症；諸如瘧疾、大腦瘧疾、麻瘋、結核病、流行性感冒、岡地弓漿蟲病(toxoplasma gondii)、登革熱(dengue)、B型及C型肝炎、單純疱疹、利什曼體病(leishmania)、沙眼披衣菌(chlamydia trachomatis)、萊姆病(lyme disease)及西尼羅河病毒(west nile virus)。

【0077】 纖維變性病症可定義為包含肝硬化、特發性肺纖維化、腎纖維化、心肌內膜纖維化、全身性硬化症及關節纖維化。

【0078】 神經退化性病症可定義為包含神經退化及與神經元死亡有關之病狀，諸如多發性硬化症(包括復發性緩解性多發性硬化症及進行性多發性硬化症)、阿茲海默氏症、帕金森氏症(Parkinson's disease)、杭丁頓氏舞蹈症、HIV相關癡呆、普里昂蛋白(prion)介導之神經退化、癲癇症、中風、大腦缺血、腦性麻痺、視神經脊隨炎、臨床孤立症候群、阿爾珀斯病(Alpers' disease)、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、老年癡呆、路易體癡呆(dementia with Lewy bodies)、雷特氏症候群(Rett syndrome)、脊髓創傷、創傷性腦損傷、三叉神經痛、慢性發炎性脫髓鞘性多神經病、吉蘭-巴雷症候群、嗜睡症、舌咽神經痛(glossopharyngeal neuralgia)、輕度認知能力下降、認知能力下降、脊髓肌萎縮症及大腦瘧疾。中風尤其包括腦內出血(ICH)；蛛網膜下出血(包括動脈瘤性蛛網膜下出血)；及與前述中之任何者有關的發炎及併發症。

【0079】 腫瘤疾病可定義為包含各種癌症，諸如大腸癌、直腸癌、乳癌、肺癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、食道癌、胃癌、脾臟癌、膽管

癌、脾臟癌、腎癌、膀胱癌、子宮癌、卵巢癌、子宮頸癌、睾丸癌、甲狀腺癌、胰臟癌、腦腫瘤、血液腫瘤、嗜鹼粒細胞腺瘤(basophil adenoma)、泌乳素瘤、高乳促素血症(hyperprolactinemia)、腺瘤、子宮內膜癌、結腸癌；慢性淋巴球性白血病(CLL)；及(尤其是)癌症之轉移性擴散。

【0080】 24)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)至21)中任一項之醫藥組合，其用於預防及/或治療疾病或病症，該疾病或病症選自1型糖尿病(T1D) (尤其是自體免疫T1D)、多發性硬化症、白斑病、器官移植排斥(尤其是腎及心臟同種異體移植排斥)、甲狀腺眼病、類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、乳糜瀉、動脈粥樣硬化、牛皮癬、肺發炎、牛皮癬性關節炎及出血(包括腦內出血(ICH)；蜘蛛膜下腔出血(包括動脈瘤性蜘蛛膜下腔出血)；及與前述任何者有關的發炎及併發症)。

【0081】 25)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)至21)中任一項之醫藥組合，其用於預防及/或治療疾病或病症，該疾病或病症選自1型糖尿病(T1D) (尤其是自體免疫T1D)、多發性硬化症、白斑病、器官移植排斥(尤其是腎及心臟同種異體移植排斥)、甲狀腺眼病、類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、乳糜瀉、動脈粥樣硬化、牛皮癬、肺發炎及牛皮癬性關節炎。

【0082】 26)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)至21)中任一項之醫藥組合，其用於預防及/或治療疾病或病症，該疾病或病症選自1型糖尿病(T1D) (尤其是自體免疫T1D)、多發性硬化症、器官移植排斥(尤其是腎及心臟同種異體移植排斥)、甲狀腺眼病、類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、乳糜瀉、動脈粥樣硬化、牛皮癬、肺發炎及牛皮癬

性關節炎。

【0083】 27)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)至21)中任一項之醫藥組合，其用於預防及/或治療白斑病。

【0084】 28)本發明之另一個實施例係關於如實施例1)至21)中任一項之醫藥組合，其用於預防及/或治療1型糖尿病(尤其是自體免疫T1D)。

【0085】 在實施例28)之第一子實施例中，本發明係關於如實施例1)至21)中任一項之醫藥組合，其用於預防及/或治療(尤其是預防)處於風險中的患者之1型糖尿病(尤其是自體免疫T1D)。

【0086】 術語「處於風險中的患者」(或或者「處於風險中的個體」)如本文中關於1型糖尿病所使用係指具有至少50% (尤其是至少65%且特別是至少80%)之發展出階段3 1型糖尿病之終生風險的個體。尤其地，「處於風險中的患者」為具有兩種或更多種T1D相關及/或胰島特異性(尤其是胰島特異性)自體抗體之個體。最重要的T1D相關及/或胰島特異性自體抗體為抗麩胺酸脫羧酶65 (GAD65)、抗胰島細胞抗體512 (ICA512)、微型胰島素自體抗體(mIAA)、鋅轉運蛋白8 (ZnT8)及胰島細胞抗體(ICA)。根據其臨床特徵，處於風險中的患者可歸類為階段1或階段2。處於風險中的患者可尤其定義為具有患有T1D的親屬(尤其是第一度親屬(諸如弟兄姊妹、父母及後代)及第二度親屬(諸如祖父母、孫子女、半弟兄姊妹、阿姨及叔叔；且特別是第一度親屬，諸如弟兄姊妹、父母及後代))之具有兩種或更多種T1D相關及/或胰島特異性(尤其是胰島特異性)自體抗體的個體；或定義為具有兩種或更多種T1D相關及/或胰島特異性(尤其是胰島特異性)自體抗體及血糖異常(例如藉由75 g口服葡萄糖耐受實驗(OGTT)診斷得)之個體；或定義為具有患有T1D的親屬(尤其是第一度親

屬(諸如弟兄姊妹、父母及後代)及第二度親屬(諸如祖父母、孫子女、半弟兄姊妹、阿姨及叔叔)；且特別是第一度親屬，諸如弟兄姊妹、父母及後代)之具有兩種或更多種T1D相關及/或胰島特異性(尤其是胰島特異性)自體抗體及血糖異常(例如藉由OGTT診斷得)的個體。血糖異常可藉由≥100 mg/dL (≥5.6 mmol/L)或≥110 mg/dL (≥6.2 mmol/L)之空腹血漿葡萄糖(尤其是藉由介於100與125 mg/dL (≥5.6至6.9 mmol/L)之間之空腹血漿葡萄糖、OGTT期間介於140與199 mg/dL (7.8至11.0 mmol/L)之間之2小時血漿葡萄糖、在OGTT之中間時間點時之高葡萄糖含量(30、60或90 min含量為≥200 mg/dL (≥11.1 mmol/L))及/或≥5.7% (≥39 mmol/mol)之HbA_{1c}定義。

【0087】 在實施例28)之第二子實施例中，本發明係關於如實施例1)至21)中任一項之醫藥組合，其用於預防及/或治療(尤其是治療)最近發作之T1D患者中之1型糖尿病(尤其是自體免疫T1D)。

【0088】 術語「最近發作之1型糖尿病(T1D)患者」或「患有最近發作之1型糖尿病(T1D)的患者」如本文所用係指在治療開始前(尤其是在開始用如實施例1)至21)中任一實施例之醫藥組合治療前)最多150天(或最多105天；或最多56天；尤其是最多150天)內臨床上診斷為患有1型糖尿病的患者。1型糖尿病之症狀及徵兆可包括多尿、多飲(polydipsia)、體重損失、無力、糖尿病性酮酸症(DKA)及其他(尤其是多尿、多飲、體重損失、無力及糖尿病性酮酸症(DKA))。患有最新發作之1型糖尿病的患者需要重複投與外源胰島素(即使對於特定患者，外源胰島素之投與可中斷一段特定時間期(長至幾天或幾週))。

【0089】 在實施例28)之第三子實施例中，本發明係關於如實施例1)

至21)中任一項之醫藥組合物，其用於預防及/或治療處於風險中的患者及最近發作之T1D患者中之1型糖尿病(尤其是自體免疫T1D)。

【0090】 T1D之進展可以3個階段來描述(Insel RA等人，Diabetes Care 2015 38(10):1964-74)：

● 階段1(無症狀階段)代表已發展出兩種或更多種1型糖尿病相關胰島自體抗體但為血糖濃度正常(normoglycemic)的個體；

● 階段2 (症狀前階段)代表其疾病已進展至因功能性β-細胞質量損失所致而發展出葡萄糖不耐受或血糖異常之具有兩種或更多種胰島自體抗體的個體；

● 階段3 (症狀或臨床階段)代表其殘餘β-細胞容量不足以維持葡萄糖控制且其需要外源胰島素之個體。階段3代表糖尿病之典型臨床症狀及徵兆之表現，其可包括多尿、多飲、體重損失、疲勞、糖尿病性酮酸症(DKA)及其他。

【0091】 術語「預防及/或治療」如本文所定義的疾病及病症之上下文中所用尤其係指治療該等疾病及病症；其中對於進行性疾病及病症(尤其是對於最近發作之T1D患者中之1型糖尿病且特別是1型糖尿病)，該術語「治療」特定言之係指降低該等疾病或病症(尤其是1型糖尿病且特別是最近發作之T1D患者中之1型糖尿病)之進展速率或係指延遲該等疾病或病症(尤其是1型糖尿病且特別是最近發作之T1D患者中之1型糖尿病)之一或多種症狀之惡化。在另一個態樣中，術語「預防或治療」如本文所定義的疾病及病症之上下文中所用尤其係指預防該等疾病及病症(尤其是1型糖尿病且特別是處於風險中的患者中之1型糖尿病)，特定言之係指預防或延遲(尤其是延遲)處於風險中/經診斷為處於發展出此種疾病或病症(尤其是1型

糖尿病)風險中的患者中之該等疾病或病症(尤其是1型糖尿病)之發作或係指預防或延遲(尤其是延遲)處於風險中的T1D患者中之該等疾病或病症(尤其是1型糖尿病且特別是1型糖尿病)之一或多種症狀之發作。在1型糖尿病(尤其是處於風險中的患者中之1型糖尿病)之特定情況下，術語「預防」如本文所用亦可指預防或延長(尤其是延遲)自T1D之早期階段轉變至T1D之晚期階段(諸如自階段1 T1D轉變至階段2 T1D或自階段2 T1D轉變至階段3 T1D；尤其是自階段2 T1D轉變至階段3 T1D)。

【0092】 本發明亦關於一種用於預防及/或治療如實施例23)至28)中任一項中所列之疾病或病症之方法，其包括對有需要的個體(較佳係人類個體)投與醫藥活性量之如實施例1)至21)中任一項之醫藥組合。

【0093】 29)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至28)中任一項使用之醫藥組合，其中**化合物**或其醫藥上可接受之鹽(尤其是**化合物**)欲及/或係藉由口服或靜脈內投與投與給患者。

【0094】 30)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至28)中任一項使用之醫藥組合，其中**化合物**或其醫藥上可接受之鹽(尤其是**化合物**)欲及/或係藉由口服投與投與給患者。

【0095】 31)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至30)中任一項使用之醫藥組合，其中**化合物**或其醫藥上可接受之鹽(尤其是**化合物**)欲及/或係每天一次或兩次(尤其是每天兩次)投與給患者。

【0096】 32)本發明之另一個實施例係關於如實施例31)使用之醫藥組合，其中**化合物**或其醫藥上可接受之鹽(尤其是**化合物**)欲投與及/或係投與給患者持續至少1年(尤其是至少5年，且特別是至少10年)之治療期。

【0097】 33)本發明之另一個實施例係關於如實施例31)使用之醫藥

組合，其中**化合物**或其醫藥上可接受之鹽(尤其是**化合物**)欲及/或係長期投與給患者。

【0098】 術語「長期治療」(或「長期地」)係指從用相應活性醫藥成分治療之第一天開始直至用活性醫藥成分治療患者之進一步繼續不再可行或指示之治療期。用活性醫藥成分治療患者可能例如因原因(諸如治療之副作用、個體之健康狀況之變化(需要例如不同藥療)、個體生活中其他相關情況之變化、個體之死亡及類似者)而不再可行或指示。尤其地，術語「長期治療」 (或「長期地」)係指從用相應活性醫藥成分治療之第一天開始直至用活性醫藥成分治療患者之進一步繼續不可行或指示之至少10年之治療期。

【0099】 34)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至33)中任一項使用之醫藥組合，其中欲投與及/或係投與給患者之**化合物**或其醫藥上可接受之鹽(尤其是**化合物**)之量係介於8.0 mg/天與100 mg/天之間。

