



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I808055 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：106115473

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 10 日

(51)Int. Cl. : A61K31/44 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/05/11 美國

62/335,044

2016/12/19 美國

62/436,361

(71)申請人：美商滬亞生物國際有限公司 (美國) HUYA BIOSCIENCE INTERNATIONAL, LLC
(US)

美國

(72)發明人：比索內特 里德 P BISSENETTE, REID P. (US)；羅蘭德 艾倫 ROLLAND,
ALAIN (FR)；吉林斯 米蕾耶 GILLINGS, MIREILLE (US)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

WO 2015157162A1

網路文獻 ZHI-QIANG NING ET AL, "Chidamide (CS055/HBI-8000): a new histone deacetylase inhibitor of the benzamide class with antitumor activity and the ability to enhance immune cell-mediated tumor cell cytotoxicity" Cancer Chemother Pharmacol (2012) 69:901-909

網路文獻 David M Woods ET AL, "Abstract 257: Class I HDAC inhibition upregulates PD-1 ligands in melanoma and increases the efficacy of PD-1 blockade", Proceedings: AACR (2015) 106th Annual Meeting

網路文獻 Anonymous, "Study of HBI-8000 With Nivolumab in Melanoma, Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer - NCT02718066", ClinicalTrials.gov, Internet, (20160324) pages 1- 9

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：11 共 115 頁

(54)名稱

HDAC 抑制劑與 PD-1 抑制劑之組合治療

(57)摘要

本文提供包括 HDACi 及 PD-1 抑制劑之組合，其適合用於治療癌症，包括減少及/或預防癌症轉移。該組合亦適合用於治療先前已用 PD-L1 抑制劑治療過之癌症。

Provided herein are combinations that include an HDACi and a PD-1 inhibitor that are useful for treating cancer, including reducing and/or preventing cancer metastasis. The combination is also useful for treating cancer that has been previously treated with a PD-L1 inhibitor.



I808055

【發明摘要】

IPC分類:

【中文發明名稱】

HDAC抑制劑與PD-1抑制劑之組合治療

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPIES OF HDAC INHIBITORS AND PD-1 INHIBITORS

【中文】

本文提供包括HDACi及PD-1抑制劑之組合，其適合用於治療癌症，包括減少及/或預防癌症轉移。該組合亦適合用於治療先前已用PD-L1抑制劑治療過之癌症。

【英文】

Provided herein are combinations that include an HDACi and a PD-1 inhibitor that are useful for treating cancer, including reducing and/or preventing cancer metastasis. The combination is also useful for treating cancer that has been previously treated with a PD-L1 inhibitor.

【指定代表圖】

(無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】HDAC 抑制劑與 PD-1 抑制劑之組合治療

【英文發明名稱】COMBINATION THERAPIES OF HDAC INHIBITORS
AND PD-1 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】本發明主張 2016 年 5 月 11 日申請之美國臨時申請案第 62/355,044 號及 2016 年 12 月 19 日申請之美國臨時申請案第 62/436,361 號的優先權，該等臨時申請案特此以全文併入，包括全部表格、圖及申請專利範圍。

【0002】本發明係關於 HDACi 與 PD-1 抑制劑之組合及此類組合在癌症治療中之用途。

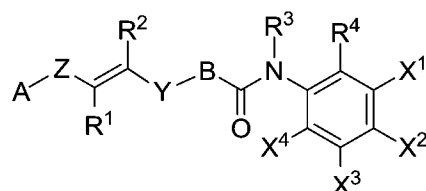
【先前技術】

【0003】癌症為在世界範圍內之發病率及死亡率的主要原因。雖然多年來許多不同癌症類型之照護標準已有極大改良，但現行照護標準仍未能滿足對有效治療改良癌症治療的需要。靶向細胞毒性 T-淋巴細胞相關蛋白 4 (CTLA-4)及程式化細胞死亡受體-1 (PD-1)及其配位體 PD-L1 之免疫腫瘤學藥劑的臨床使用相對於照護標準已在許多癌症類型之治療中產生改良。雖然此等檢查點抑制劑已在此類確定的癌症中產生改良之臨床反應，但僅在約 10-45%之患者中發生持久之臨床反應。此外，大量腫瘤具抗性或變為難治性。諸如組蛋白去乙酰酶抑制劑(HDACi)之表觀遺傳修飾劑已在一些血液性惡性腫瘤之治療中取得成功，但儘管臨床前資料展示針對實體腫瘤之活性，但此結果尚未作為單一治療轉化至臨床。因此，此項技術中對新的治療存在需要，包括例如用於治療癌症之組合治療。本文提供對此項技術中之此等及其他問題的解決方案。

