

治疗 ALK 阳性或 ROS1 阳性的非小细胞肺癌的方法

技术领域

5 本发明属于医药领域，具体涉及大环化合物(10R)-7-氨基-12-氟-2-(甲基-d3)-10,16-二甲基-15-氧代-10,15,16,17-四氢-2H-8,4-(次甲基桥)吡唑[4,3-h][2,5,11]苯并氧杂二氮杂十四
或 ROS1 阳性的非小细胞肺癌的方法。

背景技术

10 间变性淋巴激瘤酶（Anaplastic lymphoma kinase, ALK）是一种受体型蛋白质酪氨酸激酶，隶属于胰岛素受体超级家族。1994 年由 Morris 和 Shiota 等从间变性大细胞淋巴瘤（Anaplastic large cell lymphoma, ALCL）中作为染色体重排的产物而被发现，最常见的融合方式是 5 号染色体上的 NPM（Nucleophosmin）基因与 2 号染色体上 ALK 基因融合。
15 将近 75%的 ALK 呈阳性的 ALCL 患者中检测到 NPM-ALK 融合蛋白。在后续的一些研究中发现，在很多种癌症中都发现了不同的 ALK 融合形式，这其中包括炎性肌纤维母细胞瘤和弥漫大 B 细胞淋巴瘤。尽管如此，ALK 激酶作为一个有效抗肿瘤药物靶点的重要性并没有完全被承认。直到 2007 年，Soda 等发现 EML4-ALK 融合蛋白在非小细胞肺癌（non-small-cell lung cancer, NSCLC）中的占有几率为 5%，ALK 激酶作为一个抗肿瘤药物的靶点的重要性才凸显出来。这是因为全球癌症患者的数量非常巨大，其中肺癌居
20 首，美国每年新发 ALK 阳性肺癌病例超过 8000，而中国每年有超过 6.5 万的新发病例，而且全球肺癌 5 年存活率仅为 15%。吸引眼球的是，EML4-ALK 基因阳性患者一般不携带表皮生长因子受体（Epidermal growth factor receptor, EGFR）或鼠 Kirsten 肉瘤病毒（Kirsten rat sarcoma virus, KRAS）突变，这使得 EML4-ALK 融合基因成为非小细胞肺癌独特的分子靶点。除此之外，人们在神经母细胞瘤（Neuroblastomas）、甲状腺未分化
25 癌（anaplastic thyroid cancer）和卵巢癌（ovarian cancer）中发现 ALK 基因的扩增或点突变。

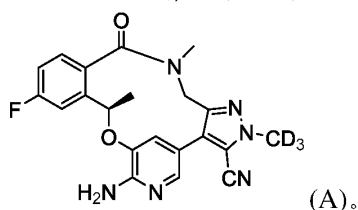
ROS1 是一种属于胰岛素受体亚家族的原癌基因受体酪氨酸激酶，并参与细胞增殖和分化过程。ROS1 在人类各种不同组织的上皮细胞中表达。已经在胶质母细胞瘤以及中枢神经系统的肿瘤中发现 ROS1 表达和/或活化。导致 ROS1 激酶的异常融合蛋白涉及
30 ROS1 的遗传改变，包括胶质母细胞瘤和非小细胞肺癌(NSCLC)中的 FIG-ROS1 缺失易位、NSCLC 中的 SLC34A2-ROS1 易位、NSCLC 和胆管上皮癌中的 CD74-ROS1 易位。在肺

癌患者肿瘤样品中还发现了另外的融合物，包括 TPM3-ROS1、SDC4-ROS1、EZR-ROS1 和 LRTG3-ROS1。

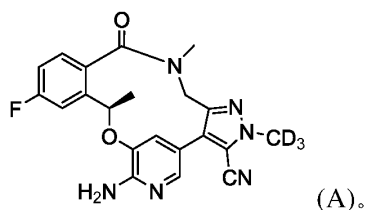
发明概述

- 5 本发明提供了一种化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗非小细胞肺癌，例如 ALK 阳性和/或 ROS1 阳性的非小细胞肺癌的用途和方法。

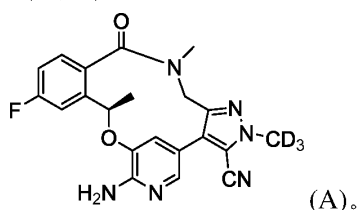
在一方面，本发明公开了化合物 A 或其药学上可接受的盐在制备用于治疗非小细胞肺癌的药物中的用途，其中所述化合物 A 具有如下结构：



- 10 在另一方面，本发明公开了一种在患者中治疗非小细胞肺癌的方法，其包括向所述患者给药治疗有效量的化合物 A 或其药学上可接受的盐，其中所述化合物 A 具有如下结构：



- 15 在另一方面，本发明公开了化合物 A 或其药学上可接受的盐，其用于治疗非小细胞肺癌，其中所述化合物 A 具有如下结构：



在另一方面，本文公开了一种在 ALK 阳性和/或 ROS1 阳性的 CNS 转移性非小细胞肺癌中检测受试者 CNS 液中化合物 A 浓度的方法，包括：

- 20 a. 采集脑脊液样本；和
b. 测量 CSF 样品中化合物 A 的浓度，从而确定 CNS 液中存在的化合物 A 的浓度。

附图说明

图 1 为在 Ba/F3(EML4-ALK L1196M)皮下肿瘤模型中溶媒对照组、阳性对照组 Crizotinib (100 mg/kg) 和受试药化合物 A 高剂量 (10 mg/kg) 组、中剂量 (3 mg/kg) 组、低剂量 (1 mg/kg) 组小鼠肿瘤体积的生长曲线。

图 2 为在 Ba/F3(EML4-ALK L1196M)皮下肿瘤模型中溶媒对照组、阳性对照组
5 Crizotinib (100 mg/kg) 和受试药化合物 A 高剂量 (10 mg/kg) 组、中剂量 (3 mg/kg) 组、低剂量 (1 mg/kg) 组随治疗时间的体重变化曲线。

图 3 为在 Ba/F3(EML4-ALK L1196M)皮下肿瘤模型中溶媒对照组、阳性对照组 Crizotinib (100 mg/kg) 和受试药化合物 A 高剂量 (10 mg/kg) 组、中剂量 (3 mg/kg) 组、低剂量 (1 mg/kg) 组随治疗时间的体重百分比变化曲线。

10 图 4 为在 Ba/F3(EML4-ALK G1202R)皮下肿瘤模型中溶媒对照组、阳性对照组 Crizotinib (100 mg/kg) 和受试药化合物 A 高剂量 (15 mg/kg) 组、中剂量 (5 mg/kg) 组、低剂量 (1.5 mg/kg) 组小鼠肿瘤体积的生长曲线。

图 5 为在 Ba/F3(EML4-ALK G1202R)皮下肿瘤模型中溶媒对照组、阳性对照组 Crizotinib (100 mg/kg) 和受试药化合物 A 高剂量 (15 mg/kg) 组、中剂量 (5 mg/kg)
15 组、低剂量 (1.5 mg/kg) 组随治疗时间的体重变化曲线。

图 6 为在 Ba/F3(EML4-ALK G1202R)皮下肿瘤模型中溶媒对照组、阳性对照组 Crizotinib (100 mg/kg) 和受试药化合物 A 高剂量 (15 mg/kg) 组、中剂量 (5 mg/kg) 组、低剂量 (1.5 mg/kg) 组随治疗时间的体重百分比变化曲线。

图 7 为在 Ba/F3 (SLC34A2-ROS1 G2032R) 皮下肿瘤模型中溶媒对照组、阳性对照
20 组 Crizotinib (100 mg/kg) 和试验药物化合物 A 高剂量 (15 mg/kg) 组、中剂量 (5 mg/kg) 组、低剂量 (1.5 mg/kg) 组小鼠肿瘤体积的生长曲线。

图 8 为在 Ba/F3 (SLC34A2-ROS1 G2032R) 皮下肿瘤模型中溶媒对照组、阳性对照组 Crizotinib (100 mg/kg) 和试验药物化合物 A 高剂量 (15 mg/kg) 组、中剂量 (5 mg/kg) 组、低剂量 (1.5 mg/kg) 组随治疗时间的体重变化曲线。

25 图 9 为在 Ba/F3 (SLC34A2-ROS1 G2032R) 皮下肿瘤模型中溶媒对照组、阳性对照组 Crizotinib (100 mg/kg) 和受试药化合物 A 高剂量 (15 mg/kg) 组、中剂量 (5 mg/kg) 组、低剂量 (1.5 mg/kg) 组随治疗时间的体重百分比变化曲线。

图 10 为适应症扩展阶段之 ALK 阳性基线后疗效评价的受试者中肿瘤全身直径之和
30 相对基线最佳变化百分比的瀑布图 - 全分析集 (RP2D 剂量组), 其中图 10a 为 93 例既往接受过二代 TKI 治疗的受试者的结果, 图 10b 为 14 例既往接受过克唑替尼治疗的受试者的结果, 图 10c 为 33 例 ALK TKI 初发患者的结果。

图 11a 为适应症扩展阶段之 ALK 阳性受试者中全身无进展生存期的结果。

图 11b 为适应症扩展阶段之 ALK 阳性无进展生存期 Kaplan-Meier 图 – 全分析集（主要分析）。

图 12a 为适应症扩展阶段之 ALK 阳性受试者中颅内无进展生存期的结果，其中 A 组
5 队列 2 包括剂量递增和扩展阶段 60mg 组的 5 例颅内转移受试者。

图 12b 为适应症扩展阶段之 ALK 阳性总生存期 Kaplan-Meier 图 – 全分析集（主要分析）。

图 12c 为适应症扩展阶段之 ROS1 阳性无进展生存期 Kaplan-Meier 图 – 全分析集（主要分析）。

10 图 12d 为适应症扩展阶段之 ROS1 阳性总生存期 Kaplan-Meier 图 – 全分析集（主要分析）。

图 13 示出了在 ALK TKI 耐药亚组中，化合物 A 治疗突变型 TP53 或野生型 TP53 患者的 PFS。

15 图 14 为全身肿瘤直径之和相对基线最佳变化百分比的瀑布图（IRC 评估结果） – 全分析集。

图 15 为 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线（IRC 评估结果） – 全分析集。

图 16 为颅内肿瘤直径之和相对基线最佳变化百分比的瀑布图（IRC 评估结果） – 全分析集。

图 17 为 IC-PFS 的 Kaplan-Meier 曲线（IRC 评估结果） – 全分析集。

20 图 18 为各亚组客观缓解率（%）森林图（IRC 评估结果） - 全分析集。

发明详述

25 本发明发现了化合物 A 可用于治疗 ALK 阳性和/或 ROS1 阳性的非小细胞肺癌。因此，本发明公开了化合物 A 或其药学上可接受的盐在治疗 ALK 阳性和/或 ROS1 阳性的非小细胞肺癌的用途和方法。

缩略语

英文缩写	英文全称	中文全称
AE	Adverse Event	不良事件
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	间变性淋巴瘤激酶
ALT	Alanine transaminase	丙氨酸氨基转移酶
ALP	Alkaline phosphatase	碱性磷酸酶
ANC	Absolute neutrophil count	中性粒细胞绝对计数
APTT	Activated partial thromboplastin time	活化部分凝血活酶时间

AST	Aspartate amino transferase	天门冬氨酸氨基转移酶
AUC	Area under the curve	血药浓度-时间曲线下面积
BOR	Best over response	最佳总体缓解
IC-BOR	Intracranial Best over response	颅内最佳总体缓解
CYP3A4	Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4	细胞色素 P450 家族 3 亚家族 A 成员 4
CI	Confidence interval	置信区间
CL	Systemic clearance	全身清除率
CL/F	Apparent clearance	表观清除率
C _{max}	Maximum concentration	达峰浓度
C _{min}	Minimum concentration	最小浓度
CNS	Central nervous system	中枢神经系统
CR	Complete Remission	完全缓解
CSCO	Chinese Society of Clinical Oncology	中国临床肿瘤学会
CSF	Cerebrospinal fluid	脑脊液
DDI	Drug-Drug Interaction	药物-药物相互作用
DOR	Duration of Response	缓解持续时间
IC-DOR	Intracranial Duration of Response	颅内缓解持续时间
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	东部肿瘤协作组
eCRF	electronic Case Report Form	电子病例报告表
FAS	Full Analysis Set	全分析集
FISH	Fluorescence in situ hybridization	荧光原位杂交技术
HBV	Hepatitis B virus	乙型肝炎病毒
HCV	Hepatitis C virus	丙型肝炎病毒
HIV	Human Immunodeficiency Virus	人类免疫缺陷病毒
IHC	Immunohistochemistry	免疫组化
INR	International Normalized Ratio	国际标准化比率
IRC	Independent Reading Committee	独立的影像评估委员会
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医学用语词典
MTD	Maximum Tolerance dose	最大耐受剂量
NSCLC	Nonsmall-cell lung cancer	非小细胞肺癌
ORR	Objective Response Rate/Overall Response Rate	客观缓解率/总缓解率
IC-ORR	Intracranial objective response rate	颅内客观缓解率/颅内总缓解率
DCR	Disease control rate	疾病控制率
IC-DCR	Intracranial disease control rate	颅内疾病控制率
OS	Overall Survival	总生存率
PD	Progressive Disease/Progressed Disease	疾病进展
PFS	Progress Free Survival	无进展生存期
IC-PFS	Intracranial Progress Free Survival	颅内无进展生存期
PK	Pharmacokinetic	药代动力学
PR	Partial Remission/Partial Response	部分缓解
QD	Quaque die	每日一次
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid	实体瘤疗效评价标准

	Tumors	
ROS1	C-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase	c-ros 肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶
RT-PCR	Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction	逆转录-聚合酶链反应
SD	Stable Disease	疾病稳定
T _{1/2}	Half-life	半衰期
T _{max}	Peak time	达峰时间
TGI	The Tumor Growth Inhibition value	相对肿瘤抑制率
TKI	Tyrosine kinase inhibitors	酪氨酸激酶抑制剂
TTR	Time To Response	至肿瘤缓解时间
IC-TTR	Intracranial Time To Response	颅内至肿瘤缓解时间
TRAE	Treatment-related adverse events	治疗相关不良事件
ULN	Upper limit of normal	正常值上限
DLT	Dose-limiting toxicity	剂量限制性毒性
NE	Not evaluable	未获得
NR	Not reached	未达到
GM	geometric mean	几何平均数
CV	coefficient of variation	变异系数

定义

通过参考本发明的实施方案的以下详细描述和本文包括的实施例，可以更容易地理解本发明。应理解的是，本文使用的术语仅仅是为了描述具体实施方案的目的，而不意图是限制性的。应进一步理解的是，除非文本具体定义，否则应赋予本文使用的术语在相关领域已知的普通含义。

如本文所使用的，除非另外指出，否则单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数引用。例如，“一个”化合物包括一个或多个化合物。

如本文所使用的，除非另外指出，使用“或”意味着“和/或”。

10 术语“包括”以及其它形式的使用，例如“包含”、“含有”和“具有”，不是限制性的。

本文中所使用的章节标题仅是处于组织目的，并非用来解释为限制所描述的客体。所有的在本申请中引用的文件或文件的一部分，包括但不限于专利、专利申请、文章、书、指南和论述，在此以全文引用的方式明确地并入本文中供任何目的之用。

“受试者”包括但不限于：人(即，任何年龄组的男性或女性，例如，儿科受试者(例如，婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如，年轻的成人、中年的成人或年长的成人))和/或非人的动物，例如，哺乳动物，例如，灵长类(例如，食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在一些实施方案中，受试者是人。在一些实施方案中，受试者是非人动物。本文可互换使用术语“人”、“患者”和“受试者”。

15

“疾病”、“障碍”和“病症”在本文中可互换地使用。

除非另作说明，否则，本文使用的术语“治疗”包括受试者患有具体疾病、障碍或病症时所发生的作用，它降低疾病、障碍或病症的严重程度，或延迟或减缓疾病、障碍或病症的发展(“治疗性治疗”)，还包括受试者开始患有具体疾病、障碍或病症之前发生的
5 作用(“预防性治疗”)。

“治疗有效量”指足以阻止、延迟进展或引起疾病消退，或者能够降低由疾病诸如癌症，例如肺癌(诸如 NSCLC)引起的症状的剂量。

“非小细胞肺癌(NSCLC)”指与小细胞肺癌不同的任何类型的肺癌。NSCLC 包括鳞状细胞癌(SQCC)、腺癌(ADC)和大细胞癌。ADC 和大细胞癌两者分类为非鳞状
10 细胞类型癌。ADC 可以分组成亚类，包括腺泡癌、乳头状癌、支气管肺癌(BAC)、实体瘤和混合亚型(2004 World Health Organization classification of lung tumors, Beasley 等, Semin. Roentgenol. 40:90-97, 2004)。ADC 占有肺癌的约 40%，并且是从未吸烟的个体间最常见的肺癌形式。ADC 分类为 NSCLC 的非鳞状细胞类型。在组织学上，ADC 显示腺形成、乳头状结构或具有粘蛋白生成的固体生长。大细胞癌包括亚类巨细胞肿瘤、
15 透明细胞癌、腺鳞状癌和未分化的癌。

“样品”来自受试者获得的含有基因组 DNA、RNA(包括 mRNA)、蛋白质或其他组合的生物标本。例子包括含有至少一种 NSCLC 细胞的标本(“NSCLC 样品”)，例如组织或肿瘤活组织检查、细针抽吸物、支气管肺泡灌洗、胸膜液、痰、手术标本、淋巴结、NSCLC 转移、外周血或尸检材料。在其它例子中，样品包括对照品，诸如非
20 NSCLC 细胞或组织样品。

“ALK”是跨细胞膜受体酪氨酸激酶，其属于胰岛素受体亚家族。ALK 受体酪氨酸激酶(RTK)由于其参与已知为间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)的人非霍奇金氏淋巴瘤亚型而被最初鉴别。ALK 通常在哺乳动物细胞中具有受限的分布，发现其在胚胎发育期间仅在神经系统中处于显著水平，表明了 ALK 在脑发育中的作用。

除了其在正常发育中的作用之外，已在源自多种肿瘤的细胞系中检测到全长正常
25 ALK 的表达，诸如神经胶质母细胞瘤、神经外胚层肿瘤和胶质母细胞瘤以及乳腺癌和黑素瘤系。

与其它 RTK 一样，易位影响 ALK 基因，从而导致原细胞融合激酶表达，其最常见的是 NPM-ALK。例如，约百分之六十的间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)与产生由核仁
30 磷酸蛋白(NPM)ALK 的胞内结构域组成的融合蛋白的染色体突变相关。这种突变体蛋白，NPM-ALK，具有组成型活性酪氨酸激酶结构域，所述结构域通过激活下游效应

子负责其致癌性质。实验数据已经证明组成型活性 ALK 的异常表达直接涉及 ALCL 的发病并且 ALK 的这种抑制可显著阻碍 ALK 阳性淋巴瘤细胞的生长。组成型激活的嵌合 ALK 已证明存在于约 60% 的炎性肌纤维母细胞瘤 (IMT) (一种缓慢生长的肉瘤, 其主要影响儿童和年轻人) 中。此外, 当前报道已经描述在食管的鳞状细胞癌 (SCC) 的情况下出现了变型 ALK 融合体 TPM4-ALK。因此, ALK 是涉及非造血系统恶性肿瘤和造血系统恶性肿瘤两者中的瘤形成的 RTK 的少数实例之一。最近, 已显示染色体 2p 内的倒置导致非小细胞肺癌细胞中包含刺皮动物微管相关蛋白一样 4 (EML4) 基因和间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 基因的一部分的融合基因形成。在非小细胞肺癌中, 示例性的 ALK 融合包括 EML4-ALK、KIF5B-ALK、KLC1-ALK、PTPN3-ALK、HIP1-ALK、TPR-ALK、STRN-ALK、PPM1B-ALK、EIF2AK3-ALK、SPDYA-ALK、ASXL2-ALK、BIRC6-ALK、PICALM-ALK、CRIM1-ALK、CUX-ALK、FAM179A-ALK、COL25A1-ALK、BIRC6-ALK 和 PICALM-ALK 等, 其中较常见为 EML4-ALK。ALK 融合基因检测可采用 IHC、FISH、RT-PCR 或 HTS 方法。

“ALK 阳性”为在肿瘤中具有 ALK 融合基因的染色体重排和/或 ALK 过表达和/或 ALK 点突变。在一些实施方案中, ALK 阳性需进行 FISH、RT-PCR、IHC 或 NGS(高通测序)其中之一检测结果作为诊断证据。

“ROS1”属于受体酪氨酸激酶的胰岛素受体基因的 sevenless 亚家族。由该基因编码的蛋白是具有酪氨酸激酶活性的 I 性膜整合蛋白。ROS1 与 ALK 蛋白共有结构类似性。涉及 ROS1 的基因重排已在各种癌症中被鉴定。小分子酪氨酸激酶抑制剂克唑替尼已被批准用于治疗具有转移性 NSCLC 的患者, 其肿瘤是 ROS1 阳性的或 ALK 阳性的。在非小细胞肺癌中, 示例性的 ROS1 融合包括 SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、TPM3-ROS1、SDC4-ROS1、EZR-ROS1、LRIG3-ROS1、KDEL2-ROS1、CCDC6-ROS1、FIG-ROS1、TPD52L1-ROS1、FYN-ROS1、MKX-ROS1、CLTC-ROS1 和 LIMA1-ROS1 等, 其中较常见为 SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1 或 SDC4-ROS1。

“SLC34A2-ROS1 融合蛋白或基因”是指搭配物 SLC34A2 与 ROS1 的体细胞基因融合物。在一些实施方案中, SLC34A2-ROS1 融合蛋白包括诸如 SLC34A2 之类的融合搭配物的 N 末端结构域和 ROS1 蛋白的 C 末端激酶域。融合搭配物的 N 末端结构域可以位于融合蛋白质的 N 末端, 且 ROS1 蛋白的 C 末端激酶域可以位于融合蛋白质的 C 末端。融合搭配物可以是位于融合蛋白质 N 末端的 SLC34A2 蛋白 N 末端结构域。在这种情况下, 融合蛋白质可以表示为包括处于 N 末端的 SLC34A2 蛋白 N 末端结构域和处于 C 末端的 ROS1 蛋白 C 末端激酶域的 SLC34A2-ROS1 蛋白。在另一个实施方案提供了一种编码融