【0100】 假如**化合物**係及/或欲每天一次投與，則欲及/或係每天投與給患者之**化合物**之量之下限為10 mg、15 mg及20 mg，上限為100 mg、80 mg及60 mg。應理解，每個下限可與每個上限進行組合。因此，應在此特別揭示下限及上限之所有組合。尤其地，每天的**化合物**量係介於10 mg與100 mg之間。

【0101】 假如**化合物**係及/或欲每天兩次投與，則欲及/或係每天投與給患者之**化合物**之量之下限為8.0 mg (尤其是2倍於4.0 mg)、16 mg (尤其是2倍於8.0 mg)、30 mg (尤其是2倍於15 mg)及40 mg (尤其是2倍於20 mg)，上限為100 mg (尤其是2倍於50 mg)、80 mg (尤其是2倍於40 mg)及60 mg (尤其是2倍於30 mg)。應理解，每個下限可與每個上限進行組

合。因此，應在此特別揭示下限及上限之所有組合。尤其地，每天的**化合物**量係介於16 mg (尤其是2倍於8.0 mg)與100 mg (尤其是2倍於50 mg)之間。

【0102】 為避免疑義，對於本發明而言，**化合物**之任何量/單位劑量(單位為mg)係指適合於以此種量/單位劑量投與具有550.48 g/mol之分子量之呈游離鹼形式之**化合物**之量/單位劑量。假如**化合物**以不同於無水遊離鹼之形式(諸如呈醫藥上可接受之鹽之形式)；及/或溶劑合物(諸如水合物)存在於此種組合物中，則此種量/單位劑量可能需要在醫藥組合物中進行調整。

【0103】 35)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至34)中任一項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗)欲及/或係藉由口服、鼻、皮下或靜脈內投與(尤其是藉由口服、鼻或靜脈內投與)投與給患者。

【0104】 36)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至34)中任一項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗)欲及/或係藉由口服或鼻投與投與給患者。

【0105】 37)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至34)中任一項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗)欲及/或係藉由靜脈內投與投與給患者。

【0106】 38)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至34)中任一項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體為替利珠單抗，且其中該抗-CD3單株抗體欲及/或係藉由靜脈內投與投與給患者。

【0107】 39)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至38)中任一

項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗)欲及/或係每天一次或兩次(尤其是每天一次)投與給患者。

【0108】 40)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至38)中任一項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體為替利珠單抗，且其中該抗-CD3單株抗體欲及/或係每天一次投與給患者。

【0109】 41)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至40)中任一項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗)欲投與及/或係投與給患者持續2至30天之治療期。

【0110】 該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗)之治療期之下限為2天、4天、6天及10天，上限為30天、20天、18天及14天。應理解，每個下限可與每個上限進行組合。因此，應在此特別揭示下限及上限之所有組合。最佳地，該抗-CD3單株抗體(尤其是替利珠單抗)之治療期為12天至14天。

【0111】 42)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至40)中任一項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體為替利珠單抗，且其中該抗-CD3單株抗體欲投與及/或係投與給患者持續6至20天之治療期。

【0112】 替利珠單抗治療期之下限為6天、8天、10天及12天，上限為20天、18天、16天及14天。應理解，每個下限可與每個上限進行組合。因此，應在此特別揭示下限及上限之所有組合。最佳地，該替利珠單抗之治療期為12天至14天。

【0113】 43)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至42)中任一項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠

單抗或弗拉魯單抗)欲及/或係藉由使用上調滴定方案(亦即藉由逐步增加日劑量直至達到目標劑量)投與給患者。

【0114】 該上調滴定可藉由使用3至10 (尤其是4至6，且特別是5)種不同劑量之抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗)進行，其中在治療的每一天的該劑量等於或高於在前一天的劑量且其中該上調滴定之最高劑量等於欲投與及/或係投與直至治療期結束之目標劑量。

【0115】 較佳地，該上調滴定期間每個治療日之劑量係高於前一天之劑量。

【0116】 44)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至42)中任一項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體為替利珠單抗；且其中該抗-CD3單株抗體欲及/或係藉由使用上調滴定方案投與給患者，其中在治療的每一天的該劑量等於或高於在前一天的劑量且其中該上調滴定之最高劑量等於該目標劑量。

【0117】 較佳地，該上調滴定期間每個治療日之劑量係高於前一天之劑量。

【0118】 45)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至42)中任一項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體為替利珠單抗；且其中該給藥方案由自第1天(治療的第一天)直至第5天投與每日遞增劑量(亦即5種不同連續增加之劑量)以達到該目標劑量、及在第5天與治療結束之間(在第10天至第18天(特別是在第12天至第14天))投與不變之劑量(該目標劑量)所組成。

【0119】 46)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至42)中任一

項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體為替利珠單抗；且其中該給藥方案由在該治療的第1天投與約51 μg/m^2 BSA、在第2天投與約103 μg/m^2 BSA、在第3天投與約207 μg/m^2 BSA、在第4天投與約413 μg/m^2 BSA、及在第5天至第14天的每一天投與約826 μg/m^2 BSA所組成。

【0120】 或者，該給藥方案由在該治療的第1天投與約65 μg/m^2 BSA之替利珠單抗、在第2天投與約125 μg/m^2 BSA、在第3天投與約250 μg/m^2 BSA、在第4天投與約500 μg/m^2 BSA、及在第5天至第14天的每一天投與約1030 μg/m^2 BSA所組成。

【0121】 47)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至45)中任一項使用之醫藥組合，其中欲投與及/或係投與給患者之該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗)之量係介於0.1 mg/天與10 mg/天之間。

【0122】 欲投與及/或係投與給患者之該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗及弗拉魯單抗)之量之下限為0.1 mg/天、0.5 mg/天、1.0 mg/天及1.5 mg/天，上限為10 mg/天、5.0 mg/天、3.0 mg/天及2.0 mg/天。應理解，每個下限可與每個上限進行組合。因此，應在此特別揭示下限及上限之所有組合。

【0123】 48)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至45)中任一項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體為替利珠單抗；且其中欲投與及/或係投與給患者之該抗-CD3單株抗體之量係介於0.1 mg/天與4.0 mg/天之間。

【0124】 欲投與及/或係投與給患者之替利珠單抗之量之下限為0.1 mg/天、0.5 mg/天及1.0 mg/天，上限為4.0 mg/天、3.0 mg/天及2.0 mg/

天。應理解，每個下限可與每個上限進行組合。因此，應在此特別揭示下限及上限之所有組合。

【0125】 49)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至45)中任一項使用之醫藥組合，其中欲投與及/或係投與給患者之該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗)之量係介於1.5 μg/kg患者體重/天與200 μg/kg患者體重/天之間。

【0126】 欲投與及/或係投與給患者之該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗及弗拉魯單抗)之量之下限為1.5 μg/kg患者體重/天、7.5 μg/kg患者體重/天及15 μg/kg患者體重/天，上限為200 μg/kg患者體重/天、100 μg/kg患者體重/天、60 μg/kg患者體重/天及40 μg/kg患者體重/天。應理解，每個下限可與每個上限進行組合。因此，應在此特別揭示下限及上限之所有組合。

【0127】 50)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至45)中任一項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體為替利珠單抗；且其中欲投與及/或係投與給患者之該抗-CD3單株抗體之量係介於50 μg/m^2 BSA/天與1000 μg/m^2 BSA/天之間。

【0128】 或者，欲投與及/或係投與給患者之替利珠單抗之量係介於50 μg/m^2 BSA/天與1200 μg/m^2 BSA/天之間。

【0129】 欲投與及/或係投與給患者之替利珠單抗之量之下限為50 μg/m^2 BSA/天、100 μg/m^2 BSA/天、400 μg/m^2 BSA/天及600 μg/m^2 BSA/天，上限為1200 μg/m^2 BSA/天、1030 μg/m^2 BSA/天、1000 μg/m^2 BSA/天、900 μg/m^2 BSA/天及826 μg/m^2 BSA/天(尤其是1000 μg/m^2 BSA/天、900 μg/m^2 BSA/天及826 μg/m^2 BSA/天)。應理解，每個下限可

與每個上限進行組合。因此，應在此特別揭示下限及上限之所有組合。尤其地，欲投與及/或係投與給患者之替利珠單抗之量為約826 μg/m^2 BSA/天。或者，欲投與及/或係投與給患者之替利珠單抗之量為約1030 μg/m^2 BSA/天。

【0130】 可藉由通常用於計算BSA之任何公式，尤其藉由莫斯特勒公式量測或計算相應患者之體表面積(BSA)(以平方公尺[m^2]量測)。

【0131】 51)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至50)中任一項使用之醫藥組合，其中欲投與及/或係投與給患者之該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗)之累積劑量係介於5.0 mg與40 mg之間。

【0132】 欲投與及/或係投與給患者之該累積劑量之下限為5.0 mg、7.5 mg及10 mg，上限為40 mg、30 mg及25 mg。應理解，每個下限可與每個上限進行組合。因此，應在此特別揭示下限及上限之所有組合。

【0133】 52)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至50)中任一項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體為替利珠單抗；且其中欲投與及/或係投與給患者之該抗-CD3單株抗體之該累積劑量係介於5.0 mg/m^2 BSA與15 mg/m^2 BSA之間。

【0134】 欲投與及/或係投與給患者之累積劑量之下限為5.0 mg/m^2 BSA、6.5 mg/m^2 BSA及8.0 mg/m^2 BSA，上限為15 mg/m^2 BSA、12 mg/m^2 BSA及10 mg/m^2 BSA。應理解，每個下限可與每個上限進行組合。因此，應在此特別揭示下限及上限之所有組合。較佳地，欲投與及/或係投與給患者之替利珠單抗之該累積劑量為約9.0 mg/m^2 BSA。或者，欲投與及/或係投與給患者之替利珠單抗之該累積劑量介於8.0 mg/m^2 BSA

與12.0 mg/m^2 BSA之間。

【0135】 53)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至52)中任一項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗)欲投與及/或係投與給患者持續一個治療期。

【0136】 54)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至52)中任一項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗；且特別是替利珠單抗)欲投與及/或係投與給患者持續第一治療期及持續第二治療期。

【0137】 應理解，該第一治療期及該第二治療期之給藥方案及治療期持續時間可相同或不同。較佳地，該第一治療期及該第二治療期之給藥方案及治療期持續時間為相同。

【0138】 55)本發明之另一個實施例係關於如實施例54)使用之醫藥組合，其中該介於該第一治療期及該第二治療期之間之時間間隔為至少5個月(尤其為約6至12個月，特別為約6個月或約12個月)。

【0139】 為避免疑義，自該第一治療期之治療的第一天直至該第二治療期之治療的第一天計算時間間隔。例如，若該第一治療期之治療的第一天為2月21日及該第二治療期之治療的第一天為同年8月21日，則該時間間隔為6個月。

【0140】 56)本發明之另一個實施例係關於如實施例54)或55)中任一項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗；且特別是替利珠單抗)欲投與及/或係投與給患者持續第三治療期，其中該第二治療期與該第三治療期之間之時間間隔等於或長於該第一治療期與該第二治療期之間之時間間隔。

【0141】 57)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至56)中任一項使用之醫藥組合，其中該疾病為(自體免疫) 1型糖尿病(在患有階段2 1型糖尿病的患者(個體)中)且其中與未經治療之患者相比，在至少75%的患者中，自階段2 1型糖尿病至階段3 1型糖尿病之進展延遲至少24個月(尤其是至少36個月，且特別是至少48個月)。

【0142】 58)本發明之另一個實施例係關於如實施例22)至56)中任一項使用之醫藥組合，其中該疾病為(自體免疫) 1型糖尿病(在患有階段2 1型糖尿病的患者(個體)中)且其中與未經治療之患者(個體)相比，自階段2 1型糖尿病至階段3 1型糖尿病之進展平均(算數平均值)延遲至少24個月(尤其是至少36個月，且特別是至少48個月)。

【0143】 術語「未經治療之患者」如本文所用係指未接受(自體免疫) 1型糖尿病之預防或治療(尤其是不接受經衛生當局(諸如美國食品及藥物管理局(FDA))批準用於治療1型糖尿病之預防或治療)之患者(個體)。

【0144】 與經單獨抗-CD3單株抗體(尤其是替利珠單抗)治療之患者相比，用如實施例1)至21)中任一項之醫藥組合治療患有階段2 1型糖尿病(尤其是自體免疫T1D)的患者可將自階段2 1型糖尿病至階段3 1型糖尿病之進展平均(算術平均值)延遲至少1個月(尤其是至少6個月，且特別是至少12個月)。