【發明內容】

【0004】本文尤其提供包括 HDAC 抑制劑(HDACi)及 PD-1 抑制劑之組合。該等組合包括式 I 化合物及 PD-1 抑制劑。在某些情況下，PD-1 抑制劑為 PD-1 抗體。

【0005】第一態樣中為包括治療有效量之 PD-1 抑制劑及治療有效量之式 I 化合物的組合：



I。

A 為苯基或雜環基，其視情況經 1 至 4 個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-COOH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄胺基烷基、C₁-C₄烷基胺基、C₂-C₄醯基、C₂-C₄醯基胺基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄全氟烷基、C₁-C₄全氟烷氧基、C₁-C₄烷氧基羰基、苯基及雜環基。

B 為苯基，其視情況經 1 至 3 個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-COOH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄胺基烷基、C₁-C₄烷基胺基、C₂-C₄醯基、C₂-C₄醯基胺基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄全氟烷基、C₁-C₄全氟烷氧基、C₁-C₄烷氧基羰基及苯基。

Y 為包含-CO-之部分，其為直鏈的且其中環 B 之形心(W1)、環 A 之形心(W2)及部分 Y 中作為氫鍵受體之氧原子(W3)之間的距離分別為：W1-W2 = 約 6.0 Å，W1-W3 = 約 3.0 Å 至約 6.0 Å，及 W2-W3 = 約 4.0 Å 至約 8.0 Å。

Z 為一鍵或 C₁-C₄伸烷基、-O-、-S-、-NH-、-CO-、-CS-、-SO-或-SO₂-。R¹及 R²獨立地為氫或 C₁-C₄烷基。R³為氫或 C₁-C₄烷基。R⁴為氫或-NH₂。X¹、X²、X³或 X⁴中之一者為鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-COOH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄胺基烷基、C₁-C₄烷基胺基、C₂-C₄醯基、C₂-C₄醯基胺基、C₁-C₄烷硫

基、C₁-C₄全氟烷基、C₁-C₄全氟烷氧基或C₁-C₄烷氧基羰基，其視情況經鹵素或C₁-C₄烷基取代，而X¹、X²、X³或X⁴中之其他獨立地為氫，然而，前提條件為當R⁴為氫時，X¹、X²、X³或X⁴中之一者為-NH₂、胺基烷基或烷基胺基。

【0006】 在一個實施例中，式I化合物為N-(2-胺基-4-氟苯基)-4-[[[(2E)-1-側氧基-3-(3-吡啶基)-2-丙烯-1-基]胺基]甲基]苯甲醯胺，在本文中稱為HBI-8000或西達本胺(chidamide)。

【0007】 在另一實施例中，PD-1抑制劑為小分子化合物、核酸、肽、蛋白質、抗體、肽體(peptibody)、雙功能抗體(diabody)、微型抗體(minibody)、單鏈可變片段(ScFv)或其片段或變異體。

【0008】 在其他實施例中，PD-1抑制劑為抗體。

【0009】 在其他實施例中，PD-1抗體選自納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、皮地利珠單抗(pidilizumab)、REGN2810（亦稱為SAR-439684）、PDR001、SHR-1210或MEDI0680。

【0010】 另一態樣中為一種醫藥組合物，其包括本文所描述之組合及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0011】 另一態樣中為一種套組，其包括如本文所描述之組合或醫藥組合物。

【0012】 另一態樣中為一種藉由向有需要之患者投與治療有效量之本文所描述之組合或醫藥組合物來治療癌症的方法。

【0013】 在一個實施例中，該等方法中所包括之組合包括式I化合物及PD-1抗體。PD-1抗體可為納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810（亦稱為SAR-439684）、PDR001、SHR-1210或MEDI0680。

【0014】 另一態樣中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合或醫藥組合物來降低有需要之患者中的髓源性抑制細胞(MDSC)之含量的方法。

【0015】 另一態樣中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合或醫藥組合物來降低有需要之患者中的調控 T 細胞(Treg 細胞)之含量的方法。

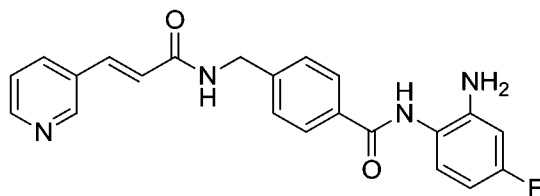
【0016】 另一態樣中為一種藉由投與治療有效量之本文所描述之組合或醫藥組合物而在活體內增強癌症患者中之自然殺傷(NK)細胞活性或細胞毒性 T 細胞活性的方法。