合蛋白质的融合基因，其中编码融合搭配物 N 末端结构域的基因位于 5'端，且编码 ROS1 蛋白 C 末端激酶域的基因位于 3'端。在一些实施方案中，SLC34A2 蛋白的部分与 ROS1 蛋白中包含功能激酶域的部分由于在 SLC34A2 存在下产生 ROS1 染色体重排的异常染色体易位而同框融合。在一些实施方案中，SLC34A2-ROS1 融合蛋白可以包括融合
5 SLC34A2 外显子 4-ROS1 融合外显子 32。在一些实施方案中，SLC34A2-ROS1 融合蛋白可以包括融合 SLC34A2 外显子 4-ROS1 融合外显子 34。

“ROS1 阳性”为在肿瘤中具有 ROS1 融合基因的染色体重排和/或 ROS1 过表达。在一些实施方案中，ROS1 阳性需进行 FISH、RT-PCR 或 NGS 其中之一检测结果作为诊断证据。

10 “ALK 抑制剂”是一种抑制或降低 ALK 活性，诸如 ALK 酪氨酸激酶活性的分子。在一些例子中，ALK 抑制剂可以是小分子、蛋白质（诸如抗体）或核酸（诸如反义分子）。ALK 抑制剂可以抑制或降低配体（诸如多效蛋白）对 ALK 的结合，并且如此降低 ALK 酪氨酸激酶活性。ALK 抑制剂也可以直接抑制或降低 ALK 酪氨酸激酶活性，例如 ATP 竞争性抑制剂（诸如克唑替尼）。降低或抑制 ALK 表达的分子，诸如反义分子也是
15 ALK 抑制剂。在一些例子中，ALK 抑制剂抑制或降低经遗传改变的 ALK，诸如 ALK 基因融合（包括但不限于 ALK-EML4 基因融合）的活性。ALK 抑制剂可以特异性抑制 ALK 酪氨酸激酶活性或者在抑制 ALK 酪氨酸激酶活性外可以抑制其它受体酪氨酸激酶活性（诸如 c-Met/HGFR 活性）。Hua Gao et.al., (Synthesis and clinical application of small-molecule inhibitors and PROTACs of anaplastic lymphoma kinase. Bioorganic Chemistry 140
20 (2023) 106807)在表 1 中公开了已上市和在研各阶段的小分子 ALK 抑制剂，该文章以全文引用方式并入本文中，用于所有目的。

“一代、二代或三代 ALK 抑制剂”指的是第一代、第二代或第三代 ALK 抑制剂。

“ALK 阳性或 ROS1 阳性非小细胞肺癌的一线、二线、三线、四线、五线等治疗”可参考中国临床肿瘤学会（CSCO）专家委员会在 2022 年更新的《原发性肺癌诊疗指南》。

25 “晚期非小细胞肺癌定义”为 IIIB、IIIC、IV 期的非小细胞肺癌，可参考 2022 年更新的《原发性肺癌诊疗指南》。

单次给药 PK 参数主要包括峰浓度（ C_{max} ）、达峰时间（ T_{max} ）、半衰期（ $T_{1/2}$ ）、全身清除率（CL）和分布容积（Vd）、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ ；多次给药 PK 参数主要包括稳态血药浓度-时间曲线下面积（ AUC_{ss} ）、稳态血药峰浓度（ $C_{max, ss}$ ）、稳态血药谷浓度
30 （ $C_{min, ss}$ ）和稳态血药达峰时间（ $T_{max, ss}$ ）等。

不良事件将使用 MedDRA（医学用语词典）进行说明。不良事件的分析将基于用药

后出现的不良事件（TEAE）。TEAE 定义为治疗/用药后发生或恶化的不良事件。

根据 RECIST 1.1 版进行抗肿瘤疗效评价，对于首次评价为完全缓解（CR）或部分缓解（PR）的患者，需在至少 4 周后确认疗效；在无症状中枢神经系统（CNS）转移的患者中，除评估 5 个颅外靶病灶外，还将评估多达 5 个颅内靶病灶。具体指标如下所述：

5 “CR”定义为所有靶病灶消失，所有病理学淋巴结（无论是靶或者非靶淋巴结）的短轴直径都必须降低到 10 mm 以下。

“PR”定义为以基线直径总和为参考值，靶病灶的直径总和至少减少 30%。

“PD”定义为以研究中最小直径总和为参考值（该值可包括基线直径总和），靶病灶的直径总和至少增加了 20%。除此之外，必须满足直径和的绝对值增加至少 5 mm（出现一个或多个新病灶也视为疾病进展）。

“SD”定义为靶病灶减少值不足以达到部分缓解且增加值不足以达到疾病进展的状态。

“ORR”包括 CR 和 PR，定义为完全缓解或部分缓解患者的比例。

“IC-ORR”包括确认的病灶为颅内病变的 CR 或 PR，定义为颅内病灶完全缓解或部分缓解的患者在颅内病变患者中的比例。

15 “DCR”定义为经治疗后获得缓解（PR+CR）和疾病稳定（SD）的患者的比例。

“IC-DCR”定义为经治疗后获得颅内缓解（PR+CR）、颅内疾病稳定（SD）和非靶病灶 CR/非靶病灶 PD 在颅内病变患者中的比例。

“DOR”定义为首次评估为 CR 或 PR 后至疾病进展或死亡的时间，仅适用于达缓解的患者。

20 “IC-DOR”定义为首次评估为颅内 CR 或颅内 PR 后至疾病进展或死亡的时间，仅适用于颅内病灶达缓解的患者。

“TTR”定义为从患者入组（首次服用试验药物）至肿瘤缓解（CR/PR）的时间，基于有客观缓解的患者。

25 “IC-TTR”定义为从患者入组（首次服用试验药物）至颅内肿瘤缓解（IC-CR/PR）的时间，基于有颅内客观缓解的患者。

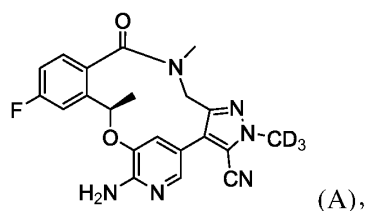
“PFS”定义为首次试验药物给药至疾病进展（PD）或任何原因导致的死亡的时间，以先发生者为准。

“IC-PFS”定义为首次试验药物给药至颅内肿瘤进展（PD）或任何原因导致的死亡的时间，以先发生者为准；

30 “OS”定义为首次试验药物给药至任何原因导致的死亡的时间。

化合物 A

本发明涉及下式的化合物 A:



或其药学上可接受的盐。

- 5 化合物 A 的化学名称为(10R)-7-氨基-12-氟-2-(甲基-d3)-10,16-二甲基-15-氧代-10,15,16,17-四氢-2H-8,4-(次甲基桥)吡唑[4,3-h][2,5,11]苯并氧杂二氮杂十四烷环-3-甲腈,是第三代 ALK/ROS1 双重酪氨酸激酶强效抑制剂,通过扰乱 ALK 和 ROS1 介导的信号通路,抑制 ALK 和 ROS1 在 NSCLC 细胞中的过度表达,达到抑制 NSCLC 细胞增殖作用。对包括 G1202R 溶剂前端区域突变在内的大多数 ALK 激酶结构域二次突变敏感,且可透过血脑屏障。最早在 WO2017/148325A1 中公开化合物 A 及其制备,之后在 WO2020/108522A1 公开其制备方法,随后在 WO2021/233296A1 公开其盐型、晶型和药物组合物,这三篇专利全文以引用的方式并入本文中,用于所有目的。

- 术语“药学上可接受的盐”是指,在可靠的医学判断范围内,适合与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、变态反应等等,并且与合理的益处/危险比例相称的那些盐。药学上可接受的盐在本领域是众所周知的。例如, Berge 等人在 J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19 中详细描述的药理学上可接受的盐。本发明化合物的药理学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和无机和有机碱的盐。药理学上可接受的无毒的酸加成盐的实例是与无机酸形成的盐,例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,或与有机酸形成的盐,例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、枸橼酸、琥珀酸或丙二酸。也包括使用本领域常规方法形成的盐,例如,离子交换方法。其它药理学上可接受的盐包括: 己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐,等等。衍生自合适的碱的药理学上可接

受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁盐，等等。如果合适的话，其它的药学上可接受的盐包括与反离子形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子，反离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

- 5 在某些实施方案中，在使用 $CuK\alpha$ 辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱中，化合物 A 至少包括位于以下 $^\circ 2\theta$ 表示的特征峰：16.175 $\pm$ 0.2、17.299 $\pm$ 0.2 和 21.218 $\pm$ 0.2。在具体实施方案中，在所述 X 射线粉末衍射图中，化合物 A 还包括位于以下 $^\circ 2\theta$ 表示的特征峰：9.637 $\pm$ 0.2、12.555 $\pm$ 0.2、14.343 $\pm$ 0.2 和 19.366 $\pm$ 0.2。在具体实施方案中，在所述 X 射线粉末衍射图中，化合物 A 还包括位于以下 $^\circ 2\theta$ 表示的特征峰：7.435 $\pm$ 0.2、10.11 $\pm$ 0.2、
- 10 11.808 $\pm$ 0.2、14.922 $\pm$ 0.2、18.359 $\pm$ 0.2、19.859 $\pm$ 0.2、23.401 $\pm$ 0.2、23.939 $\pm$ 0.2、25.117 $\pm$ 0.2、25.727 $\pm$ 0.2、26.831 $\pm$ 0.2 和 28.862 $\pm$ 0.2。

药物组合物

- 化合物 A 的组合物以及制备所述组合物的方法描述于 WO2021/233296A1，其全文以引用的方式并入本文中，用于所有目的。
- 15

在一方面，本发明提供了药物组合物治疗 ALK 阳性的非小细胞肺癌的用途和方法，该药物组合物包含化合物 A 或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

- 在另一方面，本发明提供了药物组合物治疗 ALK 阳性的 CNS 转移性非小细胞肺癌的用途和方法，该药物组合物包含化合物 A 或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。
- 20

在另一方面，本发明提供了药物组合物治疗 EML4-ALK L1196M 突变的非小细胞肺癌的用途和方法，该药物组合物包含化合物 A 或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

- 在另一方面，本发明提供了药物组合物治疗 EML4-ALK L1196M 突变的 CNS 转移性非小细胞肺癌的用途和方法，该药物组合物包含化合物 A 或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。
- 25

在另一方面，本发明提供了药物组合物治疗 EML4-ALK G1202R 突变的非小细胞肺癌的用途和方法，该药物组合物包含化合物 A 或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

- 在另一方面，本发明提供了药物组合物治疗 EML4-ALK G1202R 突变的 CNS 转移性非小细胞肺癌的用途和方法，该药物组合物包含化合物 A 或其药学上可接受的盐以及药
- 30

学上可接受的赋形剂。

在另一方面，本发明提供了药物组合物治疗 ROS1 阳性的非小细胞肺癌的用途和方法，该药物组合物包含化合物 A 或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

在另一方面，本发明提供了药物组合物治疗 ROS1 阳性的 CNS 转移性非小细胞肺癌的用途和方法，该药物组合物包含化合物 A 或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

在另一方面，本发明提供了药物组合物治疗 SLC34A2-ROS1 G2032R 突变的非小细胞肺癌的用途和方法，该药物组合物包含化合物 A 或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

在另一方面，本发明提供了药物组合物治疗 RSLC34A2-ROS1 G2032R 突变的 CNS 转移性非小细胞肺癌的用途和方法，该药物组合物包含化合物 A 或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

在某些实施方案中，本发明教导的药物组合物包含(i) 药物活性成分：化合物 A 游离碱的晶型或其药学上可接受盐的晶型，(ii) 稀释剂，(iii) 崩解剂，(iv) 粘合剂，和(v) 润滑剂。

在具体实施方案中，本发明提供上述药物组合物，其中所述晶型占药物组合物总重的重量百分比为 1-30%，优选 2-20%，优选 3-15%，更优选约 4%、5%、6%、7%、8%、9%或 10%，更优选约 4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、14%、15%或 16%，更优选约 6.25%或 15.38%，以化合物游离碱所占的重量计算；优选地，其中所述晶型在单位剂量中的含量为 1-100 mg，优选 2-50 mg，优选 3-40 mg，优选 5-60 mg，优选 10-100 mg，优选约 5、10、15、20、25、30、35 或 40 mg，优选约 5、10、15、20、25、30、35、40、50、55、60、65、70 或 80 mg，优选约 5、20、25 或 60 mg。

在具体实施方案中，本发明提供上述药物组合物，其中所述稀释剂占药物组合物总重的重量百分比为 65-95%，优选 70-90%，优选约 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或 90%；优选地，其中所述稀释剂在单位剂量中的含量为 50-380 mg，优选 60-360 mg，优选 70-350 mg，例如约 70 mg 或 350 mg。

在具体实施方案中，本发明提供上述药物组合物，其中所述稀释剂选自微晶纤维素、无水磷酸氢钙和甘露醇，例如微晶纤维素 102、甘露醇 100SD 和甘露醇 50C，以及它们的混合物；优选地，当微晶纤维素 102 和甘露醇 50C 同时存在时，微晶纤维素 102 与甘露醇 50C 的重量比为 5:1 至 1:5，优选 3:1 至 1:2，优选约 2:1。

在具体实施方案中，本发明提供上述药物组合物，其中所述崩解剂占药物组合物总

重的重量百分比为 1-5%，优选 2-4%，优选约 2%、2.5%、3%、3.5%或 4%；优选地，其中所述崩解剂在单位剂量中的含量为 1-20 mg，优选 2-16 mg，优选约 2、2.5、3、6、9 或 12 mg。

- 在具体实施方案中，本发明提供上述药物组合物，其中所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠或交联聚维酮 XL-10，优选交联羧甲基纤维素钠。

在具体实施方案中，本发明提供上述药物组合物，其中所述粘合剂占药物组合物总重的重量百分比为 1-5%，优选 2-4%，优选约 2%、2.5%、3%、3.5%或 4%；优选地，其中所述粘合剂在单位剂量中的含量为 1-20 mg，优选 2-16 mg，优选约 2、2.5、3、6、9 或 12 mg。

- 在具体实施方案中，本发明提供上述药物组合物，其中所述粘合剂为羟丙纤维素 EXF 或聚维酮 K30，优选羟丙纤维素 EXF。

在具体实施方案中，本发明提供上述药物组合物，其中所述润滑剂占药物组合物总重的重量百分比为 0.1-5%，优选 0.5-2%，优选约 1%；优选地，其中所述润滑剂在单位剂量中的含量为 0.1-20 mg，优选 0.5-8 mg，优选约 0.5、1、2、3、4、5、6、7 或 8 mg。

- 在具体实施方案中，本发明提供上述药物组合物，其中所述润滑剂为硬脂酸镁或硬脂富马酸钠 PRUV，优选硬脂酸镁。

在某些实施方案中，本发明提供上述药物组合物，其包含以下成分：

- (i) 重量百分比为 1-30%的化合物 A，
(ii) 重量百分比为 65-95%的微晶纤维素 102 和甘露醇 50C (重量比约为 2:1)，
(iii) 重量百分比为 2-4%的交联羧甲基纤维素钠，
(iv) 重量百分比为 2-4%的羟丙纤维素 EXF，和
(v) 重量百分比为 0.1-5%的硬脂酸镁。

在某些实施方案中，本发明提供上述药物组合物，其中单位剂量包含以下成分：

- (i) 约 5 mg 化合物 A，
(ii) 约 46.2 mg 微晶纤维素 102 和约 23.2 mg 甘露醇 50C，
(iii) 约 2.4 mg 交联羧甲基纤维素钠，
(iv) 约 2.4 mg 羟丙纤维素 EXF，和
(v) 约 0.8 mg 硬脂酸镁。

在某些实施方案中，本发明提供上述药物组合物，其中单位剂量包含以下成分：

- (i) 约 25 mg 化合物 A，
(ii) 约 231 mg 微晶纤维 102 和约 116 mg 甘露醇 50 C，

- (iii) 约 12 mg 交联羧甲基纤维素钠,
- (iv) 约 12 mg 羟丙纤维素 EXF, 和
- (v) 约 4 mg 硬脂酸镁。

- 5 在具体实施方案中, 药物组合物中化合物 A 在使用 CuK α 辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱中至少包括位于以下 $^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰: 16.175 ± 0.2 、 17.299 ± 0.2 和 21.218 ± 0.2 。
- 在另一个实施方案中, 在所述 X 射线粉末衍射图中, 化合物 A 还包括位于以下 $^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰: 9.637 ± 0.2 、 12.555 ± 0.2 、 14.343 ± 0.2 和 19.366 ± 0.2 。在某些实施方案中, 在所述 X 射线粉末衍射图中, 化合物 A 还包括位于以下 $^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰: 7.435 ± 0.2 、
- 10 10.11 ± 0.2 、 11.808 ± 0.2 、 14.922 ± 0.2 、 18.359 ± 0.2 、 19.859 ± 0.2 、 23.401 ± 0.2 、 23.939 ± 0.2 、 25.117 ± 0.2 、 25.727 ± 0.2 、 26.831 ± 0.2 和 28.862 ± 0.2 。

在某些实施方案中, 本发明提供上述药物组合物, 其为片剂, 优选包衣片剂; 优选地, 所述包衣剂为欧巴代 II 85F620077。

- 本文所提供的药物组合物可以通过多种途径给药, 包括但不限于口服(肠内)给药、
- 15 肠胃外(通过注射)给药、直肠给药、透皮给药、皮内给药、鞘内给药、皮下(SC)给药、静脉内(IV)给药、肌肉(IM)给药和鼻内给药。在一个实施方案中, 将本文所公开的药物组合物口服给药。

- 本文所提供的药物组合物也可以长期地给药(“长期给药”)。长期给药是指化合物或其药物组合物在延长的时间段内, 例如, 在 3 个月、6 个月、1 年、2 年、3 年、5 年等
- 20 内给药, 或者可以无限期地持续例如受试者的余生。在一个实施方案中, 长期给药旨在提供化合物在血液中的恒定水平, 例如, 在延长时间段内的治疗窗之内。

- 本文所提供的药物组合物能够以单位剂型呈现以利于精确给予。术语“单位剂型”是指适合作为用于人类受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理离散单位, 每个单位含有预定量的活性材料, 其被计算成与合适的药物赋形剂结合起来产生期望的治疗效果。典型
- 25 型的单位剂型包括液体组合物的预填充的预测量安瓿或注射器, 或者在固体组合物的情况下包括丸剂、片剂、胶囊等。

在另一个实施方案中, 将文本所提供的药物组合物以固体剂型给药于受试者。在一个具体实施方案中, 固体剂型是片剂。

- 在另一个实施方案中, 文本所提供的化合物可以作为单独的活性剂给药, 或者它们
- 30 可以与其他活性剂组合给药。

使用 and 治疗方法

ALK 阳性的非小细胞肺癌

在某些实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 ALK 阳性的非小细胞肺癌的用途和方法。在具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该转移性非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌、骨转移性非小细胞肺癌、肝转移性非小细胞肺癌、肾上腺转移性非小细胞肺癌或其他转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼(Ceritinib)、阿来替尼(Alectinib)、布格替尼(Brigatinib)、恩沙替尼(Ensartinib)、伊鲁阿克(Irupilalkib)或恩曲替尼(Entrectinib)。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过三代 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌具有 EML4-ALK L1196M 突变或 EML4-ALK G1202R 突变。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个

具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

在另一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 ALK 阳性的非小细胞肺癌的用途和方法，其中所述非小细胞肺癌经过另一种疗法后疾病进展。在一个具体实施方案中，其中所述另一种疗法为放射疗法、药物治疗或手术疗法。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗为化疗、靶向治疗或免疫治疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗为化疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鸦胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种或多种。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该转移性非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌、骨转移性非小细胞肺癌、肝转移性非小细胞肺癌、肾上腺转移性非小细胞肺癌或其他转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过三代 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌具有 EML4-

ALK L1196M 突变或 EML4-ALK G1202R 突变。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

ALK 阳性的 CNS 转移性非小细胞肺癌

在一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 ALK 阳性的 CNS 转移性非小细胞肺癌的用途和方法。在一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过三代 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌具有 EML4-ALK L1196M 突变或 EML4-ALK G1202R 突变。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化

- 合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。
- 10 在另一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 ALK 阳性的 CNS 转移性非小细胞肺癌的方法，其中所述非小细胞肺癌经过另一种疗法后疾病进展。在一个具体实施方案中，其中所述另一种疗法为放射疗法、药物治疗或手术疗法。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗为化疗、靶向治疗或免疫治疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗为化疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鸦胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种或多种。在另一个具体
- 15 实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过三代 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不
- 20
- 25
- 30

耐受。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌具有 EML4-ALK L1196M 突变或 EML4-ALK G1202R 突变。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡或个体选择。

在另一个实施方案中，本发明涉及一种在 ALK 阳性的 CNS 转移非小细胞肺癌中检测受试者 CNS 液中化合物 A 的浓度的方法，包括：

- a. 采集脑脊液样本；和
- b. 测量 CSF 样品中化合物 A 的浓度，从而确定 CNS 液中存在的化合物 A 的浓度。

EML4-ALK L1196M 突变的非小细胞肺癌

在一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 EML4-ALK L1196M 突变的非小细胞肺癌的用途和方法。在一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该转移性非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌、骨转移性非小细胞肺癌、肝转移性非小细胞肺癌、肾上腺转移性非小细胞肺癌或其他转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具

体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过三代 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

在一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 EML4-ALK L1196M 突变的非小细胞肺癌的用途和方法，其中所述非小细胞肺癌经过另一种疗法后疾病进展。在一个具体实施方案中，其中所述另一种疗法为放射疗法、药物疗法或手术疗法。在另一个具体实施方案中，其中所述药物疗法为化疗、靶向治疗或免疫治疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物疗法为化疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物疗法的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鹅胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种或多种。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性非小细胞肺癌。在另一个具体实施