【0145】 用如實施例1)至21)中任一項之醫藥組合治療患者(尤其是患有最近發作之1型糖尿病的患者或處於風險中的患者)之(自體免疫) 1型糖尿病可延遲患者中之C-肽含量之下降(尤其是在與未經治療之患者及/或經單獨抗-CD3單株抗體(特別是替利珠單抗)治療之患者比較之情況下)。

【0146】 此外，在與未經治療之患者及/或經單獨抗-CD3單株抗體

(特別是替利珠單抗)治療之患者中之C-肽含量相比之情況下，用如實施例1)至21)中任一項之醫藥組合治療患者(尤其是患有最近發作之1型糖尿病的患者或處於風險中的患者)之1型糖尿病(尤其是自體免疫T1D)可在首次投與該抗-CD3單株抗體(特別是替利珠單抗)一年、兩年及/或三年後導致該患者中之更高(尤其是統計顯著更高) C-肽含量。例如，該C-肽含量可高出至少10%、至少20%或至少30%。

【0147】 C-肽係在形成胰島素期間自胰島素原裂解且與胰島素同時自胰臟釋放且量相等。C-肽含量之測量可用於間接量測T1D患者中之內源性胰島素產生。C-肽含量可例如藉由使用雙位點免疫酶分析、雙位點螢光免疫分析(Greenbaum CJ等人，Diabetes Care 2008 31:1966-1971及增刊材料)或藉由熟習此項技術者已知的任何其他方法來量測。較佳地，C-肽含量以2小時混合膳食耐受性測試(MMTT)或口服葡萄糖耐受性測試(OGTT)之曲線下面積(AUC)反應給出。

【0148】 在與未經治療之患者及/或經單獨抗-CD3單株抗體(特別是替利珠單抗)治療之患者中之外源胰島素使用相比之情況下，用如實施例1)至21)中任一項之醫藥組合治療患者(尤其是患有最近發作之1型糖尿病的患者或處於風險中的患者)之1型糖尿病(尤其是自體免疫T1D)可導致首次投與該抗-CD3單株抗體(特別是替利珠單抗)至該患者後至少一年、至少兩年或至少三年期間更低之外源胰島素使用(尤其是在統計學上顯著較低之外源性胰島素使用)。例如，該外源胰島素使用可低至少10%、至少20%或至少30%。

【0149】 59)本發明之另一個實施例係關於一種醫藥組合物，其包含(尤其是含有)作為有效成分(active principle)之1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-

4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽及至少一種治療惰性賦形劑，其中該醫藥組合物欲及/或係與包含(尤其是含有)作為有效成分之抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗)及至少一種治療惰性賦形劑之第二醫藥組合物組合投與。

【0150】 60)本發明之另一個實施例係關於一種醫藥組合物，其包含(尤其是含有)作為有效成分之1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮及至少一種治療惰性賦形劑，其中該醫藥組合物欲及/或係與包含(尤其是含有)作為有效成分之替利珠單抗及至少一種治療惰性賦形劑之第二醫藥組合物組合投與。

【0151】 61)本發明之另一個實施例係關於如實施例59)或60)之醫藥組合物，其用作藥物。

【0152】 62)本發明之另一個實施例係關於如實施例59)或60)之醫藥組合物，其用於預防及/或治療列於實施例23)至28)中之任一實施例中之疾病或病症。

【0153】 63)本發明之另一個實施例係關於一種醫藥組合物，其包含(尤其是含有)作為有效成分之抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗)及至少一種治療惰性賦形劑，其中該醫藥組合物欲及/或係與包含(尤其是含有)作為有效成分之1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽及至少一種治療惰性賦形劑之第二醫藥組合物組合投與。

【0154】 64)本發明之另一個實施例係關於一種醫藥組合物，其包含(尤其是含有)作為有效成分之替利珠單抗及至少一種治療惰性賦形劑，其中該醫藥組合物欲及/或係與包含(尤其是含有)作為有效成分之1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮及至少一種治療惰性賦形劑之第二醫藥組合物組合投與。

【0155】 65)本發明之另一個實施例係關於如實施例63)或64)之醫藥組合物，其用作藥物。

【0156】 66)本發明之另一個實施例係關於如實施例63)或64)之醫藥組合物，其用於預防及/或治療列於實施例23)至28)中之任一實施例中之疾病或病症。

【0157】 67)本發明之另一個實施例係關於一種部件式套組，該套組包含第一醫藥組合物，其包含(尤其是含有)作為有效成分之1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽及至少一種治療惰性賦形劑；及第二醫藥組合物，其包含(尤其是含有)作為有效成分之抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗)及至少一種治療惰性賦形劑。

【0158】 68)本發明之另一個實施例係關於一種部件式套組，該套組包含第一醫藥組合物，其包含(尤其是含有)作為有效成分之1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮及至少一種治療惰性賦形劑；及第二醫藥組合物，其包含(尤其是含有)作為有效成分之替利珠單抗及至少

一種治療惰性賦形劑。

【0159】 69)本發明之另一個實施例係關於如實施例67)或68)之部件式套組，其進一步包含該等醫藥組合物之同時、依序或分開投與之說明書。

【0160】 70)本發明之另一個實施例係關於如實施例67)至69)中任一項之部件式套組，其用作藥物。

【0161】 71)本發明之另一個實施例係關於如實施例67)至69)中任一項之部件式套組，其用於預防及/或治療如實施例23)至28)中任一實施例中所列出的疾病或病症。

【0162】 72)本發明之另一個實施例係關於一種第一活性醫藥成分(其為1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽)及第二活性醫藥成分(其為抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗))於製造如實施例22)至58)中任一實施例使用之包含該第一活性醫藥成分及該第二活性醫藥成分之醫藥組合物之用途。

【0163】 73)本發明之另一個實施例係關於一種第一活性醫藥成分(其為1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽)及第二活性醫藥成分(其為抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗))於製造如實施例22)至58)中任一實施例使用之包含含在該第一醫藥組合物中之該第一活性醫藥成分及含在該第二醫藥組合物中之該第二活性醫藥成分之兩種分開醫藥組合物之用途。

【0164】 74)本發明之另一個實施例係關於一種第一活性醫藥成分

(其為1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮)及第二活性醫藥成分(其為替利珠單抗)於製造如實施例22)至58)中任一實施例使用之包含該第一活性醫藥成分及該第二活性醫藥成分之醫藥組合物之用途。

【0165】 75)本發明之另一個實施例係關於一種第一活性醫藥成分(其為1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮)及第二活性醫藥成分(其為替利珠單抗)於製造如實施例22)至58)中任一實施例使用之包含含在該第一醫藥組合物中之該第一活性醫藥成分及含在該第二醫藥組合物中之該第二活性醫藥成分之兩種分開醫藥組合物之用途。

【0166】 76)本發明之另一個實施例係關於一種1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽於製造用於與包含抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗)之第二藥物組合使用之藥物之用途，其中該使用係根據實施例22)至58)中之任一實施例。

【0167】 77)本發明之另一個實施例係關於一種1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮於製造用於與包含替利珠單抗之第二藥物組合使用之藥物，其中該使用係根據實施例22)至58)中之任一實施例。

【0168】 78)本發明之另一個實施例係關於一種抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗及/或弗拉魯單抗)於製造用於與包含1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌

嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽之第二藥物組合使用之藥物之用途，其中該使用係根據實施例22)至58)中之任一實施例。

【0169】 79)本發明之另一個實施例係關於一種替利珠單抗於製造用於與包含1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮之第二藥物組合使用之藥物之用途，其中該使用係根據實施例22)至58)中之任一實施例。

【0170】 應理解，與用於預防及/或治療如本文所定義的疾病或病症之醫藥組合有關的任何實施例(尤其根據實施例23至58中之任一實施例)亦關於

- 一種預防(preventing/prophylaxis)及/或治療該疾病或病症之方法，其包括對有需要的患者投與有效量之**化合物**或其醫藥上可接受之鹽，其中**化合物**係及/或欲與有效量之抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗，特別是替利珠單抗)組合投與；
- 一種預防及/或治療該疾病或病症之方法，其包括對有需要的患者投與有效量之抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗，特別是替利珠單抗)，其中該抗-CD3單株抗體係及/或欲與有效量之**化合物**或其醫藥上可接受之鹽組合投與；
- 一種預防及/或治療該疾病或病症之方法，其包括對有需要的患者投與有效量之醫藥組合，該醫藥組合包含**化合物**或其醫藥上可接受之鹽及抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗或弗拉魯單抗，特別是替利珠單抗)。

【0171】 基於如上文所揭示的不同實施例1)至79)之相依性，以下較佳實施例因此係可能且所欲的且在此以個別化形式具體揭示(基於不同實施例1)至79)之相依性，其他實施例亦係可能且所欲的)：1、2+1、3+1、3+2+1、4+2+1、5+2+1、6+2+1、7+2+1、8+2+1、9+1、9+2+1、10+2+1、11+2+1、12+2+1、13+1、13+2+1、13+3+1、13+3+2+1、13+4+2+1、13+5+2+1、13+6+2+1、13+7+2+1、13+8+2+1、13+9+1、13+9+2+1、13+10+2+1、13+11+2+1、13+12+2+1、14+13+1、14+13+2+1、14+13+3+1、14+13+3+2+1、14+13+4+2+1、14+13+5+2+1、14+13+6+2+1、14+13+7+2+1、14+13+8+2+1、14+13+9+1、14+13+9+2+1、14+13+10+2+1、14+13+11+2+1、14+13+12+2+1、15+2+1、15+9+1、15+9+2+1、15+14+13+1、15+14+13+2+1、15+14+13+3+1、15+14+13+3+2+1、15+14+13+4+2+1、15+14+13+5+2+1、15+14+13+6+2+1、15+14+13+7+2+1、15+14+13+8+2+1、15+14+13+9+1、15+14+13+9+2+1、15+14+13+10+2+1、15+14+13+11+2+1、15+14+13+12+2+1、16+1、16+2+1、16+3+1、16+3+2+1、16+9+1、16+9+2+1、16+10+2+1、16+14+13+1、16+14+13+2+1、16+14+13+3+1、16+14+13+3+2+1、16+14+13+4+2+1、16+14+13+5+2+1、16+14+13+6+2+1、16+14+13+7+2+1、16+14+13+8+2+1、16+14+13+9+1、16+14+13+9+2+1、16+14+13+10+2+1、16+14+13+11+2+1、16+14+13+12+2+1、17+2+1、17+9+1、17+9+2+1、17+14+13+1、17+14+13+2+1、17+14+13+3+1、17+14+13+3+2+1、17+14+13+4+2+1、

17+14+13+5+2+1 、 17+14+13+6+2+1 、 17+14+13+7+2+1 、
17+14+13+8+2+1 、 17+14+13+9+1 、 17+14+13+9+2+1 、
17+14+13+10+2+1 、 17+14+13+11+2+1 、 17+14+13+12+2+1 、
18+15+2+1 、 18+15+9+1 、 18+15+9+2+1 、 18+15+14+13+1 、
18+15+14+13+2+1 、 18+15+14+13+3+1 、 18+15+14+13+3+2+1 、
18+15+14+13+4+2+1 、18+15+14+13+5+2+1 、18+15+14+13+6+2+1 、
18+15+14+13+7+2+1 、 18+15+14+13+8+2+1 、 18+15+14+13+9+1 、
18+15+14+13+9+2+1 、 18+15+14+13+10+2+1 、
18+15+14+13+11+2+1 、 18+15+14+13+12+2+1 、 18+16+1 、
18+16+2+1 、 18+16+3+1 、 18+16+3+2+1 、 18+16+9+1 、
18+16+9+2+1 、 18+16+10+2+1 、 18+16+14+13+1 、
18+16+14+13+2+1 、 18+16+14+13+3+1 、 18+16+14+13+3+2+1 、
18+16+14+13+4+2+1 、18+16+14+13+5+2+1 、18+16+14+13+6+2+1 、
18+16+14+13+7+2+1 、 18+16+14+13+8+2+1 、 18+16+14+13+9+1 、
18+16+14+13+9+2+1 、 18+16+14+13+10+2+1 、
18+16+14+13+11+2+1 、 18+16+14+13+12+2+1 、 18+17+2+1 、
18+17+9+1 、 18+17+9+2+1 、 18+17+14+13+1 、 18+17+14+13+2+1 、
18+17+14+13+3+1 、 18+17+14+13+3+2+1 、 18+17+14+13+4+2+1 、
18+17+14+13+5+2+1 、 18+17+14+13+6+2+1 、 18+17+14+13+7+2+1 、
18+17+14+13+8+2+1 、 18+17+14+13+9+1 、 18+17+14+13+9+2+1 、
18+17+14+13+10+2+1 、 18+17+14+13+11+2+1 、
18+17+14+13+12+2+1 、 19+15+2+1 、 19+15+9+1 、 19+15+9+2+1 、
19+15+14+13+1 、 19+15+14+13+2+1 、 19+15+14+13+3+1 、