【0017】 另一態樣中為一種藉由投與治療有效量之本文所描述之組合或醫藥組合物來增強癌症患者中之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性的方法。

【0018】 另一態樣中為使用向需要治療以及先前已用 PD-L1 抑制劑治療過癌症之個體投與的治療有效量之組蛋白去乙醯酶抑制劑(HDAC 抑制劑)與 PD-1 抑制劑之組合來治療諸如癌症之疾病、病症或緩解或消除疾病及病症之症狀的方法。

【0019】 在其他態樣中，本文所揭示之方法減少或預防個體中原發性腫瘤之轉移。

【0020】 本文所描述之方法包括投與治療有效量之組蛋白去乙醯酶抑制劑與 PD-1 抑制劑之組合。在此實施例之一態樣中，組蛋白去乙醯酶抑制劑為一或多種式 I 化合物。在此實施例之一些態樣中，式 I 化合物具有以下結構：



【0021】 在另一態樣中，式 I 化合物為 N-(2-胺基-4-氟苯基)-4-[[[(2E)-1-側氧基-3-(3-吡啶基)-2-丙烯-1-基]胺基]甲基]苯甲醯胺。在一些態樣中，以大於約 5 mg 或在約 5 至 50 mg 範圍內之量投與式 I 化合物。

【0022】 在一些態樣中，PD1 抑制劑為小分子化合物、核酸、肽、蛋白質、抗體、肽體、雙功能抗體、微型抗體、單鏈可變片段(ScFv)或其片段或變異體。在一些態樣中，PD-1 抑制劑為 AMP-24 或抗體，諸如單株抗體，包括人類抗體或人類化抗體，諸如納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在一些態樣中，以約 1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg 或 5 mg/kg 之量投與 PD-1 抗體。

【0023】 在一些態樣中，所治療之癌症為以下中之一或多者：前列腺癌、皮膚癌、卵巢癌；包括心臟、胎盤、骨骼肌及肺臟在內之非淋巴實質器官之癌症；乳癌；頭部及頸部之癌症，包括諸如套細胞淋巴瘤、非霍奇金 B 細胞淋巴瘤、PTCL 之各種淋巴瘤、腺瘤、鱗狀細胞癌瘤、喉癌瘤、唾液腺癌瘤、胸腺瘤及胸腺癌瘤；白血病；視網膜癌；食管癌；多發性骨髓瘤；黑素瘤；結腸直腸癌；肺癌；子宮頸癌；子宮內膜癌瘤；膽囊癌症；肝癌；甲狀腺濾泡癌；胃癌；非小細胞肺臟癌瘤；神經膠質瘤；尿路上皮癌；膀胱癌；前列腺癌；腎臟細胞癌；浸潤性導管癌瘤；及多形性膠質母細胞瘤。

【0024】 其他態樣中為使用 HDAC 抑制劑與 PD-1 抑制劑之組合來減少或預防轉移的方法，其中該組合係在治療原發性腫瘤之前、同時、隨後投與，或之前、同時及隨後之組合。原發性腫瘤之治療可包括以下中之一或多者：輻射、手術、化學療法、免疫療法、靶向療法、激素療法、幹細胞移植、冷凍療法、雷射療法及精準醫學。原發性腫瘤可包括但不限於乳癌、肺癌、膀胱癌、皮膚癌、腸癌、結腸癌、腎癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腦癌、胃癌、甲狀腺癌、頭部及頸部癌症、胃食管道癌、結締組織或其他非上皮組織癌症、淋巴細胞癌或子宮癌。在一些實施例中，原發性腫瘤為乳癌，該乳癌為晚期轉移性乳癌，該晚期轉移性乳癌可為三陰性乳癌。在一

些態樣中，在使用該組合治療之前單獨使用 HDACi 對腫瘤進行初免持續一段時間。初免期可為 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、一週、大於一週、兩週、大於兩週、三週或大於三週。在初免之一些態樣中，在使用該組合之治療開始之前每兩週或每三週投與 HDACi 持續一段時間。