方案中，该转移性非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌、骨转移性非小细胞肺癌、肝转移性非小细胞肺癌、肾上腺转移性非小细胞肺癌或其他转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过三代 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

EML4-ALK L1196M 突变的 CNS 转移性非小细胞肺癌

在一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 EML4-ALK L1196M 突变的 CNS 转移性非小细胞肺癌的用途和方法。在一个具体实施方案中，该非

小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。

在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二

5 代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过三代 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，

10 该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A

15 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A

20 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

在另一个实施方案中，本发明涉及有效量的化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗

25 EML4-ALK L1196M 突变的 CNS 转移性非小细胞肺癌的用途和方法，其中所述非小细胞肺癌经过另一种疗法后疾病进展。在一个具体实施方案中，其中所述另一种疗法为放射疗法、药物治疗或手术疗法。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗为化疗、靶向治疗或免疫治疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗为化疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲

30 塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鹅胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、

安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种或多种。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过三代 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

在另一个实施方案中，本发明涉及一种在 EML4-ALK L1196M 突变的 CNS 转移性非小细胞肺癌中检测受试者 CNS 液中化合物 A 的浓度的方法，包括：

- a. 采集脑脊液样本；和
- b. 测量 CSF 样品中化合物 A 的浓度，从而确定 CNS 液中存在的化合物 A 的浓度。

EML4-ALK G1202R 突变的非小细胞肺癌

在一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 EML4-ALK G1202R 突变的非小细胞肺癌的用途和方法。在一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该转移性非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌、骨转移性非小细胞肺癌、肝转移性非小细胞肺癌、肾上腺转移性非小细胞肺癌或其他转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过三代 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

在另一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 EML4-ALK G1202R 突变的非小细胞肺癌的用途和方法，其中所述非小细胞肺癌经过另一种疗法后疾病进展。在一个具体实施方案中，其中所述另一种疗法为放射疗法、药物疗法或手术疗法。在另一个具体实施方案中，其中所述药物疗法为化疗、靶向治疗或免疫治

5 疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物疗法为化疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物疗法的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鸦胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗 PD-1 抗体、抗

10 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种或多种。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该转移性非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌、骨转移性非小细胞肺癌、肝转移性非小细胞肺癌、肾上腺转移性非小细胞肺癌或

15 其他转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后

20 疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该

25 受试者先前未经过三代 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂

30 量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100

mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

10 EML4-ALK G1202R 突变的 CNS 转移性非小细胞肺癌

在一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 EML4-ALK G1202R 突变的 CNS 转移性非小细胞肺癌的用途和方法。在一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过三代 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A

经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

- 5 在另一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 EML4-ALK G1202R 突变的 CNS 转移性非小细胞肺癌的用途和方法，其中所述非小细胞肺癌经过另一种疗法后疾病进展。在一个具体实施方案中，其中所述另一种疗法为放射疗法、药物疗法或手术疗法。在另一个具体实施方案中，其中所述药物疗法为化疗、靶向治疗或免疫治疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物疗法为化疗。在另一个具体
- 10 实施方案中，其中所述药物疗法的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鹅胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种
- 15 或多种。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不
- 20 受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过三代 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾
- 25 病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约
- 30 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、

- 约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、
- 5 每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 是天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

在另一个实施方案中，本发明涉及一种在 EML4-ALK G1202R 突变的 CNS 转移性非小细胞肺癌中检测受试者 CNS 液中化合物 A 的浓度的方法，包括：

- 10 a. 采集脑脊液样本；和
- b. 测量 CSF 样品中化合物 A 的浓度，从而确定 CNS 液中存在的化合物 A 的浓度。

TP53 阳性的 ALK 阳性的非小细胞肺癌

- 在某些实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 TP53 阳性的
- 15 ALK 阳性的非小细胞肺癌的用途和方法。在具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该转移性非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌、骨转移性非小细胞肺癌、肝转移性非小细胞肺癌、肾上腺转移性非小细胞肺癌或其他转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该
- 20 非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该
- 25 受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过三代 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展

- 或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌具有 EML4-ALK L1196M 突变或 EML4-ALK G1202R 突变。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。
- 15 在另一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 TP53 阳性的 ALK 阳性的非小细胞肺癌 的用途和方法，其中所述非小细胞肺癌经过另一种疗法后疾病进展。在一个具体实施方案中，其中所述另一种疗法为放射疗法、药物治疗或手术疗法。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗为化疗、靶向治疗或免疫治疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗为化疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鸦胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种或多种。在另一个具
- 20 体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该转移性非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌、骨转移性非小细胞肺癌、肝转移性非小细胞肺癌、肾上腺转移性非小细胞肺癌或其他转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺
- 25 癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案
- 30

中，该受试者先前经过克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过三代 ALK 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌具有 EML4-ALK L1196M 突变或 EML4-ALK G1202R 突变。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

25 ROS1 阳性的非小细胞肺癌

在一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 ROS1 阳性的非小细胞肺癌的用途和方法。在一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该转移性非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌、骨转移性非小细胞肺癌、肝转移性非小细胞肺癌、肾上腺转移性非小细胞肺癌或其他转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小

细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ROS1 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过二代 ROS1 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌具有 SLC34A2-ROS1 G2032R 突变。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

在另一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 ROS1 阳性的非小细胞肺癌的用途和方法，其中所述非小细胞肺癌经过另一种疗法后疾病进展。在一个具体实施方案中，其中所述另一种疗法为放射疗法、药物疗法或手术疗法。在另一个具体实施方案中，其中所述药物疗法为化疗、靶向治疗或免疫治疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物疗法为化疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物疗法的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管

内皮抑制素、鹅胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种或多种。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该转移性非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌、骨转移性非小细胞肺癌、肝转移性非小细胞肺癌、肾上腺转移性非小细胞肺癌或其他转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ROS1 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过二代 ROS1 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌具有 SLC34A2-ROS1 G2032R 突变。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给

药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

ROS1 阳性的 CNS 转移性非小细胞肺癌

- 5 在一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 ROS1 阳性的 CNS 转移性非小细胞肺癌的用途和方法。在一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在
- 10 另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ROS1 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过二代
- 15 ROS1 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌具有 SLC34A2-ROS1 G2032R 突变。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5
- 20 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约
- 25 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性
- 30 或死亡。

在另一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 ROS1 阳性

的 CNS 转移性非小细胞肺癌的用途和方法，其中所述非小细胞肺癌经过另一种疗法后疾病进展。在一个具体实施方案中，其中所述另一种疗法为放射疗法、药物治疗或手术疗法。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗为化疗、靶向治疗或免疫治疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗为化疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鹅胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种或多种。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ROS1 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过二代 ROS1 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌具有 SLC34A2-ROS1 G2032R 突变。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具

体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

在另一个实施方案中，本发明涉及一种在 ROS1 阳性的 CNS 转移性非小细胞肺癌中检测受试者 CNS 液中化合物 A 的浓度的方法，包括：

- 5 a. 采集脑脊液样本；和
- b. 测量 CSF 样品中化合物 A 的浓度，从而确定 CNS 液中存在的化合物 A 的浓度。

SLC34A2-ROS1 G2032R 突变的非小细胞肺癌

- 在一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 SLC34A2-ROS1 G2032R 突变的非小细胞肺癌的用途和方法。在一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该转移性非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌、骨转移性非小细胞肺癌、肝转移性非小细胞肺癌、肾上腺转移性非小细胞肺癌或其他转移性非小细胞肺癌。在另一个
- 15 个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经
- 20 过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ROS1 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过二代 ROS1 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具
- 25 体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选
- 30

自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

在另一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 SLC34A2-ROS1 G2032R 突变的非小细胞肺癌的用途和方法，其中所述非小细胞肺癌经过另一种疗法后疾病进展。在一个具体实施方案中，其中所述另一种疗法为放射疗法、药物治疗或手术疗法。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗为化疗、靶向治疗或免疫治疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗为化疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鸦胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种或多种。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该转移性非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌、骨转移性非小细胞肺癌、肝转移性非小细胞肺癌、肾上腺转移性非小细胞肺癌或其他转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，该非小细胞肺癌为 CNS 转移性晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ROS1 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过二代

ROS1 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

SLC34A2-ROS1 G2032R 突变的 CNS 转移性非小细胞肺癌

在一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 SLC34A2-ROS1 G2032R 突变的 CNS 转移性非小细胞肺癌的用途和方法。在一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ROS1 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过二代 ROS1 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，

化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡或个体选择。

在一个实施方案中，本发明涉及化合物 A 或其药学上可接受的盐治疗 SLC34A2-ROS1 G2032R 突变的 CNS 转移性非小细胞肺癌的用途和方法，其中所述非小细胞肺癌经过另一种疗法后疾病进展。在一个具体实施方案中，其中所述另一种疗法为放射疗法、药物治疗或手术疗法。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗法为化疗、靶向治疗或免疫治疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗法为化疗。在另一个具体实施方案中，其中所述药物治疗法的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鸦胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种或多种。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌。在另一个具体实施方案中，该非小细胞肺癌为腺癌。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过克唑替尼持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前至少经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克或恩曲替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 ALK 抑制剂选自阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过 ROS1 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前未经过二代 ROS1 抑制剂治疗。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受。在另一个

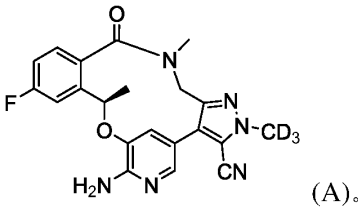
具体实施方案中，该受试者先前经一线、二线、三线、四线或五线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者先前经一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量是为约 5 mg/天至约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次。在另一个具体实施方案中，化合物 A 每天口服给药一次。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

在另一个实施方案中，本发明涉及一种在 SLC34A2-ROS1 G2032R 突变的 CNS 转移性非小细胞肺癌中检测受试者 CNS 液中化合物 A 的浓度的方法，包括：

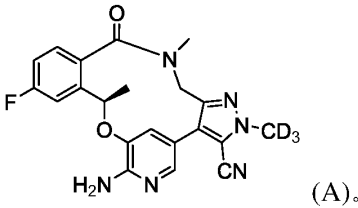
- a. 采集脑脊液样本；和
- b. 测量 CSF 样品中化合物 A 的浓度，从而确定 CNS 液中存在的化合物 A 的浓度。

更具体地，本发明涉及以下技术方案：

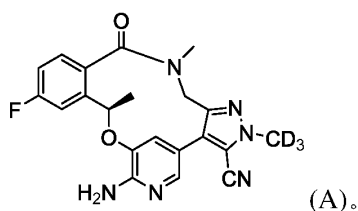
1. 化合物 A 或其药学上可接受的盐在制备用于治疗非小细胞肺癌的药物中的用途，其中所述化合物 A 具有如下结构：



2. 一种在患者中治疗非小细胞肺癌的方法，其包括向所述患者给药治疗有效量的化合物 A 或其药学上可接受的盐，其中所述化合物 A 具有如下结构：



3. 化合物 A 或其药学上可接受的盐，其用于治疗非小细胞肺癌，其中所述化合物 A 具有如下结构：



4. 根据技术方案 1 的用途或技术方案 2 的方法或技术方案 3 的化合物的用途，其中
5 所述非小细胞肺癌为 ALK 阳性非小细胞肺癌；优选地，其中所述非小细胞肺癌为晚期
ALK 阳性非小细胞肺癌；优选地，其中所述 ALK 为 ALK L1196M 或 ALK G1202R 突
变；优选地，其中所述非小细胞肺癌为 TP53 阳性(包括突变和野生型)的 ALK 阳性非小
细胞肺癌；优选地，所述非小细胞肺癌为 TP53 突变的 ALK 阳性非小细胞肺癌。

5. 根据技术方案 1-4 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺
10 癌为腺癌。

6. 根据技术方案 1-5 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺
癌为转移性非小细胞肺癌；优选地，其中所述非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺
癌(例如颅内转移的非小细胞肺癌)。

7. 根据技术方案 1-6 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺
15 癌未经过治疗。

8. 根据技术方案 1-6 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺
癌经另一种疗法治疗后疾病进展；

优选地，其中所述另一种疗法选自放射疗法、药物治疗或手术疗法；优选地，其中
所述药物治疗为化疗、靶向治疗或免疫治疗；

20 优选地，其中所述药物治疗为化疗；

优选地，其中所述药物治疗为靶向治疗；

优选地，其中所述药物治疗的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫
杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鹅胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加
氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗
25 替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗
PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种
或多种。

9. 根据技术方案 8 的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌经 ALK

抑制剂治疗后疾病进展。

10. 根据技术方案 9 的用途、方法或化合物的用途，其中所述 ALK 抑制剂为一代或二代 ALK 抑制剂；优选地，所述 ALK 抑制剂选自克唑替尼、阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。

5 11. 根据技术方案 1-10 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌为临床 III 期或 IV 期。

12. 根据技术方案 1-11 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者接受过一线或一线以上治疗；优选地，其中所述患者接受过二线或二线以上治疗；优选地，所述患者接受过一线、二线、三线、四线或五线治疗。

10 13. 根据技术方案 12 的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者接受一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受；优选地，其中所述患者接受一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。

14. 根据技术方案 12 或 13 的用途、方法或化合物的用途，其中所述一线或一线以上治疗选自放射疗法、药物治疗或手术疗法；

15 优选地，其中所述药物治疗为化疗、靶向治疗或免疫治疗；

优选地，其中所述药物治疗的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鸦胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种或多种。

25 15. 根据技术方案 14 的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者先前接受过化疗；优选地，其中所述化疗药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鸦胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠或吡哆醇，优选卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、多西他赛、血管内皮抑制素、斑蝥酸钠或吡哆醇。

30 16. 根据技术方案 14 的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者先前接受过靶向治疗；优选地，所述患者先前接受过 ALK 抑制剂治疗；优选地，所述患者先前接受过二代 ALK 抑制剂治疗，例如阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼；优选地，所述患者先前接受过克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂治疗。

17. 根据技术方案 14 的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者先前未接受过

ALK 抑制剂(例如三代 ALK 抑制剂)治疗。

18. 根据技术方案 1-17 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 180 mg/天;

优选地, 所述化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天;

5 优选地, 所述化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天;

优选地, 所述化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天;

优选地, 所述化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天;

10 优选地, 所述化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。

19. 根据技术方案 1-18 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述化合物 A 经口服给药。

20. 根据技术方案 1-19 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次;

15 优选地, 所述化合物 A 每天口服给药一次。

21. 根据技术方案 1-20 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中给药所述化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

22. 根据技术方案 1-21 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述患者在给药化合物 A 后具有大于大约 40% 的化合物 A 的 CSF/血浆浓度比; 优选地, 具有大于大约 50% 的化合物 A 的 CSF/血浆浓度比; 优选地, 具有大于大约 60% 的化合物 A 的 CSF/血浆浓度比。

23. 根据技术方案 1 的用途或技术方案 2 的方法或技术方案 3 的化合物的用途, 其中所述非小细胞肺癌为 ROS1 阳性非小细胞肺癌; 优选地, 其中所述非小细胞肺癌为晚期 ROS1 阳性非小细胞肺癌; 优选地, 其中所述 ROS1 为 ROS1 G2032R 突变。

25 24. 根据技术方案 1-3 和 23 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述非小细胞肺癌为腺癌。

25. 根据技术方案 1-3 和 23-24 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述非小细胞肺癌为转移性非小细胞肺癌; 优选地, 其中所述非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌(例如颅内转移的非小细胞肺癌)。

30 26. 根据技术方案 1-3 和 23-25 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述非小细胞肺癌未经过治疗。

27. 根据技术方案 1-3 和 23-26 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌经另一种疗法治疗后疾病进展；

优选地，其中所述另一种疗法选自放射疗法、药物治疗或手术疗法；优选地，其中所述药物治疗为化疗、靶向治疗或免疫治疗；

5 优选地，其中所述药物治疗为化疗；

优选地，其中所述药物治疗为靶向治疗；

优选地，其中所述药物治疗的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鹅胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种或多种。

28. 根据技术方案 27 的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌经 ROS1 抑制剂治疗后疾病进展。

15 29. 根据技术方案 28 的用途、方法或化合物的用途，其中所述 ROS1 抑制剂为一代 ROS1 抑制剂；优选地，所述 ROS1 抑制剂选自克唑替尼、阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。

30. 根据技术方案 1-3 和 23-29 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌为临床 III 期或 IV 期，优选临床 IV 期。

20 31. 根据技术方案 1-3 和 23-30 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者接受过一线或一线以上治疗；优选地，其中所述患者接受过二线治疗。

32. 根据技术方案 31 的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者接受一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受；优选地，其中所述患者接受二线治疗后疾病进展或不耐受。

25 33. 根据技术方案 31 或 32 的用途、方法或化合物的用途，其中所述一线或一线以上治疗选自放射疗法、药物治疗或手术疗法；

优选地，其中所述药物治疗为化疗、靶向治疗或免疫治疗；

30 优选地，其中所述药物治疗的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鹅胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗

PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种或多种。

34. 根据技术方案 33 的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者先前接受过化疗；优选地，其中所述化疗药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、
5 多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鸦胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠或吡哆醇，优选卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、多西他赛、血管内皮抑制素、斑蝥酸钠或吡哆醇。

35. 根据技术方案 33 的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者先前接受过靶向治疗；优选地，所述患者先前接受过 ROS1 抑制剂治疗，例如阿来替尼、色瑞替尼、恩
10 沙替尼或布格替尼；优选地，所述患者先前接受过克唑替尼作为唯一的 ROS1 抑制剂治疗。

36. 根据技术方案 33 的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者先前未接受过 ROS1 抑制剂(例如二代 ROS1 抑制剂)治疗。

37. 根据技术方案 1-3 和 23-36 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述化
15 合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 180 mg/天；

优选地，所述化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天；

优选地，所述化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40
mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天；

优选地，所述化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100
20 mg/天或约 125 mg/天；

优选地，所述化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天；

优选地，所述化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。

38. 根据技术方案 1-3 和 23-37 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述化
合物 A 经口服给药。

39. 根据技术方案 1-3 和 23-38 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述化
25 合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次；

优选地，所述化合物 A 每天口服给药一次。

40. 根据技术方案 1-3 和 23-39 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中给药所
述化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

41. 根据技术方案 1-3 和 23-40 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述患
30 者在给药化合物 A 后具有大于大约 40% 的化合物 A 的 CSF/血浆浓度比；优选地，具有

大于大约 50%的化合物 A 的 CSF/血浆浓度比；优选地，具有大于大约 60%的化合物 A 的 CSF/血浆浓度比。

42. 一种在 ALK 阳性或 ROS1 阳性的 CNS 转移性非小细胞肺癌中检测受试者 CNS 液中化合物 A 浓度的方法，包括：

- 5 a. 采集脑脊液样本；和
 b. 测量 CSF 样品中化合物 A 的浓度，从而确定 CNS 液中存在的化合物 A 的浓度。

实施例

10 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则份数和百分比为重量份和重量百分比。

实施例 1 Ba/F3 (EML4-ALK L1196M)细胞株皮下移植雌性 NOD-SCID 小鼠动物模型中的抗肿瘤作用。

15 实验动物：NOD-SCID 小鼠，雌性，7-8 周（肿瘤细胞接种时的小鼠周龄），体重 16.0-22.0g，50 只（另有 32 只富余小鼠）。购自北京安凯毅博生物技术有限公司，生产许可证号：SCXK（京）2017-0006，动物合格证编号：1103301911000908。饲养环境：SPF 级。

20 实验动物饲养室的环境条件：实验动物均饲养于恒温恒湿的独立通风盒内，饲养室温度 20-26℃，湿度 40-70%，10-20 次/小时换气，昼夜明暗交替时间 12h/12h；持续供给钴 60 放射灭菌鼠全价颗粒饲料，不限量自由摄取，饮用自来水（高压蒸汽灭菌后使用），饮水瓶不间断供水，自由摄取。饲养鼠盒是聚砜鼠盒，高压灭菌后使用，规格为 325 mm×210 mm×180 mm；垫料是高压灭菌玉米芯，每盒 5 只动物，笼卡上标明 IACUC 批准号、实验编号、实验开始时间、课题负责人、实验人员、动物来源、组别和动物号等；
25 实验动物打耳号或耳标进行标记。

 细胞培养：Ba/F3(EML4-ALK L1196M)细胞（细胞编号：TC-00136）培养在含 10% 胎牛血清和 2 μg/mL 杀稻瘟素的 RPMI1640 培养液中。收集指数生长期的 Ba/F3(EML4-ALK L1196M)细胞，用 PBS 重悬至适合浓度后进行裸鼠皮下肿瘤接种。

30 实验方法：雌性 NOD/SCID 小鼠右侧皮下接种 5×10⁶ Ba/F3(EML4-ALK L1196M)细胞，建立皮下移植肿瘤模型。试验分为 5 组，包括化合物 A 高剂量（10 mg/kg）组、化合物 A 中剂量（3 mg/kg）组、化合物 A 低剂量（1 mg/kg）组、Crizotinib 阳性对照组

(100 mg/kg) 和溶媒对照组, 每组 10 只。口服灌胃给药, 每天给药一次。根据相对肿瘤抑制率 (TGI) 进行疗效评价, 根据动物体重变化和死亡情况进行安全性评价。

本动物实验的实验方案均通过中美冠科生物技术有限公司 (CrownBio) 的动物伦理委员会 (IACUC) 审核并批准通过。实验过程中, 动物实验操作均符合国际实验动物评估和
5 认可委员会 (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care, AAALAC) 的要求。给药、肿瘤测量及体重称量等全部过程都在生物安全柜或超净工作台中进行。