19+15+14+13+3+2+1、19+15+14+13+4+2+1、19+15+14+13+5+2+1、19+15+14+13+6+2+1、19+15+14+13+7+2+1、19+15+14+13+8+2+1、19+15+14+13+9+1、19+15+14+13+9+2+1、19+15+14+13+10+2+1、19+15+14+13+11+2+1、19+15+14+13+12+2+1、19+16+1、19+16+2+1、19+16+3+1、19+16+3+2+1、19+16+9+1、19+16+9+2+1、19+16+10+2+1、19+16+14+13+1、19+16+14+13+2+1、19+16+14+13+3+1、19+16+14+13+3+2+1、19+16+14+13+4+2+1、19+16+14+13+5+2+1、19+16+14+13+6+2+1、19+16+14+13+7+2+1、19+16+14+13+8+2+1、19+16+14+13+9+1、19+16+14+13+9+2+1、19+16+14+13+10+2+1、19+16+14+13+11+2+1、19+16+14+13+12+2+1、19+17+2+1、19+17+9+1、19+17+9+2+1、19+17+14+13+1、19+17+14+13+2+1、19+17+14+13+3+1、19+17+14+13+3+2+1、19+17+14+13+4+2+1、19+17+14+13+5+2+1、19+17+14+13+6+2+1、19+17+14+13+7+2+1、19+17+14+13+8+2+1、19+17+14+13+9+1、19+17+14+13+9+2+1、19+17+14+13+10+2+1、19+17+14+13+11+2+1、19+17+14+13+12+2+1、20+1、21+1、21+2+1、21+3+1、21+3+2+1、21+4+2+1、21+5+2+1、21+6+2+1、21+7+2+1、21+8+2+1、21+9+1、21+9+2+1、21+10+2+1、21+11+2+1、21+12+2+1、21+13+1、21+13+2+1、21+13+3+1、21+13+3+2+1、21+13+4+2+1、21+13+5+2+1、21+13+6+2+1、21+13+7+2+1、21+13+8+2+1、21+13+9+1、21+13+9+2+1、21+13+10+2+1、21+13+11+2+1、21+13+12+2+1、21+14+13+1、21+14+13+2+1、21+14+13+3+1、

21+14+13+3+2+1 、 21+14+13+4+2+1 、 21+14+13+5+2+1 、
21+14+13+6+2+1 、 21+14+13+7+2+1 、 21+14+13+8+2+1 、
21+14+13+9+1 、 21+14+13+9+2+1 、 21+14+13+10+2+1 、
21+14+13+11+2+1 、 21+14+13+12+2+1 、 21+15+2+1 、 21+15+9+1 、
21+15+9+2+1 、 21+15+14+13+1 、 21+15+14+13+2+1 、
21+15+14+13+3+1 、 21+15+14+13+3+2+1 、 21+15+14+13+4+2+1 、
21+15+14+13+5+2+1 、 21+15+14+13+6+2+1 、 21+15+14+13+7+2+1 、
21+15+14+13+8+2+1 、 21+15+14+13+9+1 、 21+15+14+13+9+2+1 、
21+15+14+13+10+2+1 、 21+15+14+13+11+2+1 、
21+15+14+13+12+2+1 、 21+16+1 、 21+16+2+1 、 21+16+3+1 、
21+16+3+2+1 、 21+16+9+1 、 21+16+9+2+1 、 21+16+10+2+1 、
21+16+14+13+1 、 21+16+14+13+2+1 、 21+16+14+13+3+1 、
21+16+14+13+3+2+1 、 21+16+14+13+4+2+1 、 21+16+14+13+5+2+1 、
21+16+14+13+6+2+1 、 21+16+14+13+7+2+1 、 21+16+14+13+8+2+1 、
21+16+14+13+9+1 、 21+16+14+13+9+2+1 、 21+16+14+13+10+2+1 、
21+16+14+13+11+2+1 、 21+16+14+13+12+2+1 、 21+17+2+1 、
21+17+9+1 、 21+17+9+2+1 、 21+17+14+13+1 、 21+17+14+13+2+1 、
21+17+14+13+3+1 、 21+17+14+13+3+2+1 、 21+17+14+13+4+2+1 、
21+17+14+13+5+2+1 、 21+17+14+13+6+2+1 、 21+17+14+13+7+2+1 、
21+17+14+13+8+2+1 、 21+17+14+13+9+1 、 21+17+14+13+9+2+1 、
21+17+14+13+10+2+1 、 21+17+14+13+11+2+1 、
21+17+14+13+12+2+1 、 21+18+15+2+1, 21+18+15+9+1 、
21+18+15+9+2+1 、 21+18+15+14+13+1 、 21+18+15+14+13+2+1 、

21+18+15+14+13+3+1、21+18+15+14+13+3+2+1、
21+18+15+14+13+4+2+1、21+18+15+14+13+5+2+1、
21+18+15+14+13+6+2+1、21+18+15+14+13+7+2+1、
21+18+15+14+13+8+2+1、21+18+15+14+13+9+1、
21+18+15+14+13+9+2+1、21+18+15+14+13+10+2+1、
21+18+15+14+13+11+2+1、21+18+15+14+13+12+2+1、21+18+16+1、
21+18+16+2+1、21+18+16+3+1、21+18+16+3+2+1、21+18+16+9+1、
21+18+16+9+2+1、21+18+16+10+2+1、21+18+16+14+13+1、
21+18+16+14+13+2+1、21+18+16+14+13+3+1、
21+18+16+14+13+3+2+1、21+18+16+14+13+4+2+1、
21+18+16+14+13+5+2+1、21+18+16+14+13+6+2+1、
21+18+16+14+13+7+2+1、21+18+16+14+13+8+2+1、
21+18+16+14+13+9+1、21+18+16+14+13+9+2+1、
21+18+16+14+13+10+2+1、21+18+16+14+13+11+2+1、
21+18+16+14+13+12+2+1、21+18+17+2+1、21+18+17+9+1、
21+18+17+9+2+1、21+18+17+14+13+1、21+18+17+14+13+2+1、
21+18+17+14+13+3+1、21+18+17+14+13+3+2+1、
21+18+17+14+13+4+2+1、21+18+17+14+13+5+2+1、
21+18+17+14+13+6+2+1、21+18+17+14+13+7+2+1、
21+18+17+14+13+8+2+1、21+18+17+14+13+9+1、
21+18+17+14+13+9+2+1、21+18+17+14+13+10+2+1、
21+18+17+14+13+11+2+1、21+18+17+14+13+12+2+1、
21+19+15+2+1、21+19+15+9+1、21+19+15+9+2+1、

21+19+15+14+13+1、21+19+15+14+13+2+1、21+19+15+14+13+3+1、21+19+15+14+13+3+2+1、21+19+15+14+13+4+2+1、21+19+15+14+13+5+2+1、21+19+15+14+13+6+2+1、21+19+15+14+13+7+2+1、21+19+15+14+13+8+2+1、21+19+15+14+13+9+1、21+19+15+14+13+9+2+1、21+19+15+14+13+10+2+1、21+19+15+14+13+11+2+1、21+19+15+14+13+12+2+1、21+19+16+1、21+19+16+2+1、21+19+16+3+1、21+19+16+3+2+1、21+19+16+9+1、21+19+16+9+2+1、21+19+16+10+2+1、21+19+16+14+13+1、21+19+16+14+13+2+1、21+19+16+14+13+3+1、21+19+16+14+13+3+2+1、21+19+16+14+13+4+2+1、21+19+16+14+13+5+2+1、21+19+16+14+13+6+2+1、21+19+16+14+13+7+2+1、21+19+16+14+13+8+2+1、21+19+16+14+13+9+1、21+19+16+14+13+9+2+1、21+19+16+14+13+10+2+1、21+19+16+14+13+11+2+1、21+19+16+14+13+12+2+1、21+19+17+2+1、21+19+17+9+1、21+19+17+9+2+1、21+19+17+14+13+1、21+19+17+14+13+2+1、21+19+17+14+13+3+1、21+19+17+14+13+3+2+1、21+19+17+14+13+4+2+1、21+19+17+14+13+5+2+1、21+19+17+14+13+6+2+1、21+19+17+14+13+7+2+1、21+19+17+14+13+8+2+1、21+19+17+14+13+9+1、21+19+17+14+13+9+2+1、21+19+17+14+13+10+2+1、21+19+17+14+13+11+2+1、21+19+17+14+13+12+2+1、22、23、24、

25、26、27、28、29+22、29+23、29+26、29+27、29+28、30+22、30+23、30+27、30+28、31+30+22、31+30+23、31+30+27、31+30+28、32+31+30+22、32+31+30+23、32+31+30+27、32+31+30+28、33+31+30+22、33+31+30+23、33+31+30+27、33+31+30+28、34+30+22、34+30+23、34+30+27、34+30+28、34+31+30+22、34+31+30+23、34+31+30+27、34+31+30+28、35+30+22、35+30+23、35+30+27、35+30+28、35+34+30+22、35+34+30+23、35+34+30+27、35+34+30+28、35+34+31+30+22、35+34+31+30+23、35+34+31+30+27、35+34+31+30+28、36+30+22、36+30+23、36+30+27、36+30+28、36+34+30+22、36+34+30+23、36+34+30+27、36+34+30+28、36+34+31+30+22、36+34+31+30+23、36+34+31+30+27、36+34+31+30+28、37+30+22、37+30+23、37+30+27、37+30+28、37+34+30+22、37+34+30+23、37+34+30+27、37+34+30+28、37+34+31+30+22、37+34+31+30+23、37+34+31+30+27、37+34+31+30+28、38+22、38+23、38+27、38+28、38+30+22、38+30+23、38+30+27, 38+30+28, 38+34+30+22、38+34+30+23、38+34+30+27、38+34+30+28、38+34+31+30+22、38+34+31+30+23、38+34+31+30+27、38+34+31+30+28、39+30+22、39+30+23、39+30+27、39+30+28、39+34+30+22、39+34+30+23、39+34+30+27、39+34+30+28、39+34+31+30+22、39+34+31+30+23、39+34+31+30+27、39+34+31+30+28、39+38+22、39+38+23、39+38+27、39+38+28、39+38+30+22、39+38+30+23、39+38+30+27、39+38+30+28、39+38+34+30+22、39+38+34+30+23、

39+38+34+30+27、39+38+34+30+28、39+38+34+31+30+22、39+38+34+31+30+23、39+38+34+31+30+27、39+38+34+31+30+28、40+30+22、40+30+23、40+30+27、40+30+28、40+34+30+22、40+34+30+23、40+34+30+27、40+34+30+28、40+34+31+30+22、40+34+31+30+23、40+34+31+30+27、40+34+31+30+28、40+38+22、40+38+23、40+38+27、40+38+28、40+38+30+22、40+38+30+23、40+38+30+27、40+38+30+28、40+38+34+30+22、40+38+34+30+23、40+38+34+30+27、40+38+34+30+28、40+38+34+31+30+22、40+38+34+31+30+23、40+38+34+31+30+27、40+38+34+31+30+28、41+30+22、41+30+23、41+30+27、41+30+28、41+34+30+22、41+34+30+23、41+34+30+27、41+34+30+28、41+34+31+30+22、41+34+31+30+23、41+34+31+30+27、41+34+31+30+28、41+38+22、41+38+23、41+38+27、41+38+28、41+38+30+22、41+38+30+23、41+38+30+27、41+38+30+28、41+38+34+30+22、41+38+34+30+23、41+38+34+30+27、41+38+34+30+28、41+38+34+31+30+22、41+38+34+31+30+23、41+38+34+31+30+27、41+38+34+31+30+28、42+22、42+23、42+27、42+28、42+30+22、42+30+23、42+30+27、42+30+28、42+34+30+22、42+34+30+23、42+34+30+27、42+34+30+28、42+34+31+30+22、42+34+31+30+23、42+34+31+30+27、42+34+31+30+28、42+38+22、42+38+23、42+38+27、42+38+28、42+38+30+22、42+38+30+23、42+38+30+27、42+38+30+28、42+38+34+30+22、42+38+34+30+23、42+38+34+30+27、42+38+34+30+28、42+38+34+31+30+22、