【0025】 在另一態樣中，本文中之揭示內容包括套組，該等套組(i)用於減少原發性腫瘤之轉移；(ii)預防或延遲癌症復發；(iii)延長無疾病或無腫瘤存活時間；(iv)增加總存活時間；(v)降低治療頻率；(vi)緩解癌症之一或多種症狀及(vii)減少腫瘤負荷。套組包括 HDACi 及 PD-1 抑制劑。在套組之一些態樣中，HDACi 及 PD-1 抑制劑包含單獨調配物。在一些態樣中，PD-1 抑制劑及 HDACi 處於不同容器中。套組可包括使用說明及/或用於投與之試劑及醫學裝置。

【0026】 在另一態樣中，本文中之揭示內容提供使用 HDACi 與 PD-1 抑制劑之組合來治療具有原發性癌症之個體的方法，藉此該治療產生以下中之一或多者：(i)減少或減慢腫瘤轉移；(ii)預防或延遲癌症復發；(iii)延長無疾病或無腫瘤存活時間；(iv)增加總存活時間；(v)降低治療頻率；(vi)緩解癌症之一或多種症狀或上述各項之組合及(vii)減少腫瘤負荷。在此方法之一些實施例中，先前已用 PD-L1 檢查點抑制劑對患者進行治療。

【0027】 在本文所揭示之方法之一些態樣中，減少之轉移為以下中之一或多者之轉移：腎上腺、腦及/或脊髓、骨骼、肺臟、肝臟及/或胸膜、胃腸道、腹膜、肌肉、淋巴結及皮膚。

【0028】 本文所揭示之方法的其他態樣中為減少或預防轉移之方法，其中用該組合治療之個體之原發性腫瘤或繼發性腫瘤為乳癌、肺癌、膀胱癌、皮膚癌、腸癌、結腸癌、腎癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、肝癌、腦癌、胃癌、甲狀腺癌、頭部及頸部癌症、胃食管癌、脊髓癌、淋巴癌、結締

組織或其他非上皮組織癌症及子宮癌。在此方法之一些態樣中，癌症為三陰性乳癌。

【0029】 在該等方法之一些態樣中，該等方法進一步包括用 E-選擇素抑制劑或普樂沙福(plerixafor)或 E-選擇素抑制劑與普樂沙福之組合治療個體。在此方法之一些態樣中，E-選擇素抑制劑及/或普樂沙福係在 HDACi 及 PD-1 組合之前、同時或隨後給予，或之前、同時或隨後之組合。

【0030】 在該等方法之一些態樣中，治療進一步包括用 α v 整合素抑制劑或來自包括埃達珠單抗(etaracizumab)、英妥木單抗(intetumumab)或阿比妥珠單抗(abituzumab)之群的抗體或 α v 整合素抑制劑與來自包括埃達珠單抗、埃達珠單抗、英妥木單抗或阿比妥珠單抗之群的抗體之組合治療個體。在此實施例之其他態樣中，治療進一步包括用基質金屬蛋白酶抑制劑治療個體，其中該基質金屬蛋白酶抑制劑係在 HDACi 及 PD-1 抑制劑之前、同時或隨後給予，或之前、同時或隨後之組合。

【圖式簡單說明】

【0031】 圖 1 以隨時間(天數，x 軸)推移之中值腫瘤體積(mm³，y 軸)的形式說明了本文在實例 1 中所描述之研究中所描述之研究中的所有組的分組腫瘤生長。

【0032】 圖 2 以隨時間(天數，x 軸)推移之中值腫瘤體積(mm³，y 軸)的形式說明了本文在實例 1 中所描述之研究中用化合物(HBI-8000)按 50 mg/kg 處理之小鼠的分組腫瘤生長。