相对肿瘤增殖率 (T/C%), 即在某一时间点, 治疗组和对照组的相对肿瘤体积的百分比值, 或治疗组和对照组的瘤重的百分比值。计算公式为: $T/C\% = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ (T_{RTV} : 治疗组的平均 RTV; C_{RTV} : 溶媒对照组的平均 RTV; $RTV = V_t / V_0$, V_0
10 为分组时该动物的肿瘤体积, V_t 为治疗后该动物的肿瘤体积); 或 $T/C\% = T_{TW} / C_{TW} \times 100\%$ (T_{TW} : 治疗组实验终结时的平均瘤重; C_{TW} : 溶媒对照组实验终结时的平均瘤重)。

相对肿瘤抑制率 (TGI%), 计算公式为: $TGI\% = 1 - T/C\%$ 。

15 统计分析: 为比较不同处理组某天的肿瘤体积, 首先我们使用 Bartlett 检验来验证所有组间的方差齐性假设。当 Bartlett 检验的 p 值不小于 0.05 时, 单因素方差分析将被用于检验所有组均值是否相等。若单因素方差分析的 p 值小于 0.05, 我们将用 Tukey HSD 检验进行所有组之间的两两比较, 或用 Dunnett's t 检验进行每个治疗组和对照组之间的两两比较。当 Bartlett 检验的 p 值小于 0.05 时, Kruskal Wallis 检验将被用于检验所有组
20 的中位数是否相等。若 Kruskal Wallis 检验的 p 值小于 0.05, 我们将用 Conover 检验进行所有组之间的两两比较或每个治疗组和对照组之间的两两比较, 并根据多重检验的组数进行相应的 p 值校正。所有的统计分析和图形绘制都在 R 语言环境中进行 (3.3.1 版)。非特别说明的情况下, 所有检验均为双尾检验, p 值小于 0.05 时被认为具有统计显著性。

实验结果:

25 溶媒对照组小鼠在给药后第 17 天 (即实验结束时: 从第 7 天开始给药, 直至第 24 天结束), 平均肿瘤体积为 2222.44 mm³。相比之下, 受试药化合物 A 在 10 mg/kg、3 mg/kg 及 1 mg/kg, 每天 p.o. 给药一次的方案下, 平均肿瘤体积分别为 0 mm³、0 mm³ 及 1125.94 mm³, 相对肿瘤抑制率 TGI (%) 分别为 100%、100% 及 49.53%, 相较溶媒对照组在统计学上均有显著性差异 (P<0.001)。实验结束时, 在化合物 A 10 mg/kg 和 3 mg/kg 处理
30 组, 所有 (10/10, 10/10) 荷瘤小鼠肿瘤体积均缩小为 0, 完全消失。阳性对照药物 Crizotinib 在高达 100 mg/kg, 每天 p.o. 给药一次的给药方案下, 平均肿瘤体积为 1965.17

mm³，相对肿瘤抑制率 TGI (%)为 12.00%，相较溶媒对照组在统计学上没有显著性差异 (P>0.05)，治疗效果差于化合物 A 的 1 mg/kg 剂量组。各治疗组和对照组肿瘤生长情况见图 1。

实验过程中，各治疗组均无动物死亡，没有表现出明显的药物毒性，治疗期间耐受良好。治疗组和对照组给药后体重变化见图 2 和图 3。

实施例 2 Ba/F3 (EML4-ALK G1202R)细胞株皮下移植雌性 NOD-SCID 小鼠动物模型中的抗肿瘤作用。

实验动物：NOD-SCID 小鼠，雌性，7-8 周（肿瘤细胞接种时的小鼠周龄），体重 16.0-20.3g，50 只（另有 30 只富余小鼠）。购自北京安凯毅博生物技术有限公司，生产许可证号：SCXK (京) 2017-0006，动物合格证编号：1103301911000914。饲养环境：SPF 级。

实验动物饲养室的环境条件：实验动物均饲养于恒温恒湿的独立通风盒内，饲养室温度 20-26℃，湿度 40-70%，10-20 次/小时换气，昼夜明暗交替时间 12h/12h；持续供给钴 60 放射灭菌鼠全价颗粒饲料，不限量自由摄取，饮用自来水（高压蒸汽灭菌后使用），饮水瓶不间断供水，自由摄取。饲养鼠盒是聚砜鼠盒，高压灭菌后使用，规格为 325 mm × 210 mm × 180 mm；垫料是高压灭菌玉米芯，每盒 5 只动物，笼卡上标明 IACUC 批准号、实验编号、实验开始时间、课题负责人、实验人员、动物来源、组别和动物号等；实验动物打耳号或耳标进行标记。

细胞培养：Ba/F3(EML4-ALK G1202R)细胞（细胞编号：ECL-00031）培养在含 10%胎牛血清的 RPMI1640 培养液中。收集指数生长期的 Ba/F3(EML4-ALK G1202R)细胞，用 PBS 重悬至适合浓度后进行皮下肿瘤接种。

实验方法：雌性 NOD/SCID 小鼠右侧皮下接种 2×10⁶ Ba/F3(EML4-ALK G1202R)细胞，建立皮下移植肿瘤模型。试验分为 5 组，包括化合物 A 高剂量（15 mg/kg）组、化合物 A 中剂量（5 mg/kg）组、化合物 A 低剂量（1.5 mg/kg）组、Crizotinib 阳性对照组（100 mg/kg）和溶媒对照组，每组 10 只。口服灌胃给药，每天给药一次。根据相对肿瘤抑制率（TGI）进行疗效评价，根据动物体重变化和死亡情况进行安全性评价。

本动物实验的实验方案均通过 CrownBio IACUC 委员会审核并批准通过。实验过程中，动物实验操作均符合 AAALAC 的要求。给药、肿瘤测量及体重称量等全部过程都在生物安全柜或超净工作台中进行。

相对肿瘤增殖率（T/C%），即在某一时间点，治疗组和对照组的相对肿瘤体积的

百分比值，或治疗组和对照组的瘤重的百分比值。计算公式为： $T/C\% = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ （ T_{RTV} ：治疗组的平均 RTV； C_{RTV} ：溶媒对照组的平均 RTV； $RTV = V_t / V_0$ ， V_0 为分组时该动物的肿瘤体积， V_t 为治疗后该动物的肿瘤体积）；或 $T/C\% = T_{TW} / C_{TW} \times 100\%$ （ T_{TW} ：治疗组实验终结时的平均瘤重； C_{TW} ：溶媒对照组实验终结时的平均瘤重）。

相对肿瘤抑制率（TGI%），计算公式为： $TGI\% = 1 - T/C\%$ 。

统计分析：为比较不同处理组某天的肿瘤体积，首先我们使用 Bartlett 检验来验证所有组间的方差齐性假设。当 Bartlett 检验的 p 值不小于 0.05 时，单因素方差分析将被用于检验所有组均值是否相等。若单因素方差分析的 p 值小于 0.05，我们将用 Tukey HSD 检验进行所有组之间的两两比较，或用 Dunnett's t 检验进行每个治疗组和对照组之间的两两比较。当 Bartlett 检验的 p 值小于 0.05 时，Kruskal Wallis 检验将被用于检验所有组的中位数是否相等。若 Kruskal Wallis 检验的 p 值小于 0.05，我们将用 Conover 检验进行所有组之间的两两比较或每个治疗组和对照组之间的两两比较，并根据多重检验的组数进行相应的 p 值校正。所有的统计分析和图形绘制都在 R 语言环境中进行（3.3.1 版）。

非特别说明的情况下，所有检验均为双尾检验，p 值小于 0.05 时被认为具有统计显著性。

实验结果：

溶媒对照组小鼠在给药后第 16 天(即实验结束时：从第 6 天开始给药，直至第 22 天结束)，平均肿瘤体积为 2723.66 mm^3 。相比之下，受试药化合物 A 在 15 mg/kg、5 mg/kg 及 1.5 mg/kg，每天 p.o. 给药一次的给药方案下，平均肿瘤体积分别为 0.25 mm^3 、 576.11 mm^3 及 2139.18 mm^3 ，相对肿瘤抑制率 TGI (%) 分别为 99.99%、79.17% 及 21.50%，相较溶媒对照组在统计学上均有显著性差异（15 mg/kg 及 5 mg/kg 治疗组均为 $P < 0.001$ ，1.5 mg/kg 治疗组 $P < 0.05$ ）。实验结束时，在化合物 A 15 mg/kg 处理组有 9/10 比例的荷瘤小鼠肿瘤体积缩小为 0，完全消失。阳性对照药物 Crizotinib 在高达 100 mg/kg，每天 p.o. 给药一次的给药方案下，平均肿瘤体积为 2275.28 mm^3 ，相对肿瘤抑制率 TGI (%) 为 17.32%，相较溶媒对照组在统计学上具有显著性差异（ $P < 0.05$ ），治疗效果差于化合物 A 的 1.5 mg/kg 剂量组。各治疗组和对照组肿瘤生长情况见图 4。

实验过程中，各治疗组均无动物死亡，没有表现出明显的药物毒性，治疗期间耐受良好。治疗组和对照组给药后体重变化见图 5 和图 6。

实施例 3 Ba/F3(SLC34A2-ROS1 G2032R)细胞株皮下移植雌性 NOD-SCID 小鼠动物模型中的抗肿瘤作用。

实验动物：NOD-SCID 小鼠，雌性，7-8 周（肿瘤细胞接种时的小鼠周龄），体重 13.4-20.2g，50 只（另有 30 只富余小鼠）。购自北京安凯毅博生物技术有限公司，生产许可证号：SCXK（京）2017-0006，动物合格证编号：1103301911000909。饲养环境：SPF 级。

- 5 实验动物饲养室的环境条件：实验动物均饲养于恒温恒湿的独立通风盒内，饲养室温度 20-26℃，湿度 40-70%，10-20 次/小时换气，昼夜明暗交替时间 12h/12h；持续供给钴 60 放射灭菌鼠全价颗粒饲料，不限量自由摄取，饮用自来水（高压蒸汽灭菌后使用），饮水瓶不间断供水，自由摄取。饲养鼠盒是聚砜鼠盒，高压灭菌后使用，规格为 325 mm × 210 mm × 180 mm；垫料是高压灭菌玉米芯，每盒 5 只动物，笼卡上标明 IACUC 批准号、实验编号、实验开始时间、课题负责人、实验人员、动物来源、组别和动物号等；
- 10 实验动物打耳号或耳标进行标记。

细胞培养：Ba/F3(SLC34A2-ROS1 G2032R)细胞（细胞编号 ECL-00019）培养在含 10%胎牛血清的 RPMI1640 培养液中。收集指数生长期的 Ba/F3(SLC34A2-ROS1 G2032R)细胞，用 PBS 重悬至适合浓度后进行裸鼠皮下肿瘤接种。

- 15 实验方法：雌性 NOD/SCID 小鼠右侧皮下接种 2×10^6 Ba/F3(SLC34A2-ROS1 G2032R)细胞，建立皮下移植肿瘤模型。试验分为 5 组，包括化合物 A 高剂量（15 mg/kg）组、化合物 A 中剂量（5 mg/kg）组、化合物 A 低剂量（1.5 mg/kg）组、Crizotinib 阳性对照组（100 mg/kg）和溶媒对照组，每组 10 只。口服灌胃给药，每天给药一次。根据相对肿瘤抑制率（TGI）进行疗效评价，根据动物体重变化和死亡情况进行安全性评价。

- 20 本动物实验的实验方案均通过 CrownBio IACUC 委员会审核并批准通过。实验过程中，动物实验操作均符合 AAALAC 的要求。给药、肿瘤测量及体重称量等全部过程都在生物安全柜或超净工作台中进行。

- 25 相对肿瘤增殖率（T/C%），即在某一时间点，治疗组和对照组的相对肿瘤体积的百分比值，或治疗组和对照组的瘤重的百分比值。计算公式为： $T/C\% = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ （ T_{RTV} ：治疗组的平均 RTV； C_{RTV} ：溶媒对照组的平均 RTV； $RTV = V_t / V_0$ ， V_0 为分组时该动物的肿瘤体积， V_t 为治疗后该动物的肿瘤体积）；或 $T/C\% = T_{TW} / C_{TW} \times 100\%$ （ T_{TW} ：治疗组实验终结时的平均瘤重； C_{TW} ：溶媒对照组实验终结时的平均瘤重）。

相对肿瘤抑制率（TGI%），计算公式为： $TGI\% = 1 - T/C\%$ 。

- 30 统计分析：为比较不同处理组某天的肿瘤体积，首先我们使用 Bartlett 检验来验证所有组间的方差齐性假设。当 Bartlett 检验的 p 值不小于 0.05 时，单因素方差分析将被用

于检验所有组均值是否相等。若单因素方差分析的 p 值小于 0.05，我们将用 Tukey HSD 检验进行所有组之间的两两比较，或用 Dunnett's t 检验进行每个治疗组和对照组之间的两两比较。当 Bartlett 检验的 p 值小于 0.05 时，Kruskal Wallis 检验将被用于检验所有组的中位数是否相等。若 Kruskal Wallis 检验的 p 值小于 0.05，我们将用 Conover 检验进行 5 所有组之间的两两比较或每个治疗组和对照组之间的两两比较，并根据多重检验的组数进行相应的 p 值校正。所有的统计分析和图形绘制都在 R 语言环境中进行（3.3.1 版）。非特别说明的情况下，所有检验均为双尾检验，p 值小于 0.05 时被认为具有统计显著性。

实验结果：

溶媒对照组小鼠在给药后第 21 天(即实验结束时：从第 15 天开始给药，直至第 36 10 天结束)，平均肿瘤体积为 2177.24mm³。相比之下，受试药化合物 A 在 15 mg/kg、5 mg/kg 及 1.5 mg/kg，每天 p.o.给药一次的给药方案下，平均肿瘤体积分别为 0 mm³、305.46 mm³ 及 1334.38 mm³，相对肿瘤抑制率 TGI (%)分别为 100%、85.78%及 38.05%，相较溶媒对照组在统计学上均有显著性差异（15 mg/kg 及 5 mg/kg 治疗组均为 P<0.001，1.5 mg/kg 治疗组 P<0.05）。实验结束时，在化合物 A 15 mg/kg 处理组所有（10/10）荷 15 瘤小鼠肿瘤体积均缩小为 0，完全消失。阳性对照药物 Crizotinib 在高达 100 mg/kg，每天 p.o.给药一次的给药方案下，平均肿瘤体积为 1651.66 mm³，相对肿瘤抑制率 TGI (%)为 25.52%，相较溶媒对照组在统计学上没有显著性差异（P>0.05），治疗效果差于化合物 A 的 1.5 mg/kg 剂量组。各治疗组和对照组肿瘤生长情况见图 7。

实验过程中，各治疗组均无动物死亡，没有表现出明显的药物毒性，治疗期间耐受 20 良好。治疗组和对照组给药后体重变化见图 8 和图 9。

实施例 4 一项评价化合物 A 治疗 ALK 阳性或 ROS1 阳性晚期非小细胞肺癌患者中的安全性、耐受性、药代动力学及初步有效性的剂量递增及扩展的 I 期临床试验

研究目的：

25 主要目的：

评价化合物 A 在 ALK 阳性或 ROS1 阳性晚期非小细胞肺癌（NSCLC）患者中的安全性及耐受性，并确定最大耐受剂量（MTD）以及 II 期推荐给药剂量（RP2D）。

次要目的：

1) 评价化合物 A 在 ALK 阳性或 ROS1 阳性晚期 NSCLC 患者中的药代动力学（PK） 30 特征；

2) 评价化合物 A 在 ALK 阳性或 ROS1 阳性晚期 NSCLC 患者中的初步疗效。

探索性目的:

探索化合物 A 在 ALK 阳性或 ROS1 阳性晚期 NSCLC 患者中的血脑屏障透过率。

总体设计

- 5 本试验为一项多中心、单臂、开放标签的 I 期临床试验，共分 3 个阶段，分别为剂量递增阶段、剂量扩展阶段以及适应症扩展阶段，用于探索化合物 A 在 ALK 阳性或 ROS1 阳性晚期 NSCLC 患者中的安全性、耐受性、药代动力学 (PK) 及初步有效性。

- 剂量递增以及剂量扩展阶段计划纳入至少经过二代 ALK 抑制剂 (包括已上市销售或处于临床试验阶段的二代 ALK 抑制剂) 持续治疗后疾病进展或不耐受的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者和经克唑替尼治疗后失败的 ROS1 阳性晚期 NSCLC 患者。

- 剂量递增阶段共设约 8 个剂量组，分别为 5 (起始剂量)、10、20、40、60、80、100、125 mg。所有剂量组的受试者在第 1 天 (D1) 接受单次给药，并进行血液样本采集用于药代动力学 (PK) 检测及耐受性观察。若单次给药期 (5~7 天) 未发生与试验药物相关的任何 2 级或以上不良事件 (若发生，则依据方案，基于毒性进行剂量调整)，
- 15 则该受试者于 5~7 天后 (第 1 剂量组首次给药后间隔 7 天 [即第 8 天开始进行多次给药]，后续剂量组根据已获得的耐受性及 PK 数据决定间隔时间) 开始进入多次给药期 (即治疗期)。第 1 剂量组受试者进入多次给药期后先按照每天一次 (QD) 给药 (若单次给药期 PK 数据已获得，可根据 PK 数据决定多次给药期的给药频率)，后续剂量组受试者进入多次给药期后的给药频率基于已获得的 PK 及耐受性数据决定。本试验中所有受试者
- 20 在整个试验过程中可根据不断获得的安全性及 PK 数据进行给药频率的调整。5 mg、10 mg、20 mg、40 mg 四个较低剂量组将采用加速滴定设计，每个剂量组入组 1 例受试者，若出现与试验药物相关的任何 2 级或以上的不良事件时，则转为“3+3”剂量递增方法；60 mg 剂量组及后续剂量组将按照“3+3”剂量递增方法，并确定 MTD。完成第 8 剂量组的评价后，若研究者及申办者共同认为更高剂量组可能具有更好的疗效及可控的安全性，则
- 25 可继续进行更高剂量的探索 (如第 9 剂量组、第 10 剂量组，分别为 150 mg、180 mg 等)。在剂量递增过程中，若确定某剂量组具有初步抗肿瘤效应且安全性可控 (如 3 例受试者中未发生 DLT 或 6 例受试者中仅 1 例发生 DLT)，经研究者及申办者共同讨论确定后，可在该剂量水平进行扩展。

- 剂量扩展阶段预计在多个剂量组进行，预计每个剂量组扩展至共约 10 例 (包括剂量
- 30 递增阶段及剂量扩展阶段)，从而为后续适应症扩展阶段确定合适的给药方案。

适应症扩展阶段将根据剂量递增阶段及剂量扩展阶段的安全性、耐受性、PK 及有

效性数据确定合适的给药方案，并在目标人群中进行扩展。基于患者接受既往治疗和基因突变情况，扩展组受试者将被分配至以下不同的人群，样本量初定如下：

- A组：经一线或一线以上治疗后失败（包括既往经克唑替尼或其他 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受）的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者，入组至少 20 例；

➤ 队列 1：接受克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或失败的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者；

➤ 队列 2：至少经过二代 ALK 抑制剂（包括已上市销售或处于临床试验阶段的二代 ALK 抑制剂）持续治疗后疾病进展或不耐受的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者（无论之前是否有使用过克唑替尼）（包含剂量递增阶段及剂量扩展阶段使用该目标剂量水平的该类受试者）；

- B组：经克唑替尼持续治疗后疾病进展或不耐受的 ROS1 阳性晚期 NSCLC 患者，入组至共约 20 例（包含剂量递增及剂量扩展阶段目标剂量组的该类受试者）；

- C组：未接受过 ALK 抑制剂治疗的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者，入组至共约 25 例。

在 A 组获得初步有效性数据后，由安全监查委员会（SMC）综合考虑风险获益评估并决定是否启动 C 组的受试者入组。

本研究剂量递增阶段及剂量扩展阶段的所有受试者需进行化合物 A 的密集采血 PK 研究，所有受试者需进行化合物 A 的群体 PK 研究。

使用描述性统计方法进行分析，比较给药后相同时间点的脑脊液和血液中的药物浓度变化。

入选标准：

符合以下所有标准的患者可考虑入组：

- 1) 同意遵循试验治疗方案和访视计划，自愿入组，并书面签署知情同意书；
- 2) 在签署知情同意书当天年龄≥18 周岁，性别不限；
- 3) 经过组织病理学或细胞学检查证实的 ALK 阳性或 ROS1 阳性的以下晚期 NSCLC 患者，不同研究阶段受试者的治疗线要求如下：

- 剂量递增及剂量扩展阶段：既往至少经过二代 ALK 抑制剂（包括已上市销售或处于临床试验阶段的二代 ALK 抑制剂）治疗后疾病进展或不耐受的

ALK 阳性晚期 NSCLC 患者和经克唑替尼治疗后失败的 ROS1 阳性晚期 NSCLC 患者;

- 适应症扩展阶段: A 组: 经一线或一线以上治疗后失败 (包括既往经克唑替尼或其他 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受) 的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者, 包括: 队列 1: 接受克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或失败的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者; 队列 2: 至少经过二代 ALK 抑制剂 (包括已上市销售或处于临床试验阶段的二代 ALK 抑制剂) 持续治疗后疾病进展或不耐受的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者 (无论之前是否有使用过克唑替尼); B 组: 经克唑替尼持续治疗后疾病进展或不耐受的 ROS1 阳性晚期 NSCLC 患者; C 组: 未接受过 ALK 抑制剂治疗的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者。

4) 受试者能够提供存档组织样本和/或筛选期内获取的新鲜肿瘤组织样本, 用于生物标志物的检测(有既往生物标志物历史检查结果者可豁免该检查); 或有既往高通量测序 (NGS) 结果。如果受试者无法提供肿瘤组织样本 (例如, 因为既往诊断性测试而用尽、重新穿刺有较高临床风险等), 须经医学监查人员同意后, 患者才可参加本研究; 如可获得新鲜组织样本或具有既往组织样本, 仍需送至第三方中心试验室进行复测, 测试结果不影响前期豁免。