42+38+34+31+30+23、42+38+34+31+30+27、42+38+34+31+30+28、43+30+22、43+30+23、43+30+27、43+30+28、43+34+30+22、43+34+30+23、43+34+30+27、43+34+30+28、43+34+31+30+22、43+34+31+30+23、43+34+31+30+27、43+34+31+30+28、43+38+22、43+38+23、43+38+27、43+38+28、43+38+30+22、43+38+30+23,43+38+30+27、43+38+30+28、43+38+34+30+22、43+38+34+30+23、43+38+34+30+27、43+38+34+30+28、43+38+34+31+30+22、43+38+34+31+30+23、43+38+34+31+30+27、43+38+34+31+30+28、44+30+22、44+30+23、44+30+27、44+30+28、44+34+30+22、44+34+30+23、44+34+30+27、44+34+30+28、44+34+31+30+22、44+34+31+30+23、44+34+31+30+27、44+34+31+30+28、44+38+22、44+38+23、44+38+27、44+38+28、44+38+30+22、44+38+30+23、44+38+30+27、44+38+30+28、44+38+34+30+22、44+38+34+30+23、44+38+34+30+27、44+38+34+30+28、44+38+34+31+30+22、44+38+34+31+30+23、44+38+34+31+30+27、44+38+34+31+30+28、45+22、45+23、45+27、45+28、45+30+22、45+30+23、45+30+27、45+30+28、45+34+30+22、45+34+30+23、45+34+30+27、45+34+30+28、45+34+31+30+22、45+34+31+30+23、45+34+31+30+27、45+34+31+30+28、45+38+22、45+38+23、45+38+27、45+38+28、45+38+30+22、45+38+30+23、45+38+30+27、45+38+30+28、45+38+34+30+22、45+38+34+30+23、45+38+34+30+27、45+38+34+30+28、45+38+34+31+30+22、45+38+34+31+30+23、45+38+34+31+30+27、45+38+34+31+30+28、

45+42+22、45+42+23、45+42+27、45+42+28、45+42+30+22、45+42+30+23、45+42+30+27、45+42+30+28、45+42+34+30+22、45+42+34+30+23、45+42+34+30+27、45+42+34+30+28、45+42+34+31+30+22、45+42+34+31+30+23、45+42+34+31+30+27、45+42+34+31+30+28、45+42+38+22、45+42+38+23、45+42+38+27、45+42+38+28、45+42+38+30+22、45+42+38+30+23、45+42+38+30+27、45+42+38+30+28、45+42+38+34+30+22、45+42+38+34+30+23、45+42+38+34+30+27、45+42+38+34+30+28、45+42+38+34+31+30+22、45+42+38+34+31+30+23、45+42+38+34+31+30+27、45+42+38+34+31+30+28、46+22、46+23、46+27、46+28、46+30+22、46+30+23、46+30+27、46+30+28、46+34+30+22、46+34+30+23、46+34+30+27、46+34+30+28、46+34+31+30+22、46+34+31+30+23、46+34+31+30+27、46+34+31+30+28、46+38+22、46+38+23、46+38+27、46+38+28、46+38+30+22、46+38+30+23、46+38+30+27、46+38+30+28、46+38+34+30+22、46+38+34+30+23、46+38+34+30+27、46+38+34+30+28、46+38+34+31+30+22、46+38+34+31+30+23、46+38+34+31+30+27、46+38+34+31+30+28、46+42+22、46+42+23、46+42+27、46+42+28、46+42+30+22、46+42+30+23、46+42+30+27、46+42+30+28、46+42+34+30+22、46+42+34+30+23、46+42+34+30+27、46+42+34+30+28、46+42+34+31+30+22、46+42+34+31+30+23、46+42+34+31+30+27、46+42+34+31+30+28、46+42+38+22、46+42+38+23、46+42+38+27、46+42+38+28、

46+42+38+30+22 、 46+42+38+30+23 、 46+42+38+30+27 、 46+42+38+30+28 、 46+42+38+34+30+22 、 46+42+38+34+30+23 、 46+42+38+34+30+27 、 46+42+38+34+30+28 、 46+42+38+34+31+30+22 、 46+42+38+34+31+30+23 、 46+42+38+34+31+30+27 、 46+42+38+34+31+30+28 、 47+30+22 、 47+30+23 、 47+30+27 、 47+30+28 、 47+34+30+22 、 47+34+30+23 、 47+34+30+27 、 47+34+30+28, 47+34+31+30+22 、 47+34+31+30+23 、 47+34+31+30+27 、 47+34+31+30+28 、 47+38+22 、 47+38+23 、 47+38+27 、 47+38+28 、 47+38+30+22 、 47+38+30+23 、 47+38+30+27 、 47+38+30+28 、 47+38+34+30+22 、 47+38+34+30+23 、 47+38+34+30+27 、 47+38+34+30+28 、 47+38+34+31+30+22 、 47+38+34+31+30+23 、 47+38+34+31+30+27 、 47+38+34+31+30+28 、 48+30+22 、 48+30+23 、 48+30+27 、 48+30+28 、 48+34+30+22 、 48+34+30+23 、 48+34+30+27 、 48+34+30+28 、 48+34+31+30+22 、 48+34+31+30+23 、 48+34+31+30+27 、 48+34+31+30+28 、 48+38+22 、 48+38+23 、 48+38+27 、 48+38+28 、 48+38+30+22 、 48+38+30+23 、 48+38+30+27 、 48+38+30+28 、 48+38+34+30+22 、 48+38+34+30+23 、 48+38+34+30+27 、 48+38+34+30+28 、 48+38+34+31+30+22 、 48+38+34+31+30+23 、 48+38+34+31+30+27 、 48+38+34+31+30+28 、 49+30+22 、 49+30+23 、 49+30+27 、 49+30+28 、 49+34+30+22 、 49+34+30+23 、 49+34+30+27 、 49+34+30+28 、 49+34+31+30+22 、 49+34+31+30+23 、 49+34+31+30+27 、 49+34+31+30+28 、 49+38+22 、 49+38+23 、 49+38+27 、 49+38+28 、 49+38+30+22 、 49+38+30+23 、

49+38+30+27、49+38+30+28、49+38+34+30+22、49+38+34+30+23、49+38+34+30+27、49+38+34+30+28、49+38+34+31+30+22、49+38+34+31+30+23、49+38+34+31+30+27、49+38+34+31+30+28、50+22、50+23、50+27、50+28、50+30+22、50+30+23、50+30+27、50+30+28、50+34+30+22、50+34+30+23、50+34+30+27、50+34+30+28、50+34+31+30+22、50+34+31+30+23、50+34+31+30+27、50+34+31+30+28、50+38+22、50+38+23、50+38+27、50+38+28、50+38+30+22、50+38+30+23、50+38+30+27、50+38+30+28、50+38+34+30+22、50+38+34+30+23、50+38+34+30+27、50+38+34+30+28、50+38+34+31+30+22、50+38+34+31+30+23、50+38+34+31+30+27、50+38+34+31+30+28、50+42+22、50+42+23、50+42+27、50+42+28、50+42+30+22、50+42+30+23、50+42+30+27、50+42+30+28、50+42+34+30+22、50+42+34+30+23、50+42+34+30+27、50+42+34+30+28、50+42+34+31+30+22、50+42+34+31+30+23、50+42+34+31+30+27、50+42+34+31+30+28、50+42+38+22、50+42+38+23、50+42+38+27、50+42+38+28、50+42+38+30+22、50+42+38+30+23、50+42+38+30+27、50+42+38+30+28、50+42+38+34+30+22、50+42+38+34+30+23、50+42+38+34+30+27、50+42+38+34+30+28、50+42+38+34+31+30+22、50+42+38+34+31+30+23、50+42+38+34+31+30+27、50+42+38+34+31+30+28、50+45+22、50+45+23、50+45+27、50+45+28、50+45+30+22、50+45+30+23、50+45+30+27、50+45+30+28、50+45+34+30+22、50+45+34+30+23、

50+45+34+30+27、50+45+34+30+28、50+45+34+31+30+22、50+45+34+31+30+23、50+45+34+31+30+27、50+45+34+31+30+28、50+45+38+22、50+45+38+23、50+45+38+27、50+45+38+28、50+45+38+30+22、50+45+38+30+23、50+45+38+30+27、50+45+38+30+28、50+45+38+34+30+22、50+45+38+34+30+23、50+45+38+34+30+27、50+45+38+34+30+28、50+45+38+34+31+30+22、50+45+38+34+31+30+23、50+45+38+34+31+30+27、50+45+38+34+31+30+28、50+45+42+22、50+45+42+23、50+45+42+27、50+45+42+28、50+45+42+30+22、50+45+42+30+23、50+45+42+30+27、50+45+42+30+28、50+45+42+34+30+22、50+45+42+34+30+23、50+45+42+34+30+27、50+45+42+34+30+28、50+45+42+34+31+30+22、50+45+42+34+31+30+23、50+45+42+34+31+30+27、50+45+42+34+31+30+28、50+45+42+38+22、50+45+42+38+23、50+45+42+38+27、50+45+42+38+28、50+45+42+38+30+22、50+45+42+38+30+23、50+45+42+38+30+27、50+45+42+38+30+28、50+45+42+38+34+30+22、50+45+42+38+34+30+23、50+45+42+38+34+30+27、50+45+42+38+34+30+28、50+45+42+38+34+31+30+22、50+45+42+38+34+31+30+23、50+45+42+38+34+31+30+27、50+45+42+38+34+31+30+28、51+22、51+23、51+27、51+28、51+30+22、51+30+23、51+30+27、51+30+28、51+34+30+22、51+34+30+23、51+34+30+27、51+34+30+28、51+34+31+30+22、51+34+31+30+23、

51+34+31+30+27、51+34+31+30+28、51+38+22、51+38+23、51+38+27、51+38+28、51+38+30+22、51+38+30+23、51+38+30+27、51+38+30+28、51+38+34+30+22、51+38+34+30+23、51+38+34+30+27、51+38+34+30+28、51+38+34+31+30+22、51+38+34+31+30+23、51+38+34+31+30+27、51+38+34+31+30+28、51+42+22、51+42+23、51+42+27、51+42+28、51+42+30+22、51+42+30+23、51+42+30+27、51+42+30+28、51+42+34+30+22、51+42+34+30+23、51+42+34+30+27、51+42+34+30+28、51+42+34+31+30+22、51+42+34+31+30+23、51+42+34+31+30+27、51+42+34+31+30+28、51+42+38+22、51+42+38+23、51+42+38+27、51+42+38+28、51+42+38+30+22、51+42+38+30+23、51+42+38+30+27、51+42+38+30+28、51+42+38+34+30+22、51+42+38+34+30+23、51+42+38+34+30+27、51+42+38+34+30+28、51+42+38+34+31+30+22、51+42+38+34+31+30+23、51+42+38+34+31+30+27、51+42+38+34+31+30+28、51+45+22、51+45+23、51+45+27、51+45+28、51+45+30+22、51+45+30+23、51+45+30+27、51+45+30+28、51+45+34+30+22、51+45+34+30+23、51+45+34+30+27、51+45+34+30+28、51+45+34+31+30+22、51+45+34+31+30+23、51+45+34+31+30+27、51+45+34+31+30+28、51+45+38+22、51+45+38+23、51+45+38+27、51+45+38+28、51+45+38+30+22、51+45+38+30+23、51+45+38+30+27、51+45+38+30+28、51+45+38+34+30+22、51+45+38+34+30+23、51+45+38+34+30+27、51+45+38+34+30+28、

51+45+38+34+31+30+22、51+45+38+34+31+30+23、51+45+38+34+31+30+27、51+45+38+34+31+30+28、51+45+42+22、51+45+42+23、51+45+42+27、51+45+42+28、51+45+42+30+22、51+45+42+30+23、51+45+42+30+27、51+45+42+30+28、51+45+42+34+30+22、51+45+42+34+30+23、51+45+42+34+30+27、51+45+42+34+30+28、51+45+42+34+31+30+22、51+45+42+34+31+30+23、51+45+42+34+31+30+27、51+45+42+34+31+30+28、51+45+42+38+22、51+45+42+38+23、51+45+42+38+27、51+45+42+38+28、51+45+42+38+30+22、51+45+42+38+30+23、51+45+42+38+30+27、51+45+42+38+30+28、51+45+42+38+34+30+22、51+45+42+38+34+30+23、51+45+42+38+34+30+27、51+45+42+38+34+30+28、51+45+42+38+34+31+30+22、51+45+42+38+34+31+30+23、51+45+42+38+34+31+30+27、51+45+42+38+34+31+30+28、52+30+22、52+30+23、52+30+27、52+30+28、52+34+30+22、52+34+30+23、52+34+30+27、52+34+30+28、52+34+31+30+22、52+34+31+30+23、52+34+31+30+27、52+34+31+30+28、52+38+22、52+38+23、52+38+27、52+38+28、52+38+30+22、52+38+30+23、52+38+30+27、52+38+30+28、52+38+34+30+22、52+38+34+30+23、52+38+34+30+27、52+38+34+30+28、52+38+34+31+30+22、52+38+34+31+30+23、52+38+34+31+30+27、52+38+34+31+30+28、53+30+22、53+30+23、53+30+27、53+30+28、53+34+30+22、53+34+30+23、53+34+30+27、53+34+30+28、53+34+31+30+22、