【0033】 圖 3 說明了本文在實例 1 中所描述之研究中所測試之所有組的存活率(卡普蘭-梅爾(Kaplan-Meier))。

【0034】 圖 4 說明了本文在實例 1 中所描述之研究中用化合物(HBI-8000)按 50 mg/kg 處理之小鼠的存活率(卡普蘭-梅爾)。

【0035】 圖 5 以隨時間(天數，x 軸)推移之中值腫瘤體積(mm³，y 軸)的形式說明了本文在實例 2 中所描述之研究中的所有組的分組腫瘤生長。

【0036】 圖 6 說明了本文在實例 2 中所描述之研究中所測試之所有組的存活率(卡普蘭-梅爾)。

【0037】 圖 7 顯示本文中實例 2 中之各動物的個別到達研究終點之時間。

【0038】 圖 8 說明了本文在實例 3 中所描述之研究中的存活率(卡普蘭-梅爾)。

【0039】 圖 9-顯示本文中實例 3 中之各動物的個別到達研究終點之時間。

【0040】 圖 10-顯示本文中實例 4 中所描述之研究的轉移性肺臟病灶之數目。

【0041】 圖 11-顯示所有研究組之中值腫瘤生長曲線。

【實施方式】

【0042】 定義

所有專利、申請案、已公佈申請案及其他公開案係以全文引用之方式併入本文中。除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與一般熟習本發明所屬技術者通常所理解相同之含義。本文所闡述之化學結構及結構式係根據化學技術中已知之標準化學價數規則而構建。若所展示之結構與對該結構給出之名稱之間存在差異，則所展示之結構應被賦予更大權重。在所展示之結構或所展示之結構的一部分中未指示結構或結構之一部分的立體化學的情況下，所展示之結構應被解釋為涵蓋其所有可能的立體異構體。

【0043】 在本發明之實踐中可使用類似或等效於本文所描述之方法、裝置及材料的任何方法、裝置及材料。以下定義係為促進對本文中頻繁使用之某些術語之理解而提供，而不意在限制本發明之範疇。除非另外說明，否

則在關於本文中之術語存在多個定義的情況下，以此部分中之定義為準。
本文中所用之標題僅用於組織目的而決不限制本文所描述之發明。

【0044】術語「PD-1 抑制劑」係指降低、抑制、阻斷、消除或妨礙 PD-1 (例如程式化細胞死亡蛋白 1；PD-1 (CD279)；GI：145559515)之活性或表現的部分(例如化合物、核酸、多肽、抗體)，包括變異體、同種型、人類 PD-1 之物種同源物(例如小鼠)及類似物，其與 PD-1 具有至少一個共同的抗原決定基。PD-1 抑制劑包括分子及巨分子，諸如化合物、核酸、多肽、抗體、肽體、雙功能抗體、微型抗體、單鏈可變片段(ScFv)及其片段或變異體。因此，如本文所用之 PD-1 抑制劑係指拮抗 PD-1 活性或表現的任何部分。PD-1 抑制劑功效可例如藉由其在 50% 下之抑制劑濃度(半最大抑制劑濃度或 IC₅₀)來量測。PD-1 抑制劑包括本文所描述之示例性化合物及組合物。PD-1 抗體係指作為如本文所描述之單株或多株抗體的 PD-1 抑制劑。

【0045】術語「納武單抗」、「派姆單抗」、「皮地利珠單抗」、「AMP-224」、「REGN2810」、「PDR 001」、「SHR-1210」、「SAR-439684」及「MEDI0680」係根據其如此項技術中所理解之一般及普通含義來使用。

【0046】術語「多肽」及「蛋白質」在本文中可互換使用且係指包括至少 2 個或更多個胺基酸之任何分子。

【0047】術語「有效量」係指治療(例如本文所提供之組合或本文所描述之另一活性劑，諸如本文所描述之抗癌劑)足以實現所陳述之目的或以其他方式達成投與其所要得到之效果的量。有效量可足以降低及/或改善給定疾病、病症或病狀及/或與其相關之症狀的進展、發展、復發、嚴重程度及/或持續時間，或可足以降低多肽(例如 PD-1)之活性水準。有效量可為「治療有效量」，其係指足以提供治療益處，諸如降低或改善給定疾病、病症或病狀之加強或進展；降低或改善給定疾病、病症或病狀之復發、發展或發作；及/

或改善或增強另一治療之預防或治療作用的量。治療有效量之本文所描述之組合物可增強另一治療劑之治療功效。

【0048】 術語「療程(regimen)」係指給予一或多種治療(例如本文所描述之組合或另一活性劑，諸如本文所描述之抗癌劑)及確定其投與之時間來治療本文所描述之疾病、病症或病狀的方案。一療程可如此項技術中已知包括主動投藥期及休息期。主動投藥期包括本文所描述之組合及組合物的投與及此類組合及組合物之功效的持續時間。本文所描述之療程的休息期包括其中未主動投與化合物之時間段，且在某些情況下，包括其中此類化合物之功效可能極小的時間段。本文所描述之療程中主動投藥與休息之組合可增加投與本文所描述之組合及組合物之功效及/或持續時間。

【0049】 術語「治療」係指可用於預防、治療、管理及/或改善疾病、病症或病狀或其一或多種症狀之任何方案、方法及/或藥劑。在某些情況下，該術語係指其他活性劑，諸如本文所描述之抗癌劑。術語「治療」可指抗病毒治療、抗細菌治療、抗真菌治療、抗癌治療、生物學治療、支持治療及/或熟習此項技術者(例如醫學專業人員，諸如醫師)已知之適合用於治療、管理、預防或改善疾病、病症或病狀或其一或多種症狀的其他治療。