5) 如果满足以下条件, 允许中枢神经系统转移: a. 无症状: 目前不需要皮质类固醇治疗或剂量稳定或剂量减少 ≤ 10 mg QD 泼尼松或等效药物; 或 b. 过去诊断, 已经完成治疗, 首次给药前放射治疗或手术的急性影响完全恢复, 针对这些转移的皮质类固醇治疗至少已经停止 4 周, 且神经系统稳定;

6) 首次试验药物给药前, 既往接受靶向治疗 (特指 ALK 或 ROS1 抑制剂) 的患者必须停药 ≥ 5 个半衰期;

7) 根据 RECIST 1.1 版标准, 至少有一个可测量 (非淋巴结最长径 ≥ 10 mm, 淋巴结最短径 ≥ 15 mm) 的靶病灶, 既往经放疗的病灶不能作为靶病灶, 除非该病灶明显进展;

8) 东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态 (PS), 剂量递增及剂量扩展阶段: 评分 0~1 分; 适应症扩展阶段: 评分 0~2 分;

9) 足够的骨髓、肝、肾、凝血及胰腺功能 (参考各临床试验中心正常值上限):

➤ 骨髓 (筛选检查前 2 周内未输血或使用辅助白细胞、血小板、血红蛋白、红细胞增加药物):

- ✓ 中性粒细胞绝对计数 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$;
- ✓ 血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$;
- ✓ 血红蛋白 $\geq 90 g/L$;
- 肝功能:
 - ✓ 血清总胆红素 ≤ 1.5 倍正常值上限 (ULN);
 - ✓ 无肝转移时, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 或碱性磷酸酶 (ALP) ≤ 2.5 倍 ULN; 有肝转移时 ALT、AST 或 ALP ≤ 5 倍 ULN;
- 肾功能: 血清肌酐 ≤ 1.5 倍 ULN;
- 凝血功能: 国际标准化比率 (INR) $\leq 1.5 \times ULN$, 活化部分凝血活酶时间 (APTT) $\leq 1.5 \times ULN$;
- 胰腺功能:
 - ✓ 血清总淀粉酶 ≤ 1.5 倍 ULN;
 - ✓ 血清脂肪酶 ≤ 1.5 倍 ULN;
- 10) 预期生存期 ≥ 3 个月;
- 11) 具有生育能力的男性和育龄期女性愿意从签署知情同意书开始至试验药物末次给药后 6 个月内采取有效避孕措施; 育龄期女性包括绝经前女性和绝经后 2 年内的女性。育龄期女性在首次试验药物给药前 ≤ 7 天内的妊娠检测结果必须为阴性。
- 20 排除标准:

符合以下任何一条标准的患者不可入组:

 - 1) 既往接受过除化合物 A 外其他三代 ALK 抑制剂或二代 ROS1 抑制剂的受试者;
 - 2) 已知对化合物 A 的任一活性成分或辅料过敏者, 或有明确的蛋白类药物过敏史、特异性变态反应病史 (哮喘、风湿、湿疹性皮炎)、曾发生过其它严重的过敏反应且经研究者判断不适合接受化合物 A 治疗者;
 - 3) 除肺癌外, 患有另一种恶性肿瘤者; 但接受治愈性治疗且 5 年内无复发的原位宫颈癌、非黑色素瘤皮肤癌的恶性肿瘤除外;
 - 4) 受试者在首次给药前 4 周内接受大手术。小手术操作 (例如输液管植入) 不是排除标准, 但需要有足够的时间达到伤口充分愈合;
 - 5) 脊髓压迫, 除非受试者通过治疗达到良好的疼痛控制, 且首次给药前 4 周内

神经系统功能完全恢复;

5 6) 胃肠道功能异常, 主要包括不能服用口服药物、需要静脉内营养、既往手术操作(包括全胃切除或胃束带手术)而影响吸收、活动性炎症性胃肠道疾病、慢性腹泻、症状性憩室病、过去 6 个月内治疗活动性消化性溃疡疾病或吸收不良综合征等;

7) 存在活动性肺炎或具有临床意义的间质性肺病史, 或有治疗需求的放射性或药物性肺部疾病者, 放疗后 3 个月且无临床症状的放射性肺炎患者可以入组;

10 8) 心功能不全者, 包括但不限于左心室射血分数(LVEF) < 50%者、充血性心力衰竭病史或有需要治疗的室性心律失常病史者、低钾血症、遗传性长 QT 综合症、筛选前 6 个月内有心肌梗塞或不稳定性心绞痛等病史者; 美国纽约心脏病协会心力衰竭分级 ≥ 2 级者;

9) 心电图(ECG)检查中 QTc 异常且有临床意义(静息状态下, ECG 检查得出的 QTc > 450 msec[男]或 QTc > 470 msec[女])者; 合并使用任何已知可以延长 QT 间期并导致尖端扭转型室性心动过速的药物;

15 10) 经药物治疗后未控制的高血压(收缩压 ≥ 160 mmHg 或舒张压 ≥ 100 mmHg);

11) 未控制的高血糖、急性发作的胆石症, 具有急性胰腺炎易感特征者;

12) 根据研究者判断, 存在严重或不能控制的全身性疾病(如不稳定或不能代偿的呼吸、心脏、肝或肾脏疾病)且预计无法耐受试验药物治疗者;

20 13) 首次给药前 14 天内使用过或治疗期间需伴随使用以下药物的患者: 存在引起 QTc 间期延长和/或室性心动过速风险的药物;

25 14) 既往抗肿瘤治疗: (1) 在首次试验药物给药前 28 天内使用过任何系统性抗肿瘤治疗(若停药超过 5 个半衰期且经研究者评估使用系统性抗肿瘤治疗结束后 28 天内可使用化合物 A, 则可纳入试验), 包括系统性化疗、免疫治疗(生理替代剂量糖皮质激素[泼尼松或等效物 < 10 mg/天]允许使用)、大分子单抗、小分子靶向药等; (2) 在首次给药前 14 天内接受过放疗或获批用于抗肿瘤治疗的中草药或中成药治疗; (3) 既往 28 天内接受过针对 T 细胞共刺激或免疫检查点途径的抗体或药物治疗, 包括但不限于 anti-PD-1、anti-PD-L1、anti-PD-L2、anti-CD137 或 anti-CTLA-4 抗体; 较低剂量组中因疾病进展出组后重新接受较高剂量水平的受试者再次给试验药物前不限定系统性抗肿瘤治疗的洗脱期;

30 15) 既往外科手术和既往抗肿瘤治疗相关的毒性反应未恢复且经研究者评估影响受试者的安全性;

- 5
- 16) 有临床意义的活动性细菌、真菌或病毒感染，包括乙肝表面抗原阳性且 HBV DNA $\geq$ ULN 者（仅在乙肝表面抗原阳性患者中进行），或丙型肝炎（丙肝抗体阳性但 HCV RNA 聚合酶链式反应（PCR）检测阴性患者可入选）、梅毒螺旋体抗体或人类免疫缺陷病毒抗体检查结果任意一项或多项呈阳性者，或存在任何不受控制的感染者；
- 17) 试验药物首次给药前两周内服用过 CYP3A4 的强诱导剂或抑制剂，或治疗窗较窄的 CYP3A4 底物；
- 18) 妊娠期或哺乳期女性受试者；
- 10
- 19) 不愿或不能在本试验的整个治疗期间及试验药物末次给药后 6 个月内采用可接受的方法进行避孕的育龄妇女（育龄妇女包括：任何有过月经初潮，以及未接受过成功的人工绝育手术[子宫切除术、双侧输卵管结扎、或双侧卵巢切除术]或未绝经）；如果伴侣为育龄妇女，不愿或不能采取有效避孕措施的有生育能力的男性患者；
- 15
- 20) 正在参加其他临床研究或首次用药时间距离前一次临床研究结束时间少于 4 周或该研究药物的 5 个半衰期的受试者，以较短者为准；
- 21) 任何精神或认知障碍，可能会限制其对知情同意书的理解、执行；
- 研究者认为不适合参与本研究的其他情况，如依从性差等。

试验结果:

- 20
- 1) 截止 2023 年 7 月 1 日，剂量递增和扩展阶段以及适应症扩展阶段共筛选 268 例受试者，其中 198 例筛选成功，69 例筛选失败，筛选失败原因均为不符合入选标准或符合排除标准。在这 198 例受试者中，ALK 阳性受试者有 171 例，ROS1 阳性受试者有 27 例；入组时已发生脑转移的受试者共有 114 例；入组时最近的肿瘤分期为 IV 期的受试者共有 192 例。受试者疾病基线情况详见表 1 和表 2 中。

25 表 1: 剂量递增和扩展阶段以及适应症扩展阶段患者的基线特征

参数 统计量	剂量递增和扩展 阶段 (N=42)	A 组队列 1 (N=14)	A 组队列 2 (N=85)	B 组 (N=24)	C 组 (N=33)	总体 (N=198)
病例分型，例数(%)						
鳞癌	0	0	0	0	0	0
腺癌	39 (92.9)	14 (100)	84 (98.8)	23 (95.8)	32 (97.0)	192 (97.0%)
大细胞癌	0	0	1 (1.2)	1 (4.2)	1 (3.0)	3 (1.5)
其他	3 (7.1)	0	0	0	0	3 (1.5)
既往化疗，例数(%)						

是	20 (47.6)	5 (35.7)	34 (40.0)	12 (50.0)	11 (33.3)	82 (41.4)
否	22 (52.4)	9 (64.3)	51 (60.0)	12 (50.0)	22 (66.7)	116 (58.6)
既往 ALK 或 ROS1 TKIs 治疗, 例数(%)						
无	0	0	0	0	33 (100)	33 (16.7)
1 种	14 (33.3)	14 (100)	36 (42.4)	24 (100)	0	88 (44.4)
2 种	23 (54.8)	0	32 (37.6)	0	0	55 (27.8)
3 种及以上	5 (11.9)	0	17 (20.0)	0	0	22 (11.1)
是否转移, 例数(%)						
是	40 (95.2)	12 (85.7)	81 (95.3)	21 (87.5)	30 (90.9)	184 (92.9)
否	2 (4.8)	2 (14.3)	4 (4.7)	3 (12.5)	3 (9.1)	14 (7.1)
颅内转移, 例数(%)	25 (60.0)	11 (78.6)	50 (58.8)	13 (54.2)	15 (45.5)	114 (57.6)
ALK/ROS1, 例数(%)						
ALK 阳性	39 (92.9)	14 (100)	85 (100)	0	33 (100)	171 (86.4)
ROS1 阳性	3 (7.1)	0	0	24 (100)	0	27 (13.6)
ECOG 评分, 例数(%)						
0	12 (28.6)	3 (23.1)	12 (14.1)	1 (4.2)	2 (6.1)	30 (15.2)
1	30 (71.4)	11 (76.9)	71 (83.5)	22 (91.7)	29 (87.9)	163 (82.3)
2	0	0	2 (2.4)	1 (4.2)	2 (6.1)	5 (2.6)
最近的临床分期, 例数(%)						
I	0	0	0	0	0	
II	0	0	0	0	0	
III	0	0	3 (3.5)	0	2 (6.1)	
IV	41 (100)*	14 (100)	82 (96.5)	24 (100)	31 (93.9)	

*: 60mg 组中 1 例受试者缺失

表 2 剂量递增和扩展阶段患者的基线特征

参数 统计量	5mg (N=1)	10mg (N=1)	20mg (N=1)	40mg (N=10)	60mg (N=12)	80mg (N=11)	100mg (N=3)	125mg (N=3)	总体 (N=42)
病理分型, 例数(%)	1	1	1	10	12	11	3	3	42
鳞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腺癌	1 (100)	1 (100)	1 (100)	9 (90.0)	12 (100)	9 (81.8)	3 (100)	3 (100)	39 (92.9)
大细胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0
其他	0	0	0	1 (10.0)	0	2 (18.2)	0	0	3 (7.1)
最近肿瘤临床分期, 例数(%)	1	1	1	10	11 (1 例缺失)	11	3	3	41 (1 例缺失)
I	0	0	0	0	0	0	0	0	0
II	0	0	0	0	0	0	0	0	0
III	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IV	1 (100)	1 (100)	1 (100)	10 (100)	11 (100)	11 (100)	3 (100)	3 (100)	41 (100)
既往 ALK 或 ROS1 TKIs 治疗									
无	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 种	1 (100)	0	0	2 (20.0)	4 (33.3)	4 (36.4)	1 (33.3)	2 (66.7)	14 (33.3)
2 种及以上	0	1 (100)	1 (100)	8 (80.0)	8 (66.7)	7 (63.6)	2 (66.7)	1 (33.3)	28 (66.7)
是否转移, 例数(%)	1	1	1	10	12	11	3	3	42
是	1 (100)	1 (100)	1 (100)	9 (90.0)	12 (100)	10 (90.9)	3 (100)	3 (100)	40 (95.2)

否	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (9.1)	0	0	2 (4.8)
远处转移部位分布, 例数 (%)	1	1	1	9 (1)	12	10 (1)	3	3	40 (2)
颅内转移	1 (100)	1 (100)	1 (100)	6 (66.7)	5 (41.7)	7 (70.0)	3 (100)	1 (33.3)	25 (62.5)
骨转移	0	1 (100)	0	3 (33.3)	5 (41.7)	6 (60.0)	2 (66.7)	3 (100)	20 (50.0)
肝转移	0	0	0	0	5 (41.7)	2 (20.0)	0	3 (100)	10 (25.0)
肾上腺转移	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (33.3)	2 (5.0)
其他	0	0	0	5 (55.6)	8 (66.7)	8 (80.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	25 (62.5)
ALK/ROS1 例数 (%)	1	1	1	10	12	11	3	3	42
ALK 阳性	1 (100)	1 (100)	1 (100)	9 (90.0)	12 (100)	10 (90.9)	2 (66.7)	3 (100)	39 (92.9)
ROS1 阳性	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (9.1)	1 (33.3)	0	3 (7.1)
ALK/ROS1 双阳性	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2) 在剂量递增和扩展阶段的 42 例受试者中, 既往接受放疗的受试者有 11 例 (26.2%), 治疗疾病均为 NSCLC。42 例受试者既往均接受过抗肿瘤药物治疗, 主要以阿来替尼、克唑替尼、培美曲塞为主, 请见表 3。既往接受过一线治疗的受试者 11 例 (26.2%), 二线治疗 14 例 (33.3%), 三线治疗 9 例 (21.4%), 四线治疗 6 例 (14.3%), 五线治疗 2 例 (4.8%)。6 例 (14.3%) 受试者接受过抗肿瘤手术。

表 3 剂量递增和扩展阶段的既往抗肿瘤药物

ATC 分 类 第 2 级 PN	5mg (N=1) n (%)	10mg (N=1) n (%)	20mg (N=1) n (%)	40mg (N=10) n (%)	60mg (N=12) n (%)	80mg (N=11) n (%)	100mg (N=3) n (%)	125mg (N=3) n (%)	总体 (N=42) n (%)
至少有 1 次既往抗肿瘤治疗药物	1 (100)	1 (100)	1 (100)	10 (100)	12 (100)	11 (100)	3 (100)	3 (100)	42 (100)
抗肿瘤药物	1 (100)	1 (100)	1 (100)	10 (100)	12 (100)	11 (100)	3 (100)	3 (100)	42 (100)
阿来替尼	0	0	0	7 (70.0)	7 (58.3)	4 (36.4)	2 (66.7)	3 (100)	23 (54.8)
克唑替尼	0	0	0	7 (70.0)	5 (41.7)	4 (36.4)	3 (100)	0	19 (45.2)
培美曲塞	0	0	1 (100)	5 (50.0)	6 (50.0)	5 (45.5)	1 (33.3)	1 (33.3)	19 (45.2)
卡铂	0	0	0	4 (40.0)	5 (41.7)	3 (27.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	14 (33.3)
间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂	1 (100)	1 (100)	1 (100)	2 (20.0)	4 (33.3)	1 (9.1)	0	0	10 (23.8)
贝伐珠单抗	0	0	0	1 (10.0)	5 (41.7)	2 (18.2)	0	1 (33.3)	9 (21.4)
APG 2449	0	1 (100)	1 (100)	2 (20.0)	2 (16.7)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	8 (19.0)
色瑞替尼	0	0	0	1 (10.0)	2 (16.7)	4 (36.4)	0	0	7 (16.7)
恩沙替尼	0	0	0	2 (20.0)	1 (8.3)	3 (27.3)	0	0	6 (14.3)
奈达铂	0	0	1 (100)	1 (10.0)	1 (8.3)	3 (27.3)	0	0	6 (14.3)
顺铂	0	0	0	2 (20.0)	2 (16.7)	1 (9.1)	0	0	5 (11.9)
紫杉醇	0	0	0	2 (20.0)	0	1 (9.1)	0	0	3 (7.1)
安罗替尼	0	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)	0	0	0	2 (4.8)
布格替尼	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (9.1)	0	0	2 (4.8)
多西他赛	0	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)	0	0	0	2 (4.8)
吉非替尼	0	0	0	0	0	2 (18.2)	0	0	2 (4.8)
吉西他滨	0	0	1 (100)	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (4.8)
血管内皮抑制素	0	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)	0	0	0	2 (4.8)
鹅胆子	0	0	0	0	0	2 (18.2)	0	0	2 (4.8)
吉美嘧啶;奥替拉西;替加氟	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.4)
康特替尼	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.4)
洛铂	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.4)
顺铂;培美曲塞	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (2.4)
免疫增强剂	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.4)
蒙古黄芪;党参	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.4)

既往接受过至少一种二代 ALK 抑制剂的 60 mg 剂量组的受试者共有 97 例，包括适应症扩展阶段 A 组队列 2 的 85 例受试者和剂量递增和扩展阶段中 60 mg 剂量组的 12 例受试者。在这 97 例受试者中，既往接受过阿来替尼、克唑替尼、色瑞替尼、恩沙替尼和其他 ALK 酪氨酸激酶抑制剂的受试者分别为 59 例(60.8%)，40 例(41.2%)，25 例(25.8%)，13 例(13.4%)和 30 例(30.9%)。

3) 脑脊液浓度

剂量递增阶段共对 4 例受试者进行脑脊液浓度分析，因脑脊液中蛋白质浓度较低，因此计算血脑屏障透过率时，化合物 A 的血浆浓度为游离浓度。结果见表 4。

表 4 化合物 A 脑脊液度分析

受试者编号	剂量组	血浆浓度 (ng/mL)	CSF 浓度 (ng/mL)	CSF/血浆
S01002	5 mg	15.839	9.666	61.03%
S01009	60 mg	122.025	84.120	68.94%
S01008	60 mg	156.895	68.988	43.97%

S01017	80 mg	157.641	74.718	47.40%
--------	-------	---------	--------	--------

4) 有效性分析

① 剂量递增和扩展阶段受试者的总体缓解和颅内缓解结果见下表 5 和表 6。

表 5 剂量递增和扩展阶段全身 BOR、ORR、DCR、DOR 和 TTR 分析

	5mg (N=1)	10mg (N=1)	20mg (N=1)	40mg (N=10)	60mg (N=12)	80mg (N=11)	100mg (N=3)	125mg (N=3)
BOR, n (%)								
CR	0	0	0	0	0	0	0	0
PR	0	0	1 (100)	1 (10.0)	6 (50.0)	4 (36.4)	2 (66.7)	1 (33.3)
SD	1 (100)	1 (100)	0	5 (50.0)	5 (41.7)	5 (45.5)	1 (33.3)	1 (33.3)
PD	0	0	0	2 (20.0)	1 (8.3)	1 (9.1)	0	1 (33.3)
NE	0	0	0	2 (20.0)	0	1 (9.1)	0	0
确认的 ORR, n (%) (95% CI)	0 (0.0, 97.5)	0 (0.0, 97.5)	1 (100) (2.5, 100.0)	1 (10.0) (0.3, 44.5)	6 (50.0) (21.1, 78.9)	4 (36.4) (10.9, 69.2)	2 (66.7) (9.4, 99.2)	1 (33.3) (0.8, 90.6)
DCR, n (%) (95% CI)	1 (100) (2.5, 100.0)	1 (100) (2.5, 100.0)	1 (100) (2.5, 100.0)	6 (60.0) (26.2, 87.8)	11 (91.7) (61.5, 99.8)	9 (81.8) (48.2, 97.7)	3 (100) (29.2, 100.0)	2 (66.7) (9.4, 99.2)
中位 DOR, 月 (95% CI)	-	-	6.93 (-, -)	-	12.45 (2.79, -)	12.48 (7.98, -)	5.57 (4.17, -)	9.53 (-, -)
中位 TTR, 月 (范围)	-	-	1.35 (1.35, 1.35)	2.73 (2.73, 2.73)	1.35 (1.35, 6.90)	1.45 (1.35, 13.96)	2.05 (1.35, 2.76)	1.38 (1.38, 1.38)

5

表 6 剂量递增和扩展阶段颅内 BOR、ORR、DCR、DOR 和 TTR 分析

	5mg (N=0)	10mg (N=1)	20mg (N=1)	40mg (N=4)	60mg (N=2)	80mg (N=4)	100mg (N=2)	125mg (N=1)
BOR, n (%)								
CR	0	0	0	0	0	0	0	0
PR	0	1 (100)	1 (100)	0	2 (100)	1 (25.0)	0	0
SD	0	0	0	3 (75.0)	0	2 (50.0)	2 (100)	1 (100)
PD	0	0	0	0	0	0	0	0
NE	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0
确认的 IC-ORR, n (%) (95% CI)	0	1 (100) (2.5, 100.0)	1 (100) (2.5, 100.0)	0 (0.0, 60.2)	2 (100) (15.8, 100.0)	1 (25.0) (0.6, 80.6)	0 (0.0, 84.2)	0 (0.0, 97.5)
IC-DCR, n (%) (95% CI)	0	1 (100) (2.5, 100.0)	1 (100) (2.5, 100.0)	3 (75.0) (19.4, 99.4)	2 (100) (15.8, 100.0)	3 (75.0) (19.4, 99.4)	2 (100) (15.8, 100.0)	1 (100) (2.5, 100.0)
中位 IC-DOR, 月 (95% CI)	-	5.55 (-, -)	-	-	17.97 (-, -)	-	-	-
中位 IC-TTR, 月 (范围)	-	1.35 (1.35, 1.35)	1.35 (1.35, 1.35)	-	4.11 (1.35, 6.87)	1.51 (1.51, 1.51)	-	-