53+34+31+30+23、53+34+31+30+27、53+34+31+30+28、53+38+22、53+38+23、53+38+27、53+38+28、53+38+30+22、53+38+30+23、53+38+30+27、53+38+30+28、53+38+34+30+22、53+38+34+30+23、53+38+34+30+27、53+38+34+30+28、53+38+34+31+30+22、53+38+34+31+30+23、53+38+34+31+30+27、53+38+34+31+30+28、54+30+22、54+30+23、54+30+27、54+30+28、54+34+30+22、54+34+30+23、54+34+30+27、54+34+30+28、54+34+31+30+22、54+34+31+30+23、54+34+31+30+27、54+34+31+30+28、54+38+22、54+38+23、54+38+27、54+38+28、54+38+30+22、54+38+30+23、54+38+30+27、54+38+30+28、54+38+34+30+22、54+38+34+30+23、54+38+34+30+27、54+38+34+30+28、54+38+34+31+30+22、54+38+34+31+30+23、54+38+34+31+30+27、54+38+34+31+30+28、55+54+30+22、55+54+30+23、55+54+30+27、55+54+30+28、55+54+34+30+22、55+54+34+30+23、55+54+34+30+27、55+54+34+30+28、55+54+34+31+30+22、55+54+34+31+30+23、55+54+34+31+30+27、55+54+34+31+30+28、55+54+38+22、55+54+38+23、55+54+38+27、55+54+38+28、55+54+38+30+22、55+54+38+30+23、55+54+38+30+27、55+54+38+30+28、55+54+38+34+30+22、55+54+38+34+30+23、55+54+38+34+30+27、55+54+38+34+30+28、55+54+38+34+31+30+22、55+54+38+34+31+30+23、55+54+38+34+31+30+27、55+54+38+34+31+30+28、56+54+30+22、56+54+30+23、56+54+30+27、56+54+30+28、56+54+34+30+22、56+54+34+30+23、

56+54+34+30+27、56+54+34+30+28、56+54+34+31+30+22、56+54+34+31+30+23、56+54+34+31+30+27、56+54+34+31+30+28、56+54+38+22、56+54+38+23、56+54+38+27、56+54+38+28、56+54+38+30+22、56+54+38+30+23、56+54+38+30+27、56+54+38+30+28、56+54+38+34+30+22、56+54+38+34+30+23、56+54+38+34+30+27、56+54+38+34+30+28、56+54+38+34+31+30+22、56+54+38+34+31+30+23、56+54+38+34+31+30+27、56+54+38+34+31+30+28、56+55+54+30+22、56+55+54+30+23、56+55+54+30+27、56+55+54+30+28、56+55+54+34+30+22、56+55+54+34+30+23、56+55+54+34+30+27、56+55+54+34+30+28、56+55+54+34+31+30+22、56+55+54+34+31+30+23、56+55+54+34+31+30+27、56+55+54+34+31+30+28、56+55+54+38+22、56+55+54+38+23、56+55+54+38+27、56+55+54+38+28、56+55+54+38+30+22、56+55+54+38+30+23、56+55+54+38+30+27、56+55+54+38+30+28、56+55+54+38+34+30+22、56+55+54+38+34+30+23、56+55+54+38+34+30+27、56+55+54+38+34+30+28、56+55+54+38+34+31+30+22、56+55+54+38+34+31+30+23、56+55+54+38+34+31+30+27、56+55+54+38+34+31+30+28、57+30+22、57+30+23、57+30+27、57+30+28、57+34+30+22、57+34+30+23、57+34+30+27、57+34+30+28、57+34+31+30+22、57+34+31+30+23、57+34+31+30+27、57+34+31+30+28、57+38+22、

57+38+23、57+38+27、57+38+28、57+38+30+22、57+38+30+23、57+38+30+27、57+38+30+28、57+38+34+30+22、57+38+34+30+23、57+38+34+30+27、57+38+34+30+28、57+38+34+31+30+22、57+38+34+31+30+23、57+38+34+31+30+27、57+38+34+31+30+28、58+30+22、58+30+23、58+30+27、58+30+28、58+34+30+22、58+34+30+23、58+34+30+27、58+34+30+28、58+34+31+30+22、58+34+31+30+23、58+34+31+30+27、58+34+31+30+28、58+38+22、58+38+23、58+38+27、58+38+28、58+38+30+22、58+38+30+23、58+38+30+27、58+38+30+28、58+38+34+30+22、58+38+34+30+23、58+38+34+30+27、58+38+34+30+28、58+38+34+31+30+22、58+38+34+31+30+23、58+38+34+31+30+27、58+38+34+31+30+28、59、60、61+59、61+60、62+59、62+60、63、64、65+63、65+64、66+63、66+64、67、68、69+67、69+68、70+67、70+68、70+69+67、70+69+68、71+67、71+68、71+69+67、71+69+68、72、73、74、75、76、77、78、79。

【0172】在上述清單中，該等數字係指根據上文所提供的其編號之實施例，而「+」指示來自另一個實施例之相依性。該等不同個別化實施例以逗號分隔。換言之，例如，「4+2+1」係指實施例4)，其取決於實施例2)，其取決於實施例1)，亦即實施例「4+2+1」對應於實施例1)之醫藥組合物，其進一步受到實施例2)及4)之特徵的限制。

【0173】本文所提供的定義欲統一地應用於如實施例1)至79)中任一項中所定義的標的，且在整個描述及申請專利範圍中做出必要的變化，除非另外明確規定的定義提供較寬或較窄的定義。應明確理解，術語或表述

之定義或較佳定義界定且可獨立於(且組合於)如本文所定義的任何或所有其他術語或表述之任何定義或較佳定義而取代相應術語或表述。

【0174】 任何提及如實施例1)至79)中任一實施例中所定義的活性醫藥成分應理解為亦指此種活性醫藥成分之醫藥上可接受之鹽(在適當且有利之情況下)。

【0175】 術語「醫藥上可接受之鹽」如本文所用係指保留標的化合物之所需生物活性且展現最小非所欲毒理效應之鹽。此類鹽包括無機或有機酸及/或鹼加成鹽，取決於標的化合物中鹼性及/或酸性基團之存在。關於參考，參見例如「Handbook of Pharmaceutical Salts.Properties, Selection and Use」，P. Heinrich Stahl、Camille G. Wermuth (編)，Wiley-VCH，2008及「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」，Johan Wouters及Luc Quéré (編)，RSC Publishing，2012。

【0176】 術語「醫藥組合」如本文所用係指兩種或更多種(尤其是兩種)不同活性醫藥成分之組合，其中該等活性醫藥成分係包含在單一醫藥組合物或分開醫藥組合物中。

【0177】 術語「活性醫藥成分」如本文所用係指醫藥組合物之醫藥活性組分。活性醫藥成分之實例如本文所用在第一組中為1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮(**化合物**)或其醫藥上可接受之鹽及在第二組中為抗-CD3單株抗體(尤其是奧昔珠單抗、替利珠單抗及/或弗拉魯單抗，特別是替利珠單抗)。

【0178】 術語「同時(simultaneous)」或「同時地(simultaneously)」當關於活性醫藥成分或醫藥組合物之投與使用時意指第一活性醫藥成分

(或相應地為第一醫藥組合物)之投與在第二活性醫藥成分(或相應地為第二醫藥組合物)之投與開始時仍在進行中。尤其地，術語「同時(simultaneous)」或「同時地(simultaneously)」意指兩種活性醫藥成分(或相應地為兩種醫藥組合物)係在相同時間投與，亦即具有相同的開始及結束時間，其係例如投與包含在單一醫藥組合物中之兩種活性醫藥成分之情況。

【0179】 術語「依序(sequential)」或「依序地(sequentially)」當關於活性醫藥成分或醫藥組合物之投與使用時意指第二活性醫藥成分(相應地為第二醫藥組合物)之投與係在已完成第一活性醫藥成分(或相應地為第一醫藥組合物)之投與後短於一小時開始。

【0180】 術語「分開(separate)」或「分開地(separately)」當關於活性醫藥成分或醫藥組合物之投與使用時意指第二活性醫藥成分(相應地為第二醫藥組合物)之投與係在已完成第一活性醫藥成分(或相應地為第一醫藥組合物)之上一次先前投與後一小時或更長時間(且長至約十二小時、或長至約24小時，尤其是長至約十二小時)開始。

【0181】 表述「欲以組合方式投與」或「以組合方式用於」意指同時、依序或分開投與活性醫藥成分或醫藥組合物。

【0182】 術語「投與途徑」如本文所用意指活性醫藥成分(例如呈含在特定劑型中之醫藥組合物之形式)進入體內之路徑。該等活性醫藥成分可藉由腸內(尤其是口服)或非經腸投與(包括靜脈內、皮下、鼻或局部施覆，尤其是靜脈內應用)來投與。可用於活性醫藥成分之投與之劑型之實例為錠劑、膠囊、丸劑、顆粒、粉末、溶液、懸浮液、乳液、可注射水性或油性溶液或懸浮液、栓劑、霜劑、凝膠、滴耳劑或滴眼劑、鼻噴霧、皮

膚貼劑或氣霧劑。用於口服投與之劑型，諸如錠劑、膠囊、丸劑、溶液或懸浮液為較佳。假如該兩種活性醫藥成分係包含在分開醫藥組合物中，則該等分開醫藥組合物可使用相同或不同劑型藉由相同或不同投與途徑(尤其是對於**化合物**而言，藉由口服投與，特別是呈錠劑或膠囊，及對於抗-CD3單株抗體而言，藉由靜脈內投與，特別是呈溶液)投與。

【0183】 醫藥組合物之產生可以熟習此項技術者所熟悉的方式(參見，例如Remington，The Science and Practice of Pharmacy，第21版(2005)，第5部分，「Pharmaceutical Manufacturing」 [由Lippincott Williams & Wilkins公開])藉由將**化合物**或其醫藥上可接受之鹽及/或第二活性醫藥成分，視需要與其他治療上有價值之物質組合連同適宜非毒性惰性之治療上相容之固體或液體載劑材料及(若需要的話)尋常醫藥佐劑一起變成蓋侖投與形式來實現。

【0184】 術語「單位劑量」如本文所用係指係及/或欲以單一劑量投與給患者之活性醫藥成分之量。作為一個實例，單位劑量為用於口服投與之錠劑或膠囊中之活性醫藥成分之量，假如每次投與單一錠劑或膠囊係投與及/或欲投與給患者。

【0185】 術語「目標劑量」如本文所用係指上調滴定方案之最終(最高)日劑量。

【0186】 術語「累積劑量」如本文所用(尤其是關於抗-CD3單株抗體)係指係及/或欲在一個治療期期間投與給患者之總劑量，亦即在治療的第1天、在第2天、在第3天直至相應治療期之治療之最後一天投與之劑量之總和。例如，若相應抗-CD3單株抗體之治療期為10天，則該累積劑量為在10天的治療期間投與的劑量之總和。

【0187】 術語「治療期」如本文所用(尤其是關於抗-CD3單株抗體)係指介於治療的第一天與活性醫藥成分、醫藥組合物及/或藥物之不間斷治療之最後一天之間之時期，其中治療為「不間斷」，若其係根據定期重複給藥方案，諸如(例如)每天兩次、每天一次或每隔一天一次。例如，若抗-CD3單株抗體係及/或欲在14天的治療期每天一次投與，則此意指該抗-CD3單株抗體係及/或欲在治療的第1天、在第2天、在第3天、在第4天、在第5天、在第6天、在第7天、在第8天、在第9天、在第10天、在第11天、在第12天、在第13天及在第14天投與一次(且在第15天沒有抗-CD3單株抗體之任何治療)；若在第15天後的任一天恢復(例如在第1天後6或12個月)該抗-CD3單株抗體之治療，則開始新的治療期。

【0188】 術語「抗-CD3單株抗體」如本文所用係指結合至及/或識別人類CD3 (分化簇3)表面抗原之單株抗體或抗體片段(諸如Fab片段抗體、VHH抗體(亦稱為奈米抗體)或單鏈可變片段(scFv)抗體) (尤其是單株抗體)。尤其地，該抗-CD3單株抗體結合至及/或識別CD3/TCR (T-細胞受體)複合體之ε鏈。較佳地，該抗-CD3單株抗體僅具有降低(與非人類的物種來源抗-CD3單株抗體(尤其諸如莫羅莫那-CD3)相比)之對Fc受體(尤其是人類Fc受體)之結合親和力或沒有結合親和力。可在單株抗體中藉由將一個、兩個或更多個(尤其是一個或兩個)突變引入至該抗體之該Fc部分中來減少與Fc受體之結合。