【0050】 術語「患者」或「個體」係指哺乳動物，諸如人類、牛、大鼠、小鼠、犬、猴、猿、山羊、綿羊、奶牛或鹿。一般而言，如本文所描述之患者為人類。

【0051】 術語「抑制(inhibition/inhibit/inhibiting)」係指多肽之活性或表現的降低或疾病、病症或病狀或其症狀之減輕或改善。如在此所用之抑制可包括部分或完全阻斷刺激、降低、預防或延遲活化，或使蛋白質或酶去活化、脫敏或下調其活性。

【0052】 本文所描述之抗體可為多株或單株抗體且包括異種、異基因或同基因形式及其經修飾型式(例如人類化或嵌合形式)。「抗體」意在指 B 細胞之在多肽之免疫球蛋白類別內之多肽產物，其能夠結合於特定分子抗原且由兩對相同的多肽鏈組成，其中各對具有一條重鏈(約 50-70 kDa)及一條輕鏈(約 25 kDa)且各鏈之各胺基端部分包括具有約 100 至約 130 或更多個胺基酸之可變區且各鏈之各羧基端部分包括恆定區(參見 Borrebaeck (編) (1995) *Antibody Engineering*, 第二版, Oxford University Press. ; Kuby (1997) *Immunology*, 第三版, W.H. Freeman and Company, New York)。可由本文所描述之抗體結合之特定分子抗原包括 PD-1 及其抗原決定基。

【0053】 術語「單株抗體」係指含有一個種類之能夠與抗原之特定抗原決定基發生免疫反應之抗原結合位點的抗體分子群組，而術語「多株抗體」係指含有多個種類之能夠與特定抗原相互作用之抗原結合位點的抗體分子群組。單株抗體典型地對與其發生免疫反應之特定抗原展示單一結合親和力。舉例而言，根據本發明使用之單株抗體可藉由多種技術來製備，包括例如雜交瘤法(例如 Kohler 及 Milstein., *Nature*, 256:495-97 (1975); Hongo 等人, *Hybridoma*, 14 (3): 253-260 (1995), Harlow 等人, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第 2 版 1988); Hammerling 等人, *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981))、重組 DNA 法(參見例如美國專利第 4,816,567 號)、噬菌體展示技術(參見例如 Clackson 等人, *Nature*, 352: 624-628 (1991); Marks 等人, *J Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Sidhu 等人, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee 等人, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 及 Lee 等人, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004)及用於在具有部分或所有人類免疫球蛋白基因座或編碼人類

免疫球蛋白序列之基因的動物中製備人類或人類樣抗體的技術(參見例如 WO 1998/24893 ; WO 1996/34096 ; WO 1996/33735 ; WO 1991/10741 ; Jakobovits 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551 (1993) ; Jakobovits 等人, *Nature* 362: 255-258 (1993) ; Bruggemann 等人, *Year in Immunol.* 7:33 (1993) ; 美國專利第 5,545,807 號 ; 第 5,545,806 號 ; 第 5,569,825 號 ; 第 5,625,126 號 ; 第 5,633,425 號 ; 及第 5,661,016 號 ; Marks 等人, *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992) ; Lon berg 等人, *Nature* 368: 856-859 (1994) ; Morrison, *Nature* 368: 812-813 (1994) ; Fishwild 等人, *Nature Biotechnol.* 14: 845-851 (1996) ; Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14: 826 (1996) ; 及 Lonberg 及 Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995) 。

【0054】 本文中之單株抗體亦包括「嵌合」抗體(免疫球蛋白)，其中重及/或輕鏈之部分與抗體中衍生自特定物種或屬於特定抗體類別或子類之對應序列一致或同源，而鏈之其餘部分與抗體中衍生自另一物種或屬於另一抗體類別或子類之對應序列一致或同源；以及此類抗體之片段，只要其展現出所需生物活性即可(美國專利第 4,816,567 號 ; Morrison 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 第 6851-6855 頁(1984))。「人類化抗體」可視為本文所描述之嵌合抗體之子集。