② 适应症扩展阶段受试者的总体缓解和颅内缓解结果见下表 7 和表 8。

表 7 适应症扩展阶段全身 BOR、ORR、DCR、DOR 和 TTR 分析

	A 组队列 1 (n=14)	A 组队列 2 (n=97)*	C 组 (n=33)	总体(ALK 阳性) (n=144)	B 组 (n=24)
BOR, n (%)					
CR	0	0	0	0	0
PR	10 (71.4)	38 (39.2)	28 (84.8)	84 (49.1)	7 (29.2)
SD	4 (28.6)	41 (42.3)	4 (12.1)	61 (35.7)	10 (41.7)
PD	0	16 (16.5)	1 (3.0)	21 (12.3)	7 (29.2)
NE	0	2 (2.1)	0	5 (2.9)	0
确认的 ORR, n (%) (95% CI)	10 (71.4) (41.9, 91.6)	38 (39.2) (29.4, 49.6)	28 (84.8) (68.1, 94.9)	84 (49.1) (41.4, 56.9)	7 (29.2) (12.6, 51.1)
DCR, n (%) (95% CI)	14 (100) (76.8, 100.0)	79 (81.4) (72.3, 88.6)	32 (97.0) (84.2, 99.9)	145 (84.8) (78.5, 89.8)	17 (70.8) (48.9, 87.4)
中位 DOR, 月 (95% CI)	NR (5.585, NR)	12.48 (12.45, NR)	NR (9.69, NR)	12.48 (12.45, -)	NR (4.370, -)
中位 TTR, 月 (范围)	2.71 (1.25, 9.66)	1.38 (1.28, 9.72)	1.35 (1.12, 4.21)	1.38 (1.12, 13.96)	1.41 (1.31, 7.03)

*: 包括适应症扩展阶段 A 组队列 2 的 85 例受试者和剂量递增和扩展阶段中 60 mg 剂量组的 12 例受试者。

5 表 8 适应症扩展阶段颅内存在可测量病灶的 BOR、ORR、DCR、DOR 和 TTR 分析

	A 组队列 1 (n=4)	A 组队列 2 (n=27)	C 组 (n=8)	总体(ALK 阳性) (n=52)	B 组 (n=6)
BOR, n (%)					
CR	1 (25.0)	5 (18.5)	0	6 (11.5)	0
PR	1 (25.0)	14 (51.9)	6 (75.0)	24 (46.2)	3 (50.0)
SD	2 (50.0)	7 (25.9)	2 (25.0)	19 (36.5)	2 (33.3)
PD	0	0	0	1 (1.9)	1 (16.7)
NE	0	1 (3.7)	0	2 (3.8)	0
确认的 ORR, n (%) (95% CI)	2 (50.0) (6.8, 93.2)	19 (70.4) (49.8, 86.2)	6 (75.0) (34.9, 96.8)	30 (57.7) (43.2, 71.3)	3 (50.0) (11.8, 88.2)
DCR, n (%) (95% CI)	4 (100) (39.8, 100.0)	26 (96.3) (81.0, 99.9)	8 (100) (63.1, 100)	49 (94.2) (84.1, 98.8)	5 (83.3) (35.9, 99.6)
中位 DOR, 月 (95% CI)	NR (NR, NR)	17.97 (6.64, NR)	NR (4.17, NR)	17.97 (17.97, -)	- (4.17, -)
中位 TTR, 月 (范围)	1.36 (1.35, 1.38)	1.41 (1.31, 9.72)	1.41 (1.35, 1.45)	1.40 (1.31, 9.72)	1.41 (1.35, 1.41)

在 14 例既往接受过克唑替尼合并化疗或不合并化疗的患者中，ORR 为 71.4%（95% CI: 41.9%至 91.6%）；10 例（71.4%）达到了确诊的 PR，4 例（28.6%）为 SD。未达到中位 DOR（95%CI: 5.585 至[NR]），中位 TTR 为 2.71 个月（范围: 1.25–9.66），化合物 A 治疗后疾病状态自基线的最佳百分比变化见图 10b。其中 4 例有基线可测量的中枢神经系统病变，颅内 ORR 为 50.0%（1 CR 和 1 PR）。未达到颅内中位 DOR，中位 TTR 为 1.36 个月。

在既往接受过二代 TKI 治疗的 97 例患者中，总体 ORR 为 39.2%（95% CI: 29.4%-49.6%），中位 DOR 为 12.48 个月（95% CI: [12.45]至[NE]），中位 TTR 为 1.38 个月（范围：1.28–9.72），化合物 A 治疗后疾病状态自基线的最佳百分比变化见图 10a。在 27 例基线可测量中枢神经系统病变的患者中，5 例患者获得了 CR，14 例获得了 PR。IC-5
5 ORR 值为 70.4%（95%CI: 49.8%-86.2%）。中位颅内 DOR 为 17.97 个月（95% CI: 6.64 至[NR]），中位颅内 TTR 为 1.41 个月（范围：1.31–9.72）。

共分析 33 例 ALK TKI 初发患者，ORR 为 84.8%（95%CI: 68.1%-94.9%），其中 28 例为 PR 和 4 例 SD。在中位随访 10.45 个月时，中位 DOR 未达到(95%CI: [9.69]至[NR])，中位 TTR 为 1.35 个月（范围：1.12–4.21），化合物 A 治疗后疾病状态自基线的最佳百
10 分比变化见图 10c。对于 8 例有基线可测量的中枢神经系统病变的患者，颅内 ORR 为 75%（95%CI, 34.9%-96.8%），6 例达到了确诊的 PR。未达到中位颅内 DOR（95%CI, 4.17 至[NR]），中位 TTR 为 1.41 个月（范围：1.35–1.45）。

在 24 例既往接受过克唑替尼治疗的 ROS1 阳性 NSCLC 患者中，ORR 为 29.2%（95% CI: 12.6%至 51.1%）。未达到中位 DOR（95%CI: 4.370 至[NR]），中位 TTR 为 1.41 个
15 月（范围：1.31–7.03）。其中 6 例有基线可测量的中枢神经系统病变，颅内 ORR 为 50.0%（3 PR）。未达到颅内中位 DOR，中位 TTR 为 1.41 个月。

适应症扩展阶段之 ALK 阳性受试者中全身无进展生存期和颅内无进展生存期的结果分别如下图 11 和图 12。

截止 2024 年 4 月 17 日，基于 FAS，A 组队列 2 的中位 PFS 为 6.87 个月（95% CI :
20 4.14 , 9.76），B 组的中位 PFS 为 8.36 个月（95% CI : 1.71 , -）。适应症扩展阶段之 ALK 阳性受试者中全身无进展生存期和总生存期结果分别如图 11b 和 12b，适应症扩展阶段之 ROS1 阳性受试者中全身无进展生存期和总生存期结果分别如图 12c 和 12d。

③ A 组队列 2 中受试者先前经过一个、二个和大于等于 3 个二代 ALK 抑制剂治疗后，给药本发明化合物 A 的总体缓解结果如下表 9。
25

表 9 A 组队列 2 的 BOR、ORR、DCR、DOR 和 TTR 分析

	先前经过一个二代 ALK 抑制剂治疗		先前经过 2 个二代 ALK 抑制剂治疗		先前经过≥3 个二代 ALK 抑制剂治疗	
	未经过化疗治疗 (N=26)	经过化疗治疗 (N=14)	未经过化疗治疗 (N=24)	经过化疗治疗 (N=15)	未经过化疗治疗(N=7)	经过化疗治疗(N=11)
BOR, n (%)						
CR	0	0	0	0	0	0
PR	9 (34.6)	6 (42.9)	11 (45.8)	6 (40.0)	3 (42.9)	3 (27.3)
SD	11 (42.3)	3 (21.4)	10 (41.7)	7 (46.7)	3 (42.9)	7 (63.6)

PD	6 (23.1)	4 (28.6)	3 (12.5)	2 (13.3)	0	1 (9.1)
NE	0	1 (7.1)	0	0	1 (14.3)	0
确认的 ORR, n (%) (95% CI)	9 (34.6) (17.2, 55.7)	6 (42.9) (17.7, 71.1)	11 (45.8) (25.6, 67.2)	6 (40.0) (16.3, 67.7)	3 (42.9) (9.9, 81.6)	3 (27.3) (6.0, 61.0)
DCR, n (%) (95% CI)	20 (76.9) (56.4, 91.0)	9 (64.3) (35.1, 87.2)	21 (87.5) (67.6, 97.3)	13 (86.7) (59.5, 98.3)	6 (85.7) (42.1, 99.6)	10 (90.9) (58.7, 99.8)
中位 DOR, 月 (95% CI)	- (2.793, -)	-	12.48 (2.76, -)	12.45 (5.39, -)	- (2.66, -)	- (4.14, -)
中位 TTR, 月 (范围)	1.38 (1.28, 6.80)	2.07 (1.35, 6.90)	1.38 (1.35, 9.72)	1.40 (1.31, 2.79)	1.35 (1.35, 1.45)	1.35 (1.28, 7.00)

6) 受试者单次、多次给药五个剂量水平的化合物 A (40 mg、60 mg、80 mg、100 mg、125 mg) 后 PK 参数如下表 10:

5 表 10 单次、多次口服给药 40 mg、60 mg、80 mg、100 mg 和 125 mg 化合物 A 以及 100 mg 劳拉替尼的 PK 参数

PK 参数	单位	统计	40 mg	60 mg	80 mg	100 mg	125 mg	100 mg 劳拉替尼 ^a
单次给药								
Cmax	ng/mL	GM (%CV) [n]	392(49.0) [3]*	875(18.0) [3]	524(60.1) [4]	774(29.8) [3]	1261(27.1) [3]	907.2(24) [7]
Tmax	hour	Median (min-max) [n]	0.98(0.5, 1.0) [3]	0.5(0.5, 0.52) [3]	0.7(0.47, 1.08) [4]	1.02(0.5, 2.0) [3]	1.02(0.48, 2.0) [3]	2.0(0.50, 4.02) [7]
AUC0-t	h*ng/mL	GM (%CV) [n]	4440(31.5) [3]	11310(49.2) [3]	9135(7.2) [4]	13826(54.6) [3]	17778(15.6) [3]	/
AUC0-inf	h*ng/mL	GM (%CV) [n]	4710(35.6) [3]	12194(50.6) [3]	10100(12.2) [4]	14644(56.1) [3]	18688(18.7) [3]	9590(11)[7]
T1/2	hour	GM (%CV) [n]	27.8(46.1) [3]	33.6(26.6) [3]	34.2(42.0) [4]	30.5(20.1) [3]	29.2(30.1) [3]	20.0(22)[7]
多次给药								
Cmax,S	ng/mL	GM (%CV) [n]	387(19.5) [7]	644(30.4) [12]	589(34.8) [10]	798(46.9) [3]	987(52.1) [3]	644.8(32)[11]
Tmax	hour	Median (min-max) [n]	1.0(0.5, 3.07) [7]	0.533(0.42, 2.02) [12]	1.56(0.48, 3.02) [10]	1.97(0.58, 2.0) [3]	0.5(0.48, 1.0) [3]	2.00(1.00, 4.00) [11]
AUC0-τ	h*ng/mL	GM (%CV) [n]	3878 (38.6) [7]	5437 (24.1) [12]	5497(25.4) [10]	7021(53.9) [3]	7700(23.5) [3]	5946(46)[11]
AR	NA	GM (%CV) [n]	1.044(25.1) [3]	0.913(44.1) [3]	1.256(45.9) [4]	0.732(66.4) [3]	0.606(36.1) [3]	0.718(55)[11]

备注: a 表示该列数据来自 Joseph Chen et.al., Pharmacokinetics of Lorlatinib After Single and Multiple Dosing in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a Global Phase I/II Study. Clinical Pharmacokinetics (2021) 60:1313–1324 中第 1322 页表 4 中第 3 列数据 (亚洲受试者);

*[n]表示 n 例受试者。

7) 治疗期间与试验药物相关的不良事件见表 11，与 CNS 相关的不良事件见表 12。

表 11 安全性分析集中 TRAE 汇总

	总体 n=198		60mg 剂量组 n=168	
	任何等级 例数 (%)	≥3, 例数 (%)	任何等级 例数 (%)	≥3, 例数 (%)
任何 TRAE	184 (92.9%)	73 (36.9%)	159 (94.6)	61 (36.3%)
发生率≥5% TRAE				
高胆固醇血症	154 (77.8)	18 (9.1)	131 (78.0)	17 (10.1)
高甘油三酯血症	147 (74.2)	38 (19.2)	124 (73.8)	31 (18.5)
体重增加	91 (46.0)	14 (7.1)	77 (45.8)	11 (6.5)
低密度脂蛋白增加	51 (25.8)	0	45 (26.8)	0
浮肿	51(25.8)	3(1.5)	45(22.7)	2 (1.2)
周围神经病变	38(19.2)	1(0.5)	34(20.2)	1 (0.6)
贫血	27 (13.6)	4 (2.0)	26 (15.5)	4 (2.4)
高尿酸血症	27 (13.6)	4 (2.0)	26 (15.5)	4 (2.4)
谷草转氨酶增加	20 (10.1)	0	18 (10.7)	0
丙氨酸转氨酶升高	18 (9.1)	0	14 (8.3)	0
脂肪酶增加	19 (9.6)	1 (0.5)	12 (7.1)	1 (0.6)
谷氨酰胺转移酶增加	10 (5.1)	2 (1.0)	9 (5.4)	2 (1.2)
低蛋白血症	10 (5.1)	0	10 (6.0)	0
尿潜血阳性	13 (6.6)	0	13 (7.7)	0
肌酐升高	12 (6.1)	0	11 (6.5)	0
肉氨酸磷酸激酶增加	11 (5.6)	0	9 (5.4)	0
蛋白尿	10 (5.1)	0	7 (7.2)	0
腹泻	13 (6.6)	0	8 (8.2)	0

5

表 12 与 CNS 相关的 AE

	任何等级，例数 (%)	≥3，例数 (%)
任何 CNS 相关的 AE	18 (9.1)	2 (1.0)
情绪影响	4 (2.0)	
沮丧	3 (1.5)	0

愤怒	1 (0.5)	0
认知影响	5 (2.5)	1 (0.5)
记忆障碍	3 (1.5)	0
精神障碍	1 (0.5)	1 (0.5)
认知障碍	1 (0.5)	0
语言影响	2 (1.0)	1 (0.5)
言语障碍	1 (0.5)	1 (0.5)
言语杂乱	1 (0.5)	0
睡眠影响	7 (4.5)	
睡眠质量差	6 (4.0)	0
失眠	1 (0.5)	0

共纳入 198 例患者，其中 184 例（92.9%）患者发生了治疗相关不良事件（TRAEs），高胆固醇血症、高甘油三酯血症或体重增加最为常见。1.0%的患者出现了≥3 级与治疗相关的中枢神经系统（CNS）AEs；未观察到剂量中断和剂量减少。未观察到 DLT，因此未达到 MTD。化合物 A 耐受性良好，≥3 级 TRAEs 和 CNS AE 的发生率较低。

5

8) MTD 和 RP2D

化合物 A 在剂量递增阶段未发生剂量限制性毒性，剂量扩展阶段和适应症扩展阶段也表明安全耐受，表明化合物 A 安全性耐受性良好。

10 基于化合物 A 在剂量递增和剂量扩展阶段的 PK、安全性和有效性的数据结果评估，60mg 剂量组其他 AE 发生情况明显低于 80mg 剂量组。经 SRC 会议讨论决议，决定适应症扩展的推荐剂量为 60 mg。

生物标志物分析

15 26 名既往接受过至少一种 ALK 抑制剂治疗的受试者被纳入生物标志物分析（表 13），包括 24 名既往接受过二代 ALK-TKI 治疗的受试者和 2 名克唑替尼治疗后疾病进展的受试者。

20 26 名受试者中有 11 例 PR，具有变体 1 和变体 3 的受试者的 ORR 分别为 33.3%（2/6）和 62.5%（5/8）。化合物 A 对具有 ALK 融合中常见耐药突变的受试者有效，具有 G1202R、V1180L 和 L1196M 突变的受试者的 ORR 分别为 50%（3/6）、100%（1/1）和 50%（1/2）。具有突变型 TP53 或野生型 TP53 的受试者的 PFS 没有差异（P=0.235）（图

13, 其中示出了在 ALK TKI 耐药亚组中, 化合物 A 治疗突变型 TP53 或野生型 TP53 患者的 PFS)。

表 13 26 名既往接受过至少一种 ALK 抑制剂治疗的受试者的生物标志物分析

	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总 缓 解 率 (CR + PR)	疾 病 控 制 率 (CR + PR + SD)
ALK 融合	11/26	9/26	6/26	11/26	20/26
V1	2/6	2/6	2/6	2/6	4/6
V3	5/8	2/8	1/8	5/8	7/8
V2	1/3	2/3	0/3	1/3	3/3
V5	1/1	0/1	0/1	1/1	1/1
其他†	2/8	3/8	3/8	2/8	5/8
ALK 突变	5/12	5/12	2/12	5/12	10/12
p.L1196M	1/2	1/2	0/2	1/2	2/2
p.G1202R	3/6	2/6	1/6	3/6	5/6
p.V1180L	1/1	0/1	0/1	1/1	1/1
p.I1171N	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1
p.I1171T	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1
p.E1210K p.D1203N	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
旁路信号通路中的改变					
CDKN2A	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1
BRCA1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
RB1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
EGFR	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1
IGF1R	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
CCNE1	1/1	0/1	0/1	1/1	1/1
BRCA2	1/1	0/1	0/1	1/1	1/1
MET	1/2	1/2	0/2	1/2	2/2
KIT	1/1	0/1	0/1	1/1	1/1
TP53	4/9	3/9	2/9	4/9	7/9

5 实施例 5 一项评价化合物 A 单药治疗经二代 ALK 抑制剂治疗失败的晚期 ALK 阳性非小细胞肺癌的疗效和安全性的 II 期、多中心、单臂研究临床试验

主要目的和主要估计目标:

主要目的:

以独立的影像学评审委员会 (IRC) 评估的客观缓解率 (ORR) 为终点评价化合物

10 A 单药治疗既往经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者的临床疗效。

主要估计目标:

目标人群: 既往经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受的 ALK 阳性晚

期 NSCLC 患者;

治疗: 60mg/次, 每天一次 (QD) 给药, 3 周为一个给药周期。

研究变量: 独立的影像评估委员会 (IRC) 评估的受试者在治疗期间是否客观缓解 (CR/PR)。

5 群体层面汇总: 治疗期间的 ORR。

次要目的

以其他疗效终点评价化合物 A 单药治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者的临床疗效;

评价化合物 A 治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者的安全性;

10 评价化合物 A 在 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者中的群体药代动力学 (PK) 特征;

评价化合物 A 在 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者中对辛伐他汀片 PK 特征的影响。

研究设计

研究分为四个阶段, 即筛选期、治疗期、安全性随访期以及生存随访期。

15 筛选期

受试者签署知情同意后进入筛选期, 筛选期为第-28 天至第-1 天, 参与 DDI 研究的受试者在第-28 至第-4 天进行筛选。所有受试者需要在入组前完成筛选期相关检查或观察等以确定疾病状态、治疗史等, 相关检查包括生命体征、体格检查、实验室检查、妊娠检查、ECOG 评分、肿瘤影像学评价、心电图、超声心动图等, 其中筛选期内的血
20 常规、血生化、凝血功能、尿常规、12 导联心电图、妊娠检查需要在试验药物首次给药前 1 周内完成。

治疗期

符合筛选要求的受试者将进入治疗期。治疗期内所有受试者接受化合物 A 用药方案的长期治疗, 空腹状态下口服, 60mg/次, 每天一次 (QD) 给药, 3 周为一个给药周期,
25 直到出现 IRC 评判的疾病进展或不可耐受毒性或死亡或知情同意撤回或本研究结束, 以先发生者为准。治疗期内 (从 C1D1 开始) 所有受试者每 6 周/12 周 (C1~C17 每 6 周一次, C17 之后每 12 周一次) 接受一次影像学检查及抗肿瘤疗效评估, 治疗期内所有受试者每 6/12 周 (C1~C17 每 6 周一次, C17 之后每 12 周一次) 接受实验室检查、生命体征和体格检查等评估治疗安全性; 用药期间, 研究者可根据受试者的临床症状或状态增加
30 受试者检查。由研究者根据实体瘤疗效评价标准 (RECIST 1.1 版) 进行疾病情况判断, 根据 CTCAE 5.0 对 AE 进行评估和记录。

另外，将选择约 12 例受试者进行化合物 A 对辛伐他汀影响的 DDI 评估。受试者在第 1 周期（C1）D-2（C1D-2）的空腹状态下单次口服 40 mg 辛伐他汀片，进行 PK 采样至给药后 32 h（C1D-1）。受试者在 C1D1 开始按照治疗期制定的给药方案服用化合物 A。在 C1D15 空腹状态下口服化合物 A 后，同时单次口服 40 mg 辛伐他汀片，进行 PK 5 采样至给药后 32 h（C1D16），后续继续按照治疗期制定的给药方案服用化合物 A，直到出现 IRC 评判的疾病进展或不可耐受毒性或死亡或知情同意撤回或本研究结束，以先发生者为准。

本研究进行群体 PK 研究，以研究在 ALK 阳性 NSCLC 患者中的 PK 特征和潜在的影响因素。

10 本研究设置独立的影像评估委员会（IRC），IRC 对所有的肿瘤影像学资料进行评估，以确定客观缓解和肿瘤进展。在研究者判定受试者疾病进展后，IRC 对受试者的肿瘤影像学检查资料进行确认，如 IRC 评估受试者疾病进展则受试者终止治疗。如果研究者判断疾病进展，IRC 判断未达到疾病进展，则申办方和研究者需讨论后达成共识，从受试者的风险获益的角度评估受试者是否继续接受研究治疗。若受试者继续接受研究治
15 疗，研究者按照方案继续对受试者进行肿瘤评估（当有临床指征时，可增加计划外的肿瘤评估），直到 IRC 评判患者疾病进展。IRC 的评估结果将用于有效性指标的分析，基于 IRC 的评估结果也用于指导对受试者的治疗决策。