【0189】 術語「人類化抗-CD3單株抗體」如本文所用係指抗-CD3單株抗體，其中結合至及/或識別人類CD3 (分化簇3)表面抗原之互補決定區之部分係來自於非人類的物種來源，移植至人類IgG主鏈中。

【0190】 術語「完全人類抗-CD3單株抗體」如本文所用係指由衍生

自人類免疫球蛋白基因之人類免疫球蛋白所組成之抗-CD3單株抗體。完全人類抗-CD3單株抗體可藉由表現人類免疫球蛋白之轉殖基因動物、人類抗原結合片段之噬菌體展示、人類免疫球蛋白之酵母展示或其他方法(且尤其是藉由表現人類免疫球蛋白之轉殖基因動物、人類抗原結合片段之噬菌體展示或人類免疫球蛋白之酵母展示)來產生。

【0191】 術語「患者」如本文所用係指哺乳動物患者且尤其係指人類患者。

【0192】 除非關於溫度進行使用，否則放置在數值「X」之前之術語「約(about)」 (或或者「約(around)」)在本申請案中係指自X減去X的10%延伸至X加上X的10%之區間，且較佳係指自X減去X的5%延伸至X加上X的5%之區間。尤佳係自X減去X的1%延伸至X加上X的1%之區間。在溫度之特定情況下，放置在溫度「Y」之前之術語「約(about)」 (或後者「約(around)」)在本申請案中係指自溫度Y減去10℃延伸至Y加上10℃之區間，且較佳係指自Y減去5℃至Y加上5℃之區間。術語「室溫」如本文所用係指約25℃之溫度。

【0193】 每當詞語「介於...之間」(或或者「至」)用於描述數值範圍時，應理解指示範圍之端點係明確地包括在該範圍內。例如：若溫度範圍描述為介於40℃與80℃之間(或描述為40℃至80℃)，則此意指40℃及80℃的端點係包括在該範圍內；或若變數定義為介於1與4 (或1至4)之間之整數，則此意指該變數為整數1、2、3或4。

【0194】 本發明亦包括同位素標記之(尤其是^{2}H (氘)標記之)活性醫藥成分，該等活性醫藥成分與如實施例1)至79)中任一項所定義的該等活性醫藥成分相同，但不同之處在於一或多個原子已經具有相同原子序數但

不同於通常在自然界中發現的原子質量之原子質量之原子置換。同位素標記之(尤其是^{2}H (氘)標記之)活性醫藥成分及其醫藥上可接受之鹽係在本發明之範疇內。氫經較重同位素^{2}H (氘)取代可導致更大代謝穩定性，導致例如增加之體內半衰期或減少之劑量要求，或可導致細胞色素P450酵素之抑制降低，從而導致例如改良之安全性概況。在一個實施例中，該醫藥組合物之兩種活性醫藥成分中僅一者經同位素標記。在本發明之一個較佳實施例中，該等活性醫藥成分未經同位素標記，或一種活性醫藥成分未經同位素標記及另一種活性醫藥成分僅經一或多個氘原子標記，或兩種活性醫藥成分均分別僅經一或多個氘原子標記。在一個最佳實施例中，該等活性醫藥成分完全未經同位素標記。經同位素標記之活性醫藥成分可類似於針對於未同位素標記之活性醫藥成分所描述的方法但改用適宜試劑或起始材料之適宜同位素變化來製備。

【0195】

實驗部分：

縮寫

在整個說明書及實例中使用以下縮寫：

AUC	曲線下面積
BAL	支氣管肺泡灌洗
BGV	血糖值
BSA	體表面積
Fig.	圖
h	小時
i.p.	腹膜內

i.v. 靜脈內

LCMV-GP 淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒糖蛋白

LPS 脂多醣

mAb(s) 單株抗體(抗體)

min 分鐘

MMTT 混合膳食耐受性測試

NOD 非肥胖型糖尿病

n 動物數量

ns 非顯著

OGTT 口服葡萄糖耐受性測試

q.d. (quaque die)：亦稱為qd；每天一次

RIP 大鼠胰島素啟動子

SEM 平均值標準誤差

T1D 1型糖尿病

【0196】**化合物**可根據如WO 2016/113344中所揭示的程序來製備。

化合物作為單藥療法或與抗-CD3單株抗體組合之治療用途之實例

【0197】治療效應可在多種指示疾病或病症之動物模型中建模，該疾病或病症中CXCR3表現或其配位體均發揮致病作用且用抗-CD3抗體治療已顯示具有一些治療效應(尤其是T1D疾病)。

1)劑量尋找實驗

【0198】可在先導實驗中確定**化合物**於預防表現CXCR3之CD8+ T細胞遷移至發炎部位上之功效。目標係評估脂多醣(LPS)誘導之肺發炎之小鼠模型中**化合物**於支氣管肺泡灌洗(BAL)中之肺發炎T細胞浸潤上之劑

量-效應關係。

【0199】 將雄性DBA/1小鼠暴露於霧化LPS 30分鐘(第0天)。

【0200】 11至22隻小鼠的組在LPS攻毒前3天開始給與與不同濃度之**化合物**混合之食物(食物混合物(food admix))且在整個實驗持續時間期間繼續。本研究由七個治療組所組成：

1. 對照食物混合物(無**化合物**)，n = 22

2. 每g食物含有0.006 mg**化合物**之食物混合物，n = 12

3. 每g食物含有0.02 mg**化合物**之食物混合物，n = 12

4. 每g食物含有0.06/0.07 mg**化合物**之食物混合物，n = 24

5. 每g食物含有0.2 mg**化合物**之食物混合物，n = 12

6. 每g食物含有0.6 mg**化合物**之食物混合物，n = 11

7. 每g食物含有2 mg**化合物**之食物混合物，n = 11

【0201】 本實驗在第3天(LPS攻毒後72小時)時即終止。收集BAL且藉由如Pouzol等人，Front Pharmacol 2021,12(2991)，doi：10.3389/fphar.2021.748740中所述的流動式細胞測量術定量表現CXCR3之T細胞數目。採集血漿樣本用於**化合物**濃度測定。

【0202】 來自功效實驗之結果顯示於圖1中。在預防情境中投與的**化合物**展現劑量依賴性功效，藉由BAL $CXCR3^+CD8^+$ T細胞之劑量依賴性減少所證實。功效與**化合物**血漿濃度之劑量依賴性增加相關聯。

【0203】 基於上述先導實驗，選擇顯著且最大化減少$CXCR3^+CD8^+$ T細胞遷移至BAL中之一個劑量之**化合物**用於組合功效實驗(劑量：0.6 mg **化合物**/g食物)。

2)T1D動物模型中之組合功效實驗

【0204】 可在誘導型及自發小鼠T1D模型中測定**化合物**及抗-CD3單株抗體(單獨或以組合方式)、或抗-CD3單株抗體及抗-CXCL10單株抗體之組合之功效。該抗-CD3 (單株亞美尼亞倉鼠抗小鼠CD3ε抗體145-2C11 F(ab')2片段，自BioXCell消化之胃蛋白酶，參考BE0001-1FAB 4294/0212)及抗-CXCL10 (單株亞美尼亞倉鼠-抗小鼠CXCL10單株抗體(純系1F11) (Khan等人，Immunity 2000，12:483-494)及其針對於以下組合功效實驗所選擇之劑量已證實在相似T1D動物模型中之功效(Lasch S等人，Diabetes 2015，64:4198-4211)。自BioXCell獲得在以下實驗中用作對照的抗-CD3抗體之亞美尼亞倉鼠F(ab')2片段同型對照(參考BE0091-FAB)。

a)誘導型T1D模型

【0205】 第一小鼠模型為誘導型T1D模型，其中轉殖基因C57BL/6小鼠在β-細胞中之大鼠胰島素啟動子(RIP)之控制下表現淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒糖蛋白(LCMV-GP)，其稱為RIP-LCMV-GP模型(Oldstone MBA等人，Cell 1991，65:319-331)。RIP-LCMV-GP轉殖基因小鼠經腹膜內(i.p.)注射如前所述的LCMV阿姆斯特朗純系53b (Lasch S等人，Diabetes 2015，64:4198-4211)。

【0206】 可使用來自dynamiCARE之dynaValeo血糖計來量測血糖濃度。具有≥ 300 mg/dL之血糖值(BGV)之RIP-LCMV-GP小鼠被視為糖尿病(Christen U等人，J Immunol 2001，166:7023-7032)。

【0207】 在注射後第10天至第14天之間開始發展出糖尿病的11至14隻小鼠的組經治療。本研究由四個治療組所組成：

組1：自第10天至第12天之同型對照(i.v.，q.d.) + 自第1天至第84

天之對照食物(同型/媒劑)

組2：自第10天至第12天之抗-CD3抗體(3 μg) (i.v.，q.d.) + 自第1天至第84天之對照食物(抗-CD3/媒劑)

組3：自第10天至第12天之抗-CD3抗體(3 μg) (i.v.、q.d.) + 自第13天至第28天(在第13天、第15天、第17天、第19天、第21天、第24天、第26天及第28天)之抗-CXCL10抗體(100 μg) (i.p.)；自第1天至第84天給與對照食物(抗-CD3/抗-CXCL10)

組4：自第10天至第12天之抗-CD3抗體(3 μg) (i.v.，q.d.) + 自第13天至第84天之與**化合物**混合之食物(0.6 mg/g食物)；自第1天至第12天給與對照食物(抗-CD3/**化合物**)

【0208】 在整個12週研究期每週監測BGV且在同型/媒劑小鼠(組1)與接受抗-CD3抗體單藥療法(組2)或與抗-CXCL10抗體或化合物之不同組合(組3及4)之小鼠之間進行比較。該實驗在LCMV感染後84天即終止。該組合功效實驗之結果顯示於圖2中。總體而言，兩種組合療法在降低血糖上顯著優於抗-CD3抗體單藥療法，在研究期結束時達到低於300 mg/dL之糖尿病臨限值之平均BGV (在抗-CD3/抗-CXCL10組中為297 mg/dL及在抗-CD3/**化合物**組中為234 mg/dL) (圖2)。

b)自發性T1D模型

【0209】 可在非肥胖型糖尿病(NOD)小鼠中測定**化合物**及抗-CD3單株抗體(單獨或以組合方式)之功效，此係一種用於研究T1D之自發模型(Chen等人，Front Endocrinol 2018，9:51)。

【0210】 可使用來自dynamiCARE之dynaValeo血糖計來量測血糖濃度。

【0211】 NOD小鼠通常會發展出糖尿病，其定義為介於13週齡與30週齡之間之血糖值(BGV) ≥ 300 mg/dL。

【0212】 14至17隻小鼠的組在治療情境中經治療，每隻小鼠均自首次量測糖尿病(BGV ≥ 300 mg/dL)開始(第1天)。基於治療開始時之BGV及年齡將小鼠隨機分成五個治療組：

組1：自第1天至第3天注射(i.v.，q.d.)之同型 + 自第1天直至研究結束之對照食物(同型/媒劑)

組2：自第1天至第3天注射(i.v., q.d.)之同型 + 自第1天直至研究結束之負載有化合物之食物(0.6 mg/g食物) (同型/**化合物**)

組3：自第1天至第3天之抗CD3抗體(30 μg)，靜脈內，q.d. +自第1天至研究結束之對照食物(抗CD3/媒劑)

組4：從第1天至第3天之抗CD3抗體(30 μg)，靜脈內，q.d. +從第4天至第19天之抗CXCL10抗體(100 μg)，經腹腔內(每2/3天施用，共8次施用) +從第1天至研究結束之對照食物(抗CD3/抗CXCL10)

組5：自第1天至第3天之抗-CD3抗體(30 μg) (i.v.，q.d.) + 自第1天直至研究結束之負載有化合物之食物(0.6 mg/g食物) (抗-CD3/**化合物**)

【0213】 每週評估BGV且在經同型/對照食物處理之小鼠(組1)與接受不同治療之小鼠之間進行比較。對於每隻小鼠，當相應小鼠達到40週齡時，該試驗即終止。

【0214】 此實驗適合於顯示添加**化合物**是否顯示對抗-CD3抗體單藥療法治療之新增的益處及抗-CD3抗體與**化合物**之組合是否優於抗-CD3抗體後接抗-CXCL10抗體之組合。