【0055】 術語「人類」當用於提及抗體或其功能片段(例如「人類化抗體」時指具有人類可變區或其對應於人類生殖系免疫球蛋白序列之部分的抗體或其功能片段。此類人類生殖系免疫球蛋白序列由 Kabat 等人(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH 出版號 91-3242 描述。在本發明之上下文中，人類抗體可包括如本文所描述結合於 PD-1 或其變異體之抗體。

【0056】 在某些情況下，人類抗體為具有一胺基酸序列之抗體，該胺基酸序列對應於由人類產生及/或已使用如本文所揭示之用於製備人類抗體之技術中之任一者製備的抗體的胺基酸序列。人類抗體可使用此項技術中已知之包括噬菌體展示文庫之各種技術來製備。Hoogenboom 及 Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991)；Marks 等人, *J. Mol. Biol.*, 222 :581 (1991)。Cole 等人, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, 第 77 頁(1985)；Boemer 等人, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991)中所描述之方法亦可用於製備人類單株抗體。亦參見 van Dijk 及 van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, .2.: 368-74 (2001)。人類抗體可藉由向轉基因動物投與抗原來製備，該轉基因動物已經改變以響應於抗原激發而產生此類抗體，但其內源性基因座已被禁用，例如經免疫之異種小鼠(xenomice) (關於異種小鼠技術參見例如美國專利第 6,075,181 號及第 6,150,584 號)。關於經由人類 B 細胞雜交瘤技術產生之人類抗體亦參見例如 Li 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)。

【0057】 「人類化抗體」係指由非人類細胞製得之具有可變區或可變區及恆定區的抗體，該等可變區或可變區及恆定區已經改變以更緊密類似於將由人類細胞製得之抗體。舉例而言，藉由改變非人類抗體胺基酸序列以併入在人類生殖系免疫球蛋白序列中所發現之胺基酸。本發明之人類化抗體可包括不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如在活體外藉由隨機或定位誘變或在活體內藉由體細胞突變所引入之突變)，例如在 CDR 中。人類化抗體亦可包括其中衍生自另一哺乳動物物種(諸如小鼠)之生殖系的 CDR 序列已接枝至人類骨架序列上的抗體。

【0058】 非人類(例如鼠)抗體之人類化形式為含有衍生自非人類免疫球蛋白之最小序列的抗體。在一個實施例中，人類化抗體為人類免疫球蛋白(接

受者抗體)，其中接受者之高變部分的殘基由具有所需特異性、親和力及/或能力之非人類物種(供給者抗體) (諸如小鼠、大鼠、兔或非人類靈長類動物)之高變區的殘基置換。在一些情況下，人類免疫球蛋白之骨架(「FR」)殘基由對應非人類殘基置換。此外，人類化抗體可包含在接受者抗體中或供給者抗體中未發現之殘基。可進行此等修飾以進一步改善抗體效能，諸如結合親和力。一般而言，人類化抗體將包含實質上全部的至少一個且典型地兩個可變域，其中全部或實質上全部之高變環對應於非人類免疫球蛋白序列之高變環，且全部或實質上全部之 FR 區為人類免疫球蛋白序列之 FR 區，不過該等 FR 區可包括一或多個個別 FR 殘基取代，從而提高抗體效能，諸如結合親和力、異構化、免疫原性等。FR 中之此等胺基酸取代之數目典型地在 H 鏈中不超過 6 個，且在 L 鏈中，不超過 3 個。人類化抗體視情況亦可包括可為人類免疫球蛋白之免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分。示例性方法及人類化抗體包括由 Jones 等人 *Nature* 321: 522-525 (1986); Riechmann 等人 *Nature* 332:323-329 (1988); 及 Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992); Vaswani 及 Hamilton, *Ann. Allergy. Asthma & Immunol.* 1: 105-115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995); Burle 及 Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994); 及美國專利第 6,982,321 號及第 7,087,409 號描述之彼等。

【0059】術語「功能片段」當用於提及抗體時係指抗體中包括重鏈或輕鏈多肽之部分，其保留由抗體衍生出該片段時的結合活性中的一些或全部。此類功能片段可包括例如 Fd、Fv、Fab、F(ab')、F(ab)₂、F(ab')₂、單鏈 Fv (ScFv)、雙功能抗體、三功能抗體(triobody)、四功能抗體(tetrabody)及微型抗體。其他功能片段可包括例如重鏈或輕鏈多肽、可變區多肽或 CDR 多肽或其部分，只要此類功能片段保留結合活性即可。此類抗體結合片段可見於例如