受试者治疗直至受试者出现符合终止治疗/退出治疗标准后，受试者终止研究治疗。终止研究治疗 7 天内受试者需要完成末次治疗访视，完成末次治疗访视后进入安全性随
20 访期。如 IRC 评估受试者疾病进展后，研究者根据受试者的状况评估受试者持续服用试验药物将获益，经和申办方讨论后，受试者可继续进行试验治疗。继续用药期间若受试者发生任何不良事件或使用任何合并用药或治疗手段，需及时向研究者报告，必要时可来院进行必要的检查或治疗，研究者根据受试者的疾病状态进行随访。

安全随访期

25 受试者符合终止治疗/退出治疗标准并停药后，将进入为期 4 周的安全性随访期；如安全随访期内使用其他抗肿瘤治疗则需要在开始其他抗肿瘤之前完成安全性随访访视检查。对于尚未解决的不良事件或实验室检查异常，随访直到事件解决、恢复到基线状态、状态稳定、得到合理解释、失访或死亡。

生存随访期

30 以最后一次研究给药为时间起点，每 3 个月 $\pm$ 7 天进行生存期随访（电话随访），收集后续所有抗肿瘤治疗和患者生存情况，直至试验结束或获得生存期或拒绝随访，以先

发生者为准。除非受试者因为疾病进展或死亡而停药或开始新的抗肿瘤治疗，否则长期随访期内受试者需按照原计划时间每 12 周一次（从首次给药开始计算）来院进行一次肿瘤影像学检查以及根据 RECIST 1.1 版进行疗效评估检查，直到疾病进展、开始新的抗肿瘤治疗或死亡或拒绝来院随访或试验结束。IRC 将对肿瘤影像学资料进行评估，以确定
5 肿瘤进展。

入选标准

符合以下所有标准的患者可考虑入组：

- 1) 同意遵循试验治疗方案和访视计划，自愿入组，并书面签署知情同意书；
- 10 2) 在签署知情同意书当天年龄≥18 周岁，性别不限；
- 3) 经过二代 ALK 抑制剂持续治疗后疾病进展或不耐受的 ALK 阳性的晚期（晚期定义为 IIIB、IIIC、IV 期）不可手术的 NSCLC 患者（无论之前是否有使用过克唑替尼，使用正在试验阶段的二代药物也可入组）；
- 4) 筛选时可接受受试者既往检查结果(经国家批准的 Ventana D5F3 免疫组化、FISH
15 或 PCR 或高通量测序（NGS）证实为 ALK 阳性的检测报告)；如没有既往检测报告，需提供组织标本进行 ALK 基因的确认；尽量获得新鲜组织样本或既往 6 个月内存档的肿瘤组织蜡块或病理活检切片，但样本能否获取不影响入组；
- 5) 筛选时有中枢神经系统转移满足以下条件可入选本试验：a. 无症状：不需要皮质类固醇治疗，或泼尼松/等效药物的剂量减少至≤10 mg QD 稳定治疗至少 2 周；或 b. 既往接受过针对中枢神经系统转移治疗（放疗或手术）者，首次给药前放射治疗或手术的急性影响完全恢复且针对转移的皮质类固醇治疗至少已经停止 4 周，同时神经系统症状和体征稳定；
- 20 6) 首次试验药物给药前，既往接受 ALK 抑制剂治疗的患者必须停药≥5 个半衰期；
- 7) 根据 RECIST 1.1 版标准，至少有一个可测量病灶，既往经放疗的病灶不能作为
25 靶病灶，除非该病灶明显进展；
- 8) 东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态（PS），评分 0~2 分；（附录 2）；
- 9) 足够的骨髓、肝、肾、凝血及胰腺功能（参考各临床试验中心正常值上限）：
骨髓[检查前 2 周内未输血或未使用粒细胞集落刺激因子（G-CSF）等细胞因子类药物纠正治疗]；
- 30 中性粒细胞绝对计数（ANC）≥ $1.5 \times 10^9/L$ ；
血小板≥ $100 \times 10^9/L$ ；

血红蛋白 ≥ 90 g/L;

肝功能:

血清总胆红素 ≤ 1.5 倍正常值上限 (ULN);

无肝转移时, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和

5 碱性磷酸酶 (ALP) ≤ 2.5 倍 ULN; 有肝转移时 ALT、AST 和 ALP ≤ 5 倍 ULN;

肾功能: 血清肌酐 ≤ 1.5 倍 ULN;

凝血功能: 国际标准化比率 (INR) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, 活化部分凝血活酶时间 (APTT) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$;

胰腺功能:

10 血清总淀粉酶 ≤ 1.5 倍 ULN;

血清脂肪酶 ≤ 1.5 倍 ULN;

10) 预期生存期 ≥ 3 个月;

11) 具有生育能力的男性和育龄期女性愿意从签署知情同意书开始至试验药物末次给药后 6 个月内采取有效避孕措施; 育龄期女性包括绝经前女性和绝经后 2 年内的女性。

15

排除标准

符合以下任何一条标准的患者不可入组:

1) 既往接受过除化合物 A 外其他三代 ALK 抑制剂的受试者;

2) 已知对化合物 A 的任一活性成分或辅料过敏者, 或有特异性变态反应病史
20 (哮喘、风湿、湿疹性皮炎)、曾发生过其它严重的过敏反应且经研究者判断不适合接受化合物 A 治疗者;

3) 除肺癌外, 患有另一种恶性肿瘤者; 但接受治愈性治疗且 5 年内无复发的原位宫颈癌、非黑色素瘤皮肤癌的恶性肿瘤除外;

4) 受试者在首次给药前 4 周内接受大手术。小手术操作 (例如输液管植入) 不是排除标准, 但需要有足够的时间达到伤口充分愈合;
25

5) 脊髓压迫 (因肿瘤导致), 除非受试者通过治疗达到良好的疼痛控制, 且首次给药前 4 周内神经系统功能完全恢复;

6) 胃肠道功能异常, 主要包括不能服用口服药物、需要静脉内营养、既往手术操作 (包括全胃切除或胃束带手术) 而影响吸收、活动性炎症性胃肠道疾病、慢性腹泻、症状性憩室病、过去 6 个月内治疗活动性消化性溃疡疾病或吸收不良综合
30 征等;

- 7) 存在活动性肺炎或具有临床意义的间质性肺病史, 或有治疗需求的放射性或药物性肺部疾病者, 放疗后 3 个月且无临床症状的放射性肺炎患者可以入组;
- 8) 心功能不全者, 包括但不限于左心室射血分数 (LVEF) < 50% 者、充血性心力衰竭病史或有需要治疗的室性心律失常病史者、低钾血症、遗传性长 QT 综合征、筛选前 6 个月内有心肌梗塞或不稳定性心绞痛等病史者; 美国纽约心脏病协会心力衰竭分级 ≥ 2 级者;
- 9) 心电图 (ECG) 检查中校正 QTc 异常且有临床意义 (静息状态下, ECG 检查得出的 QTc > 450 msec[男]或 QTc > 470 msec[女]) 者或需合并使用任何已知可以延长 QT 间期并导致尖端扭转型室性心动过速的药物 (首次给药前此类药物也需要停药, 具体药物及停用时间要求详见附录 6);
- 10) 经药物治疗后未控制的高血压 (收缩压 ≥ 160 mmHg 或舒张压 ≥ 100 mmHg);
- 11) 未控制的高血糖、急性发作的胆石症, 具有急性胰腺炎易感特征者;
- 12) 根据研究者判断, 存在严重或不能控制的全身性疾病 (如不稳定或不能代偿的呼吸、心脏、肝或肾脏疾病) 且预计无法耐受试验药物治疗者;
- 13) 首次给药前 14 天内使用过或治疗期间需伴随使用以下药物的患者: 存在引起 QTc 间期延长和/或室性心动过速风险的药物;
- 14) 既往抗肿瘤治疗: (1) 在首次试验药物给药前 28 天内使用过任何系统性抗肿瘤治疗 (若停药超过 5 个半衰期且经研究者评估使用系统性抗肿瘤治疗结束后 28 天内可使用化合物 A, 则可纳入试验), 包括系统性化疗、免疫治疗 (生理替代剂量糖皮质激素[泼尼松或等效物 < 10 mg/天]允许使用)、大分子单抗、小分子靶向药等; (2) 在首次给药前 14 天内接受过放疗或获批用于抗肿瘤治疗的中草药或中成药治疗; (3) 既往 28 天内接受过针对 T 细胞共刺激或免疫检查点途径的抗体或药物治疗, 包括但不限于 anti-PD-1、anti-PD-L1、anti-PD-L2、anti-CD137 或 anti-CTLA-4 抗体;
- 15) 既往外科手术和既往抗肿瘤治疗相关的毒性反应未恢复且经研究者评估影响受试者的安全性;
- 16) 有临床意义的活动性细菌、真菌或病毒感染, 包括乙肝表面抗原阳性且 HBV DNA $\geq$ ULN (ULN 定义 2000 IU/ml) 者 (仅在乙肝表面抗原阳性患者中进行), 或丙型肝炎 (丙肝抗体阳性但 HCV RNA 聚合酶链式反应 (PCR) < ULN 可入选)、人类免疫缺陷病毒抗体检查结果任意一项或多项呈阳性者, 或存在任何不受控制的感染者;

- 17) 试验药物首次给药前两周内服用过CYP3A4的强诱导剂或抑制剂，或治疗窗较窄的CYP3A4底物；
- 18) 妊娠期或哺乳期女性受试者；
- 19) 不愿或不能在本试验的整个治疗期间及试验药物末次给药后6个月内采用可接受的方法进行避孕的育龄妇女（育龄妇女包括：任何有过月经初潮，以及未接受过成功的人工绝育手术[子宫切除术、双侧输卵管结扎、或双侧卵巢切除术]或未绝经）；如果伴侣为育龄妇女，不愿或不能采取有效避孕措施的有生育能力的男性患者；
- 20) 正在参加其他临床研究（干预性临床研究的非干预阶段，如生存随访期除外）或首次用药时间距离接受其他研究药物结束时间少于4周或该研究药物的5个半衰期的受试者，以较短者为准；
- 21) 任何精神或认知障碍，可能会限制其对知情同意书的理解、执行；研究者认为不适合参与本研究的其他情况，如依从性差等。

15 试验结果

本试验共筛选了204例受试者，其中164例受试者筛选成功并入组，163例（99.4%）受试者接受了化合物A治疗，40例受试者筛选失败，主要筛败原因为不符合入选标准或符合排除标准（37例，18.1%）。

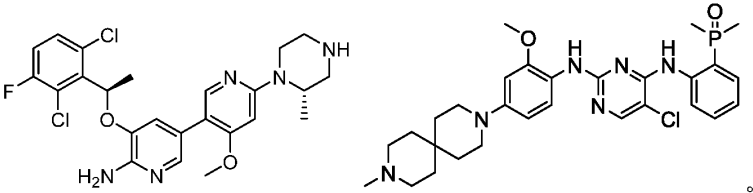
① 人口统计学数据

20 基于符合关键入排标准的全分析集，在158例有抗NSCLC肿瘤药物治疗史的受试者中，病理分型为腺癌151例（95.6%），鳞癌3例（1.9%），其他类型癌3例（1.9%），大细胞癌1例（0.6%）；所有受试者入组时肿瘤临床分期为IIIB期的2例（1.3%）、IIIC期的3例（1.9%）、IV期的151例（95.6%）和其他分期2例；所有受试者均为ALK阳性；153例（96.8%）受试者入组时发生转移，转移部位分别为：颅内转移86例（56.2%）、骨转移73例（47.7%）、肝转移28例（18.3%）、肾上腺转移20例（13.1%）和其他部位转移130例（85.0%）；ECOG PS评分为0分者28例（17.7%），1分者127例（80.4%），2分者3例（1.9%）。

158例受试者的治疗类型为：靶向治疗158例（100.0%）、其他治疗55例（34.8%，治疗类型主要包括：化疗联合靶向治疗和/或免疫治疗、化疗联合靶向治疗联合中成药治疗、靶向治疗联合中成药治疗、中药或中成药治疗及辅助治疗）和化疗43例（27.2%）。按首选名称分类，使用的最常见的抗肿瘤药物为阿来替尼（89例，56.3%），

克唑替尼（55 例，34.8%）和培美曲塞（49 例，31.0%）。二代 ALK 抑制剂的使用情况为：阿来替尼 89 例（56.3%），恩沙替尼 39 例（24.7%），色瑞替尼 20 例（12.7%），布格替尼 7 例（4.4%）；处于临床试验中的二代 ALK 抑制剂使用情况为：XZP-3621 片 10 例（6.3%），TQ-B3139 胶囊 10 例（6.3%），WX-0593 片 7 例（4.4%）。

5 其中 XZP-3621 为轩竹生物自主研发的针对非小细胞肺癌治疗的 ALK 抑制剂，目前处于 III 期临床研究阶段；TQ-B3139 又名依奉阿克，WX-0593 又名伊鲁阿克，它们的结构如下所示：



② 有效性结果

10 a) 全身肿瘤疗效

至数据截止日期（2024 年 05 月 20 日），基于全分析集 158 例受试者，IRC 评估的受试者最佳客观缓解达到 PR 的受试者共 67 例（42.4%），ORR 为 67 例(42.4%, 95% CI: 34.59, 50.51)，中位 DOR 均暂未获得，中位 TTR 均为 1.38 个月（95% CI: 1.38, 1.41），中位 PFS 为 11.14 个月（95% CI: 8.41, -）。IRC 评估的受试者全身 BOR、ORR 分析和 DCR 分析详见表 14，全身肿瘤直径之和相对基线最佳变化百分比的瀑布图见图 14，PFS 的 Kaplan-Meier 曲线（生存曲线）见图 15。

15 DCR 分析详见表 14，全身肿瘤直径之和相对基线最佳变化百分比的瀑布图见图 14，PFS 的 Kaplan-Meier 曲线（生存曲线）见图 15。

表 14 全身 BOR、ORR 和 DCR 分析（IRC 评估结果）		全分析集
		总体 (N=158)
BOR, n (%)		
CR		0
PR		67 (42.4)
SD		64 (40.5)
PD		25 (15.8)
NE		2 (1.3)
ORR, n (%)		67 (42.4)
95% CI ^[1]		34.59, 50.51
DCR, n (%)		131 (82.9)
95% CI ^[1]		76.12, 88.43

上述结果表明化合物 A 在二代 ALK-TKI 治疗失败后的受试者中疗效良好，达到肿瘤缓解的时间较短，能够较好的控制疾病进展，预期延长受试者的无进展生存期。

b) 颅内肿瘤疗效

至数据截止日期（2024 年 05 月 20 日），基于全分析集 158 例受试者，受试者中存在颅内可测量病灶的受试者共 44 例，IRC 评估最佳客观缓解无达到 CR 的受试者，达到 PR 的受试者 24 例（54.5%），其 IC-ORR 为 24 例（54.5%, 95% CI: 38.85, 69.61），其 IC-DCR 为 37 例（84.1%, 95% CI: 69.93, 93.36），中位 IC-DOR 为 9.76 个月（95% CI: 8.28, -），中位 IC-TTR 均为 1.41 个月（95% CI: 1.35, 1.41），中位 IC-PFS 为 9.66 个月（95% CI: 6.83, -）。受试者 IC-BOR、IC-ORR 和 IC-DCR 分析详见表 15，颅内肿瘤直径之和相对基线变化的瀑布图见图 16，IC-PFS 的 Kaplan-Meier 曲线见图 17。

表 15 颅内 BOR、ORR 和 DCR 分析（IRC 评估结果）		全分析集
		总体
		(N=158)
有颅内可测量靶病灶的受试者		44
BOR, n (%)		
CR		0
PR		24 (54.5)
SD		13 (29.5)
PD		7 (15.9)
NE		0
IC-ORR, n (%)		24 (54.5)
95% CI		38.85, 69.61
IC-DCR, n (%)		37 (84.1)
95% CI		69.93, 93.36

10 上述结果表明，化合物 A 在二代 ALK-TKI 治疗失败并存在颅内靶病灶的患者中疗效良好，达到肿瘤缓解的时间较短，并能够较好的控制颅内疾病进展。

c) “有效性子组”受试者的 ORR

15 基于 FAS，各亚组下 IRC 评估的受试者 ORR 情况见图 18。数据显示，在以下亚组内：年龄 < 或 ≥ 65 岁（ORR: 43.0% vs. 40.0%）、男性或女性（ORR: 41.9% vs. 42.9%）、有或无吸烟史（ORR: 38.6% vs. 39.4%），上述亚组受试者的 ORR 基本无差异；而基线 ECOG PS 评分为 0 分受试者的 ORR 略高于基线 ECOG PS 评分为 1-2 分的 ORR（50.0% vs. 40.8%），基线存在脑转移受试者 ORR 略高于基线不存在脑转移的 ORR（45.3% vs. 38.9%），既往未接受过化疗的受试者的 ORR 略高于既往接受过化疗的 ORR 20（45.4% vs. 37.7%）。在存在 G1202R 突变的受试者中的 ORR 为 62.5%（95% CI: 24.5%, 91.5%）。

亚组分析结果显示，化合物 A 在基线 ECOG PS 评分为 0 分、基线存在脑转移和既

往未接受过化疗的受试者中的疗效更好；在存在 G1202R 突变的受试者中的疗效显著，ORR 可达到 62.5%。

③ 安全性分析

5 化合物 A 的常见 TRAEs 为高胆固醇血症、高甘油三酯血症、体重增加、贫血和外周水肿等，多数受试者的 TRAEs 等级为 1-2 级，且导致剂量减少、暂时停药或永久停药的 TRAEs 发生率较低；对于 TRAEs 等级为 3 级及以上的受试者，大多数可通过暂停给药、减少剂量或对症治疗等措施而恢复；不良事件分类与同类药物相似，安全性风险可控，总体安全性良好。

10

实施例 6 一项比较化合物 A 与克唑替尼在治疗 ALK 阳性晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者中的有效性和安全性的多中心、随机对照、开放的 III 期研究

本试验为一项多中心、随机、开放、阳性对照的 III 期临床试验，主要评价化合物 A 与克唑替尼相比治疗晚期或转移性 ALK 阳性 NSCLC 患者的临床疗效和安全性。主要目的是以独立的影像评审委员会（IRC）评估的无进展生存期（PFS）为终点比较化合物 A 片与克唑替尼胶囊治疗 ALK 阳性晚期或转移性 NSCLC 患者的临床疗效。次要目的是以其他疗效终点评价化合物 A 片与克唑替尼胶囊治疗 ALK 阳性晚期或转移性 NSCLC 患者的临床疗效；比较化合物 A 片与克唑替尼胶囊治疗 ALK 阳性晚期或转移性 NSCLC 患者的安全性。

20 本研究分为四个阶段，即筛选期、治疗期、安全性随访期以及生存随访期。

筛选期

受试者签署知情同意后进入筛选期，筛选期为第-28 天至第-1 天，所有受试者需要在入组前完成筛选期相关检查或观察等，以确定疾病状态、治疗史等，相关检查包括生命体征、体格检查、实验室检查、妊娠检查、ECOG 评分、肿瘤影像学评价、心电图、超声心动图等，其中筛选期内的血常规、血生化、凝血功能、尿常规、12 导联心电图、妊娠检查需要在试验药物首次给药前 1 周内完成。

治疗期

符合筛选要求的受试者经过随机分组分为试验组（化合物 A）和对照组（克唑替尼），试验组：对照组=2：1，本研究采用分层随机，以基线时是否存在中枢神经系统转移和既往针对晚期 NSCLC 是否使用过化疗为因素进行分层。试验组的所有受试者接受化合物 A 用药方案的长期治疗，空腹状态下口服，60mg/次，每天一次（QD）服药，

28 天为一个服药周期。对照组的受试者服用阳性对照药克唑替尼，250mg/次，每天两次（BID），28 天为一个服药周期。所有受试者按照随机组别进行服药治疗，直到出现 IRC 评判的疾病进展或不可耐受毒性或死亡或知情同意撤回或本研究结束，以先发生者为准。

治疗期内（从 C1D1 开始）所有受试者每 8 周/12 周（C1~C17 每 8 周一次，C17 之后每 12 周一次）接受影像学检查及抗肿瘤疗效评估。治疗期内所有受试者每 4/8/12 周（C1~C3 每 4 周一次，C4~C17 每 8 周一次，C17 之后每 12 周一次）接受实验室检查、生命体征和体格检查等评估治疗安全性；用药期间，研究者可根据受试者的临床症状或状态增加受试者安全性评估检查。由研究者根据实体瘤疗效评价标准（RECIST v1.1）进行疾病情况判断，根据 CTCAE v5.0 对 AE 进行评估和记录。所有试验组受试者中进行化合物 A 的群体 PK 研究及暴露-效应关系研究，以探索化合物 A 在 ALK 阳性 NSCLC 受试者中的群体药代动力学特征和潜在的影响因素。

对于经过 IRC 评估为疾病进展的克唑替尼组受试者，终止使用克唑替尼后（终止克唑替尼治疗后若接受其他抗肿瘤治疗的受试者，则不允许交叉）经研究者评估和受试者同意后，允许交叉到化合物 A 组用药治疗并进行临床疗效和安全性随访。化合物 A 组不允许交叉到克唑替尼组。对于交叉到化合物 A 用药的受试者，以 IRC 评估为疾病进展的影像评估结果作为交叉治疗期的基线。开始服用化合物 A 片后，每 8 周/12 周（C1~C17 每 8 周一次，C17 之后每 12 周一次）接受影像学检查及抗肿瘤疗效评估，每 4/8/12 周（C1~C3 每 4 周一次，C4~C17 每 8 周一次，C17 之后每 12 周一次）接受实验室检查、生命体征和体格检查等评估治疗安全性；研究者可根据受试者的临床症状或状态增加受试者安全性评估检查，直到疾病进展或不可耐受毒性或死亡或知情同意撤回或本研究结束，以先发生者为准。