【0215】 該組合功效實驗之結果顯示於圖3及表1中。在治療情境中作為單藥療法投與的**化合物**及抗-CD3抗體分別展現於BGV上之最小及中等功效(圖3及表1)。當組合時，該兩種治療顯示於BGV上之協同功效(圖3及表1)。此外，與每種單藥療法相反，在研究期內，僅使用抗-CD3抗體與**化合物**之組合之治療顯著減少及逆轉疾病之進展(定義為平均BGV < 治療開始時之平均BGV (設定為100%)) (圖4)。抗-CD3抗體與抗-CXCL10抗體之組合明顯不如抗-CD3抗體與**化合物**之組合有效(圖3及表1)。

表1：治療於40週齡的NOD小鼠之BGV上之功效

【0216】 表1顯示在NOD小鼠中**化合物**單藥療法、抗-CD3抗體單藥療法、其組合、及抗-CD3抗體與抗-CXCL10抗體之組合於BGV上之治療效應。數據表示為平均值 + SEM。n = 14至17/組。

治療組	40週齡時之BGV (mg/dL) (平均值 ± SEM)	自同型/媒劑組降低之%
組1：同型/媒劑	592.8 ± 3.2	-
組2：同型/化合物	540.9 ± 35.4	9
組3：抗-CD3/媒劑	420.8 ± 55.0	29
組4：抗-CD3/抗-CXCL10	443.0 ± 52.2	25
組5：抗-CD3/化合物	299.1 ± 54.4	50

【0217】 該相同研究之子分析之結果顯示於圖5及表2中。在此子分析中，僅在治療開始時並無嚴重高血糖之小鼠(定義為300 mg/dL ≤ BGV ≤ 400 mg/dL)包括在該等研究結果中。在治療情境中作為單藥療法投與的**化合物**及抗-CD3抗體分別展現於BGV上之最小及中等功效(圖5及表2)。當組合時，該兩種治療顯示於BGV上之協同功效(圖5及表2)。重要的是，與每種單藥療法相反，在100%的經抗-CD3抗體與**化合物**之組合處理之NOD小鼠中逆轉T1D，其中在研究期結束時，86%及45%的經**化合物**或抗-CD3單藥療法處理之小鼠分別顯示疾病進展(圖6)。抗-CD3抗體與抗-

CXCL10抗體之組合明顯不如抗-CD3抗體與**化合物**之組合有效(圖5及圖6)。

表2：治療於40週齡的非嚴重糖尿病NOD小鼠之BGV上之效應

【0218】 表2顯示在非嚴重糖尿病NOD小鼠中**化合物**單藥療法、抗-CD3抗體單藥療法、其組合、及抗-CD3抗體與抗-CXCL10抗體之組合於BGV上之治療效應。在此子研究分析中僅包括呈現非嚴重高血糖之小鼠(定義為300 mg/dL ≤ BGV ≤ 400 mg/dL)。數據表示為平均值 + SEM。n = 7至11/組。

治療組	**40週齡時之BGV (mg/dL) (平均值 ± SEM)**	**自同型/媒劑組降低之%**
組1：同型/媒劑	593.2 ± 4.8	-
組2：同型/化合物	517.3 ± 63.9	13
組3：抗-CD3/媒劑	354.0 ± 71.1	40
組4：抗-CD3/抗-CXCL10	410.0 ± 71.5	31
組5：抗-CD3/化合物	171.6 ± 18.4	71

3) 白斑病動物模型中之組合功效實驗

【0219】 基於B16F10黑色素瘤細胞之短暫接種及CD4 + 調節T細胞之耗盡，可在小鼠白斑病模型中測定**化合物**及抗-CD3單株抗體(單獨或以組合方式)之功效(Chen等人，Cell Regeneration 2022，11，31)。該抗-CD3 (單株亞美尼亞倉鼠抗小鼠CD3ε抗體145-2C11 F(ab')2片段，自BioXCell消化之胃蛋白酶，參考BE0001-1FAB 4294/0212)及**化合物**及其針對於以下組合功效實驗所選擇之劑量已證實在T1D動物模型中之功效(Christen等人，Clinical & Experimental Immunology 2023，doi：10.1093/cei/uxad083)。自BioXCell獲得在以下實驗中用作對照的抗-CD3抗體之亞美尼亞倉鼠F(ab')2片段同型對照(參考BE0091-FAB)。

【0220】 雌性C57BL/6小鼠經真皮內注射2 x 10^5個B16F10細胞(第0

天)。在第4天及第10天小鼠經腹膜內注射200 μg之抗-CD4 (純系GK1.5，BioX Cell，目錄BE003-1)。在第11天至第12天移除腫瘤且在第12天、第14天及第17天小鼠經腹膜內注射250 μg之抗-PDL1抗體(純系10F.9G2，BioX Cell，目錄BE0101)。

【0221】 小鼠發展出脫色素徵兆，將基於自0至6之量表進行分級，評估毛髮脫色素之程度，定義為：0 = 無徵兆，1 = 存在白髮，2 = 至少一片白髮 >0.5 cm，3= 至少一片白髮>2 cm，4= 至少一片白髮>3 cm，5= 至少一片白髮>3 cm + 散發白髮及，6 = 至少一片白髮 >3 cm + 身體大部分白髮(>30%)。在細胞層級上，免疫細胞(包括CD8+ T細胞)之浸潤及黑色素細胞損失將藉由流動式細胞測量術及組織學來監測。

【0222】 在治療情境中，自第19天開始，10至15隻小鼠的組經治療。基於治療開始時之脫色素狀態且基於體重將小鼠隨機分成五個治療組：

組1：健康小鼠

組2：自第19天至第21天注射(i.v.，q.d.)之同型 + 自第19天直至研究結束之對照食物(同型/媒劑)

組3：自第19天至第21天注射(i.v.，q.d.)之同型 + 自第19天直至研究結束之負載有化合物之食物(0.6 mg/g食物) (同型/**化合物**)

組4：自第19天至第21天之抗-CD3抗體(3 μg) (i.v.，q.d.) + 自第19天直至研究結束之對照食物(抗-CD3/媒劑)

組5：自第19天至第21天之抗-CD3抗體(3 μg) (i.v.、q.d.) + 自第19天直至研究結束之負載有化合物之食物(0.6 mg/g食物) (抗-CD3/**化合物**)。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種醫藥組合，其包含第一活性醫藥成分(其為1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽)及第二活性醫藥成分(其為抗-CD3單株抗體)。

【請求項2】

如請求項1之醫藥組合，其中該第一活性醫藥成分為1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮。

【請求項3】

如請求項1或2中任一項之醫藥組合，其中該第二活性醫藥成分為人類化或完全人類抗-CD3單株抗體。

【請求項4】

如請求項1或2中任一項之醫藥組合，其中該第二活性醫藥成分為替利珠單抗(teplizumab)。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合，其中1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽係包含在用於口服或靜脈內投與1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽之醫藥劑型中。

【請求項6】

如請求項5之醫藥組合，其中1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮係以介於4.0 mg與100 mg之間之單位劑量包含在該醫藥劑型中。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體係包含在用於靜脈內投與該抗-CD3單株抗體之醫藥劑型中。

【請求項8】

如請求項7之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體係以介於50 μg/m^2 BSA與1000 μg/m^2 BSA之間之單位劑量包含在該醫藥劑型中。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之醫藥組合，其中該第一活性醫藥成分及該第二活性醫藥成分係包含在分開醫藥組合物中。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之醫藥組合，其用作藥物。

【請求項11】

如請求項1至9中任一項之醫藥組合，其用於預防(prevention/prophylaxis)及/或治療疾病或病症，該疾病或病症選自1型糖尿病、多發性硬化症、器官移植排斥、甲狀腺眼病、類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(crohn's disease)、乳糜瀉、動脈粥樣硬化、牛皮癬、肺發炎及牛皮癬性關節炎。

【請求項12】

如請求項1至9中任一項之醫藥組合，其用於預防及/或治療1型糖尿病。

【請求項13】

如請求項10至12中任一項使用之醫藥組合，其中1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽欲及/或係每天一次或兩次投與給患者。

【請求項14】

如請求項10至13中任一項使用之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體欲投與及/或係投與給患者持續2至30天之治療期。

【請求項15】

如實施例10至14中任一項使用之醫藥組合，其中欲投與及/或係投與給患者之該抗-CD3單株抗體之累積劑量介於5.0 mg與40 mg之間。

【請求項16】

如請求項10至15中任一項使用之醫藥組合，其中該疾病為1型糖尿病且其中與未經治療之患者相比，在至少75%的患者中，自階段2 1型糖尿病進展至階段3 1型糖尿病延遲了至少24個月。

【請求項17】

一種包含作為有效成分(active principle)之1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽及至少一種治療惰性賦形劑的醫藥組合物，其中該醫藥組合物欲及/或係與包含作為有效成分之抗-CD3單株抗體及至少一種治療惰性賦形劑之第二醫藥組合物組合投與。

(發明圖式)

真空保管（n=2）
ホ-C3/保管(n=2)
ホ-C3/ホOCL-10（n=4）
ホ-C3/ﾆ合物（n=1）

(%)率収容水
S1
S2
S3
S4
S5
(ケース)
(ケース)
(ケース)

(8)
(7)
(6)
(5)
(4)
(3)
(2)
(1)

長效N次型抗菌劑
(%)

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種醫藥組合，其包含第一活性醫藥成分，其為1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽，及第二活性醫藥成分，其為抗-CD3單株抗體。

【請求項2】

如請求項1之醫藥組合，其中該第一活性醫藥成分為1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮。

【請求項3】

如請求項1或2之醫藥組合，其中該第二活性醫藥成分為人類化或完全人類抗-CD3單株抗體。

【請求項4】

如請求項1或2之醫藥組合，其中該第二活性醫藥成分為替利珠單抗(teplizumab)。

【請求項5】

如請求項1或2之醫藥組合，其中1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽係包含在用於口服或靜脈內投與1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽之醫藥劑型中。

【請求項6】

如請求項4之醫藥組合，其中1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽係包含在用於口服或靜脈內投與1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽之醫藥劑型中。

【請求項7】

如請求項5之醫藥組合，其中1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮係以介於4.0 mg與100 mg之間之單位劑量包含在該醫藥劑型中。

【請求項8】

如請求項6之醫藥組合，其中1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮係以介於4.0 mg與100 mg之間之單位劑量包含在該醫藥劑型中。

【請求項9】

如請求項3之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體係包含在用於靜脈內投與該抗-CD3單株抗體之醫藥劑型中。

【請求項10】

如請求項6之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體係包含在用於靜脈內投與該抗-CD3單株抗體之醫藥劑型中。

【請求項11】

如請求項9之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體係以介於50 μg/m^2 BSA與1000 μg/m^2 BSA之間之單位劑量包含在該醫藥劑型中。

【請求項12】

如請求項10之醫藥組合，其中該抗-CD3單株抗體係以介於50 μg/m^2 BSA與1000 μg/m^2 BSA之間之單位劑量包含在該醫藥劑型中。

【請求項13】

如請求項1或2之醫藥組合，其中該第一活性醫藥成分及該第二活性醫藥成分係包含在分開醫藥組合物中。

【請求項14】

一種如請求項1至13中任一項之醫藥組合之用途，其用於製備預防(prevention/prophylaxis)及/或治療疾病或病症之藥物，該疾病或病症選自1型糖尿病、多發性硬化症、器官移植排斥、甲狀腺眼病、類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(crohn's disease)、乳糜瀉、動脈粥樣硬化、牛皮癬、肺發炎及牛皮癬性關節炎。

【請求項15】

一種如請求項1至13中任一項之醫藥組合之用途，其用於製備預防及/或治療1型糖尿病之藥物。

【請求項16】

如請求項15之用途，其中1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽欲及/或係每天一次或兩次投與給患者。

【請求項17】

如請求項16之用途，其中該抗-CD3單株抗體欲投與及/或係投與給患者持續2至30天之治療期。

【請求項18】

如請求項17之用途，其中欲投與及/或係投與給患者之該抗-CD3單株抗體之累積劑量介於5.0 mg與40 mg之間。

【請求項19】

如請求項14至18中任一項之用途，其中該疾病為1型糖尿病且其中與未經治療之患者相比，在至少75%的患者中，自階段2 1型糖尿病進展至階段3 1型糖尿病延遲了至少24個月。

【請求項20】

一種包含作為有效成分(active principle)之1-{(R)-2-(2-羥基-乙基)-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-噻唑-5-基]-哌嗪-1-基}-2-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-乙酮或其醫藥上可接受之鹽及至少一種治療惰性賦形劑的醫藥組合物，其中該醫藥組合物欲及/或係與包含作為有效成分之抗-CD3單株抗體及至少一種治療惰性賦形劑之第二醫藥組合物組合投與。