本研究设置 IRC，IRC 对随机阶段所有的肿瘤影像学资料进行评估，以确定客观缓解和肿瘤进展。在研究者判定受试者疾病进展后，IRC 对受试者的肿瘤影像学检查资料进行确认，如果研究者判断疾病进展，IRC 判断未达到疾病进展，受试者继续接受研究治疗，研究者按照方案继续对受试者进行肿瘤评估（当有临床指征时，可增加计划外的肿瘤评估），直到 IRC 评判受试者疾病进展。IRC 的评估结果将用于有效性指标的分析，基于 IRC 的评估结果也用于指导对受试者的治疗决策。

受试者治疗直至受试者出现符合终止治疗/退出标准后，受试者终止研究治疗。终止研究治疗 7 天内受试者需要完成末次治疗访视，完成终止用药访视后进入安全性随访期。如 IRC 评估受试者疾病进展后，研究者根据受试者的状况评估受试者持续服用试验药物将获益，经和申办方讨论后，受试者可继续进行试验治疗。继续用药期间按之前访

视周期随访。用药期间若受试者发生任何不良事件或使用任何合并用药或治疗手段，需及时向研究者报告，必要时可来院进行必要的检查或治疗，研究者根据受试者的疾病状态进行随访。

安全随访期

- 5 受试者符合终止治疗/退出标准并停药后，以最后一次研究给药为时间起点，将进入为期 4 周 $\pm$ 7 天的安全性随访期；如安全随访期内使用其他抗肿瘤治疗则需要在开始其他抗肿瘤之前完成安全性随访访视检查。对于尚未解决的不良事件或实验室检查异常，随访直到事件解决、恢复到基线状态、状态稳定、得到合理解释、失访或死亡。

生存随访期

- 10 受试者因为疾病进展而退出治疗，以最后一次研究给药为时间起点，每 12 周（ $\pm$ 14 天）进行生存期随访（电话随访），收集后续所有抗肿瘤治疗和受试者生存情况，直至试验结束或获得生存期或拒绝随访，以先发生者为准。

- 除非受试者因为疾病进展或死亡而停药，否则长期随访期内受试者需按照原计划时间每 12 周一次（ $\pm$ 14 天）（从首次给药开始计算）来院进行一次肿瘤影像学检查以及
15 根据 RECIST v1.1 进行疗效评估检查，直到疾病进展或死亡或拒绝来院随访或试验结束。
符合以下所有标准的患者可考虑入组：

- 1) 同意遵循试验治疗方案和访视计划，自愿入组，并书面签署知情同意书；
- 2) 在签署知情同意书当天年龄 $\geq$ 18 周岁，性别不限；
- 3) 经组织学或细胞学明确诊断为 IIIB-IV 期 ALK 阳性且无法根治治疗（手术、放
20 疗）的 NSCLC 患者（国际肺癌研究协会第八版肺癌分期）；
- 4) 筛选时可接受患者在当地的既往检查结果（经国家批准的 Ventana D5F3 免疫组化、FISH 或 PCR，二代高通量测序（NGS））；如没有既往检测报告，需提供组织标本在随机化前进行 ALK 基因的中心确认；
- 5) 既往未接受过 ALK 抑制剂治疗；最多接受过一线化疗方案后进展或不耐受；
- 25 6) 筛选时无症状脑转移的患者可入选，脑转移灶未经治疗，不需要使用皮质类固醇激素；若患者因 CNS 转移而出现神经症状或体征，则需要患者在首次给药前至少 14 天完成全脑放射治疗或伽马刀治疗，并达到症状稳定（基线时使用固定剂量或剂量递减的皮质类固醇）；
- 7) 根据 RECIST 1.1 版标准，至少有一个可测量（非淋巴结最长径 $\geq$ 10 mm，淋巴
30 结最短径 $\geq$ 15 mm）的靶病灶，既往经放疗的病灶不能作为靶病灶，除非该病灶明显进展；

- 8) 东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态 (PS) 评分 0~2 分;
- 9) 足够的骨髓、肝、肾、凝血及胰腺功能:
- 骨髓[筛选检查前 2 周内未输血或未使用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 等细胞因子类药物纠正治疗]:
- 5 中性粒细胞绝对计数 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$;
- 血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$;
- 血红蛋白 $\geq 90 g/L$;
- 肝功能:
- 血清总胆红素 ≤ 1.5 倍正常值上限 (ULN);
- 10 无肝转移时, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 或碱性磷酸酶 (ALP) ≤ 2.5 倍 ULN; 有肝转移时 ALT、AST 或 ALP ≤ 5 倍 ULN;
- 肾功能: 血清肌酐 ≤ 1.5 倍 ULN;
- 凝血功能: 国际标准化比率 (INR) $\leq 1.5 \times ULN$, 活化部分凝血活酶时间 (APTT) $\leq 1.5 \times ULN$;
- 15 胰腺功能:
- 血清总淀粉酶 ≤ 1.5 倍 ULN;
- 血清脂肪酶 ≤ 1.5 倍 ULN;
- 10) 预期生存期 ≥ 3 个月;
- 11) 具有生育能力的男性和育龄期女性愿意从签署知情同意书开始至试验药物末次
- 20 给药后 6 个月内采取有效避孕措施; 育龄期女性包括绝经前女性和绝经后 1 年内的女性。育龄期女性在首次试验药物给药前 ≤ 7 天内的血妊娠检测结果必须为阴性。
- 符合以下任何一条标准的患者不可入组:
- 1) 已知对化合物 A 和克唑替尼胶囊的任一活性成分或辅料过敏者, 或有明确的特异性变态反应病史 (哮喘、风湿、湿疹性皮炎)、曾发生过其它严重的过敏反应;
- 25 2) 除肺癌外, 在过去 5 年内曾患有其他恶性肿瘤 (经治愈性治疗的皮肤基底细胞癌、宫颈原位癌, 或其他能够治愈且对目前的 NSCLC 的 PFS 和 OS 没有影响的癌症除外);
- 3) 首次给药前 14 天内接受过放射治疗;
- 4) 首次给药前 4 周内接受过其他系统性抗肿瘤药物治疗, 或仍处于药物的 5 个半衰
- 30 期内。在首次给药前 14 天内接受过用于抗肿瘤治疗的中草药或中成药治疗;
- 5) 首次给药前 4 周内接受过大型手术治疗;

- 6) 脊髓压迫（因肿瘤导致），除非受试者通过治疗达到良好的疼痛控制，且首次给药前4周内神经系统功能完全恢复；
- 7) 胃肠道功能异常，包括不能服用口服药物、需要静脉内营养、既往手术操作（包括全胃切除或胃束带手术）而影响吸收、活动性炎症性胃肠道疾病、慢性腹泻、症状性憩室病、过去6个月内需要治疗的活动性消化性溃疡或吸收不良综合征等；
- 8) 存在活动性肺炎或具有临床意义的间质性肺病史，或有需干预治疗的放射性或药物性肺部疾病者，放疗后3个月且无临床症状的放射性肺炎患者可以入组；
- 9) 心功能不全者，包括但不限于左心室射血分数（LVEF）<50%者、充血性心力衰竭病史或有需要治疗的室性心律失常病史者、低钾血症、遗传性长QT综合症、筛选前6个月内有心肌梗塞或不稳定性心绞痛等病史者；美国纽约心脏病协会心力衰竭分级≥2级者；
- 10) 心电图（ECG）检查中QTc异常且有临床意义（静息状态下，ECG检查QTc>450 msec[男]或QTc>470 msec[女]）或需合并使用任何已知可以延长QT间期并导致尖端扭转型室性心动过速的药物；
- 15 11) 经药物治疗后控制不佳的高血压（收缩压≥160 mmHg或舒张压≥100 mmHg）；
- 12) 未控制的高血糖、急性发作的胆石症，具有急性胰腺炎易感特征者；
- 13) 根据研究者判断，存在严重或不能控制的全身性疾病（如不稳定或不能代偿的呼吸、心脏、肝或肾脏疾病）且预计无法耐受试验药物治疗者；
- 14) 既往外科手术和既往抗肿瘤治疗相关的毒性反应未恢复且经研究者评估影响受
- 20 试者的安全性；
- 15) 有临床意义的活动性细菌、真菌或病毒感染，包括乙肝表面抗原阳性且HBV DNA≥2000 IU/ml者（仅在乙肝表面抗原阳性患者中进行），或丙型肝炎（丙肝抗体阳性但HCV RNA聚合酶链式反应（PCR）检测<ULN可入选）、人类免疫缺陷病毒抗体检查结果呈阳性者，或存在任何不受控制的感染者；
- 25 16) 试验药物首次给药前两周内服用过CYP3A4的强诱导剂或抑制剂，或治疗窗较窄的CYP3A4底物；
- 17) 妊娠期或哺乳期女性受试者；
- 18) 不愿或不能在本试验的整个治疗期间及试验药物末次给药后6个月内采用可接受的方法进行避孕的育龄妇女（育龄妇女包括：任何有过月经初潮，以及未成功接受过
- 30 人工绝育手术[子宫切除术、双侧输卵管结扎、或双侧卵巢切除术]或未绝经）；如果伴侣为育龄妇女，不愿或不能采取有效避孕措施的有生育能力的男性患者；

19)正在参加其他临床研究或首次用药时间距离接受其他研究药物结束时间少于4周或该研究药物的5个半衰期的受试者,以较短者为准;

20)患有任何一种精神疾病或认知障碍,可能会限制其对知情同意书的理解、执行;

21)研究者认为不适合参与本研究的其他情况。

5 终止治疗标准

发生以下任一情况,研究者可使该受试者终止治疗:

受试者主动要求停止治疗;

研究者出于安全性考虑(如受试者发生不可耐受的不良事件)认为受试者应终止试验药物治疗;

10 受试者妊娠;

死亡;

受试者出现严重方案违背,且研究者认为该方案违背严重影响本试验的主要终点评价;

研究者如果评估受试者出现疾病进展,需要 IRC 对疾病进展进行快速审查。如

15 IRC 评估受试者疾病进展则受试者终止治疗,如 IRC 评估受试者非疾病进展则申办方和研究者需讨论后达成共识,应从受试者的风险获益的角度评估受试者是否继续接受研究治疗。

退出研究标准:

可能由以下原因导致受试者退出研究:

- 20
1. 受试者死亡;
 2. 受试者要求退出研究;
 3. 受试者失访;
 4. 申办者终止研究;

受试者可以根据自己的意愿,在研究的任何阶段退出研究。

25 应当明确区分受试者永久停用研究药物(即终止治疗)与退出研究。受试者永久停用研究药物后仍应继续留在研究中完成安全性访视和生存随访。而对于退出研究的受试者,则鼓励其在决定退出后7日内参考EOT访视完成相应检查和生存随访,见试验流程图。受试者退出研究应记录在 eCRF 的相应页面上以及受试者的医疗记录中,并记录退出的原因。

30 退出研究标准:

可能由以下原因导致受试者退出研究:

1. 受试者死亡;
2. 受试者要求退出研究;
3. 受试者失访;
4. 申办者终止研究;

5 受试者可以根据自己的意愿, 在研究的任何阶段退出研究。

应当明确区分受试者永久停用研究药物(即终止治疗)与退出研究。受试者永久停用研究药物后仍应继续留在研究中完成安全性访视和生存随访。而对于退出研究的受试者, 则鼓励其在决定退出后 7 日内参考 EOT 访视完成相应检查和生存随访, 见试验流程图。受试者退出研究应记录在 eCRF 的相应页面上以及受试者的医疗记录中, 并记录退出的原因。

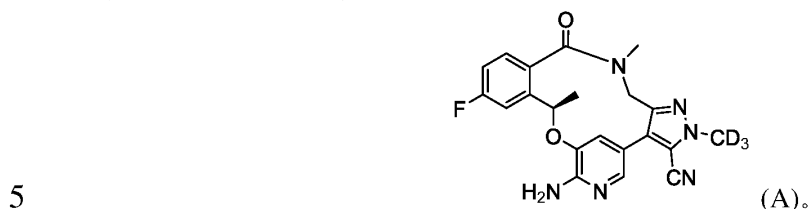
10

以上内容为结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明, 不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明构思的前提下, 还可以做出若干简单推演或替换, 都应当视为属于本发明的保护范围。

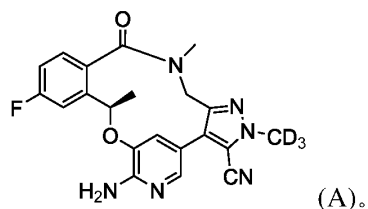
15

权 利 要 求

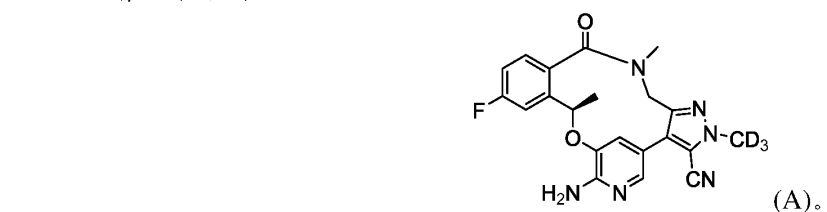
1. 化合物 A 或其药学上可接受的盐在制备用于治疗非小细胞肺癌的药物中的用途，其中所述化合物 A 具有如下结构：



2. 一种在患者中治疗非小细胞肺癌的方法，其包括向所述患者给药治疗有效量的化合物 A 或其药学上可接受的盐，其中所述化合物 A 具有如下结构：



3. 化合物 A 或其药学上可接受的盐，其用于治疗非小细胞肺癌，其中所述化合物 A 具有如下结构：



4. 根据权利要求 1 的用途或权利要求 2 的方法或权利要求 3 的化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌为 ALK 阳性非小细胞肺癌；优选地，其中所述非小细胞肺癌为晚期 ALK 阳性非小细胞肺癌；优选地，其中所述 ALK 为 ALK L1196M 或 ALK G1202R 突变；优选地，其中所述非小细胞肺癌为 TP53 阳性(包括突变和野生型)的 ALK 阳性非小细胞肺癌；优选地，所述非小细胞肺癌为 TP53 突变的 ALK 阳性非小细胞肺癌。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌为腺癌。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌为转移性非小细胞肺癌；优选地，其中所述非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌(例如颅内转移的非小细胞肺癌)。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺

癌未经治疗。

8. 根据权利要求 1-6 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌经另一种疗法治疗后疾病进展；

5 优选地，其中所述另一种疗法选自放射疗法、药物治疗或手术疗法；优选地，其中所述药物治疗为化疗、靶向治疗或免疫治疗；

优选地，其中所述药物治疗为化疗；

优选地，其中所述药物治疗为靶向治疗；

10 优选地，其中所述药物治疗的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鸦胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种或多种。

15 9. 根据权利要求 8 的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌经 ALK 抑制剂治疗后疾病进展。

10. 根据权利要求 9 的用途、方法或化合物的用途，其中所述 ALK 抑制剂为一代或二代 ALK 抑制剂；优选地，所述 ALK 抑制剂选自克唑替尼、阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。

20 11. 根据权利要求 1-10 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌为临床 III 期或 IV 期。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者接受过一线或一线以上治疗；优选地，其中所述患者接受过二线或二线以上治疗；优选地，所述患者接受过一线、二线、三线、四线或五线治疗。

25 13. 根据权利要求 12 的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者接受一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受；优选地，其中所述患者接受一线或二线治疗后疾病进展或不耐受。

14. 根据权利要求 12 或 13 的用途、方法或化合物的用途，其中所述一线或一线以上治疗选自放射疗法、药物治疗或手术疗法；

优选地，其中所述药物治疗为化疗、靶向治疗或免疫治疗；

30 优选地，其中所述药物治疗的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鸦胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加

氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种或多种。

5 15. 根据权利要求 14 的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者先前接受过化疗；优选地，其中所述化疗药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鸦胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠或吡哆醇，优选卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、多西他赛、血管内皮抑制素、斑蝥酸钠或吡哆醇。

10 16. 根据权利要求 14 的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者先前接受过靶向治疗；优选地，所述患者先前接受过 ALK 抑制剂治疗；优选地，所述患者先前接受过二代 ALK 抑制剂治疗，例如阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼；优选地，所述患者先前接受过克唑替尼作为唯一的 ALK 抑制剂治疗。

15 17. 根据权利要求 14 的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者先前未接受过 ALK 抑制剂(例如三代 ALK 抑制剂)治疗。

18. 根据权利要求 1-17 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 180 mg/天；

优选地，所述化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天；

20 优选地，所述化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天；

优选地，所述化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天；

优选地，所述化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天；

优选地，所述化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。

25 19. 根据权利要求 1-18 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述化合物 A 经口服给药。

20. 根据权利要求 1-19 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次；

优选地，所述化合物 A 每天口服给药一次。

30 21. 根据权利要求 1-20 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中给药所述化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

22. 根据权利要求 1-21 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者在给药化合物 A 后具有大于大约 40% 的化合物 A 的 CSF/血浆浓度比；优选地，具有大于大约 50% 的化合物 A 的 CSF/血浆浓度比；优选地，具有大于大约 60% 的化合物 A 的 CSF/血浆浓度比。
- 5 23. 根据权利要求 1 的用途或权利要求 2 的方法或权利要求 3 的化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌为 ROS1 阳性非小细胞肺癌；优选地，其中所述非小细胞肺癌为晚期 ROS1 阳性非小细胞肺癌；优选地，其中所述 ROS1 为 ROS1 G2032R 突变。
24. 根据权利要求 1-3 和 23 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌为腺癌。
- 10 25. 根据权利要求 1-3 和 23-24 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌为转移性非小细胞肺癌；优选地，其中所述非小细胞肺癌为 CNS 转移性非小细胞肺癌(例如颅内转移的非小细胞肺癌)。
26. 根据权利要求 1-3 和 23-25 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌未经过治疗。
- 15 27. 根据权利要求 1-3 和 23-26 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌经另一种疗法治疗后疾病进展；
- 优选地，其中所述另一种疗法选自放射疗法、药物疗法或手术疗法；优选地，其中所述药物疗法为化疗、靶向治疗或免疫治疗；
- 优选地，其中所述药物疗法为化疗；
- 20 优选地，其中所述药物疗法为靶向治疗；
- 优选地，其中所述药物疗法的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鹅胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗
- 25 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种或多种。
28. 根据权利要求 27 的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌经 ROS1 抑制剂治疗后疾病进展。
29. 根据权利要求 28 的用途、方法或化合物的用途，其中所述 ROS1 抑制剂为一代
- 30 ROS1 抑制剂；优选地，所述 ROS1 抑制剂选自克唑替尼、阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼。

30. 根据权利要求 1-3 和 23-29 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述非小细胞肺癌为临床 III 期或 IV 期，优选临床 IV 期。

31. 根据权利要求 1-3 和 23-30 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者接受过一线或一线以上治疗；优选地，其中所述患者接受过二线治疗。

5 32. 根据权利要求 31 的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者接受一线或一线以上治疗后疾病进展或不耐受；优选地，其中所述患者接受二线治疗后疾病进展或不耐受。

33. 根据权利要求 31 或 32 的用途、方法或化合物的用途，其中所述一线或一线以上治疗选自放射疗法、药物治疗或手术疗法；

10 优选地，其中所述药物治疗为化疗、靶向治疗或免疫治疗；

优选地，其中所述药物治疗的药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鸦胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠、吡哆醇、克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、安罗替尼、吉非替尼、康特替尼、ALK 抑制剂、APG2499、贝伐珠单抗、信迪利单抗、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体或抗 CTLA-4 抗体中的一种或多种。

34. 根据权利要求 33 的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者先前接受过化疗；优选地，其中所述化疗药物选自卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、血管内皮抑制素、鸦胆子、吉美嘧啶、奥替拉西、替加氟、斑蝥酸钠或吡哆醇，优选卡铂、顺铂、奈达铂、洛铂、培美曲塞、多西他赛、血管内皮抑制素、斑蝥酸钠或吡哆醇。

35. 根据权利要求 33 的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者先前接受过靶向治疗；优选地，所述患者先前接受过 ROS1 抑制剂治疗，例如阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼；优选地，所述患者先前接受过克唑替尼作为唯一的 ROS1 抑制剂治疗。

36. 根据权利要求 33 的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者先前未接受过 ROS1 抑制剂(例如二代 ROS1 抑制剂)治疗。

37. 根据权利要求 1-3 和 23-36 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 180 mg/天；

30 优选地，所述化合物 A 的剂量为约 5 mg/天至约 125 mg/天；

优选地，所述化合物 A 的剂量选自约 5 mg/天、约 10 mg/天、约 20 mg/天、约 40

mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天；

优选地，所述化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天或约 125 mg/天；

优选地，所述化合物 A 的剂量选自约 40 mg/天、约 60 mg/天或约 80 mg/天；

5 优选地，所述化合物 A 的剂量为约 60 mg/天。

38. 根据权利要求 1-3 和 23-37 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述化合物 A 经口服给药。

39. 根据权利要求 1-3 和 23-38 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述化合物 A 每天口服给药一次、每天口服给药两次或每天口服给药三次；

10 优选地，所述化合物 A 每天口服给药一次。

40. 根据权利要求 1-3 和 23-39 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中给药所述化合物 A 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

41. 根据权利要求 1-3 和 23-40 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者在给药化合物 A 后具有大于大约 40% 的化合物 A 的 CSF/血浆浓度比；优选地，具有

15 大于大约 50% 的化合物 A 的 CSF/血浆浓度比；优选地，具有大于大约 60% 的化合物 A 的 CSF/血浆浓度比。

42. 一种在 ALK 阳性或 ROS1 阳性的 CNS 转移性非小细胞肺癌中检测受试者 CNS 液中化合物 A 浓度的方法，包括：

a. 采集脑脊液样本；和

20 b. 测量 CSF 样品中化合物 A 的浓度，从而确定 CNS 液中存在的化合物 A 的浓度。