Harlow 及 Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York (1989); Myers (編), *Molec. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference*, New York: VCH Publisher, Inc.; Huston 等人, *Cell Biophysics*, 22:189-224 (1993); Plückthun 及 Skerra, *Meth. Enzymol.*, 178:497-515 (1989)中及 Day, E.D., *Advanced Immunochemistry*, 第二版, Wiley-Liss, Inc., New York, NY (1990). *Antibody Engineering*, 第二版, Oxford University Press, 1995 中。

【0060】術語「重鏈」當用於提及抗體時係指約 50-70 kDa 之多肽鏈，其中胺基端部分包括具有約 120 至 130 或更多個胺基酸之可變區且羧基端部分包括恆定區。恆定區基於重鏈恆定區之胺基酸序列可為稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 之五種獨特類型中之一者。該等獨特重鏈之尺寸不同： α 、 δ 及 γ 含有約 450 個胺基酸，而 μ 及 ϵ 含有約 550 個胺基酸。當與輕鏈組合時，此等獨特類型之重鏈分別產生五種熟知之類別抗體：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，包括四個 IgG 之子類，亦即 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4。重鏈可為人類重鏈。

【0061】術語「輕鏈」當用於提及抗體時係指約 25 kDa 之多肽鏈，其中胺基端部分包括具有約 100 至約 110 或更多個胺基酸之可變區且羧基端部分包括恆定區。輕鏈之大致長度為 211 至 217 個胺基酸。基於恆定域之胺基酸序列，存在稱為 κ 或 λ 之兩種獨特類型。輕鏈胺基酸序列為此項技術中熟知的。輕鏈可為人類輕鏈。

【0062】術語「可變域」或「可變區」係指抗體之輕鏈或重鏈的一部分，其通常位於輕鏈或重鏈之胺基端，且在重鏈中具有約 120 至 130 個胺基酸之長度而在輕鏈中則為約 100 至 110 個胺基酸，且用於各特定抗體對其特定抗原之結合及特異性中。在不同抗體之間可變域在序列方面可徹底不同。

序列之可變性集中於 CDR 中，而可變域中較不可變之部分稱為構架區(FR)。輕鏈及重鏈之 CDR 主要負責抗體與抗原之相互作用。本文中所用之胺基酸位置之編號係根據 EU 索引來進行，如中一般 Kabat 等人 (1991) *Sequences of proteins of immunological interest*. (U.S. Department of Health and Human Services, Washington, D.C.) 第 5 版。可變區可為人類可變區。

【0063】 CDR 係指免疫球蛋白(Ig 或抗體) VH β-摺疊構架之非構架區內的三個高變區(H1、H2 或 H3)中之一者，或抗體 VL β-摺疊構架之非構架區內的三個高變區(L1、L2 或 L3)中之一者。因此，CDR 為分散於構架區序列內之可變區序列。CDR 區為熟習此項技術者熟知的且已由例如 Kabat 定義為抗體可變(V)域內具有最大高變性之區(Kabat 等人, *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616 (1977)；Kabat, *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75 (1978))。CDR 區序列亦已由 Chothia 在結構上定義為不為保守 β-摺疊構架之一部分且因此能夠適應不同構象的彼等殘基(Chothia 及 Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))。兩種術語均為此項技術中完全認可的。已藉由比較許多結構確定了規範抗體可變域內之 CDR 的位置(Al-Lazikani 等人, *J. Mol. Biol.* 273:927-948 (1997)；Morea 等人, *Methods* 20:267-279 (2000))。由於在不同抗體中高變區內之殘基的編號不同，故習知地用 a、b、c 等緊挨著規範可變域編號方案中之殘基編號相對於規範位置對其他殘基進行編號(Al-Lazikani 等人，同上(1997))。此類命名法類似地為熟習此項技術者熟知的。

【0064】 舉例而言，根據 Kabat (高變的)、Chothia (結構)或 MacCallum (*J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996))命名定義之 CDR 如下表 1 中所闡述：

表 1：CDR 定義

	Kabat ¹	Chothia ²	MacCallum ³	環位置
V _H CDR1	31-35	26-32	30-35	連接 B 股及 C 股
V _H CDR2	50-65	53-55	47-58	連接 C'股及 C''股

V _H CDR3	95-102	96-101	93-101	連接 F 股及 G 股
V _L CDR1	24-34	26-32	30-36	連接 B 股及 C 股
V _L CDR2	50-56	50-52	46-55	連接 C'股及 C''股
V _L CDR3	89-97	91-96	89-96	連接 F 股及 G 股

¹ 殘基編號遵循 Kabat 等人，同上之命名法
² 殘基編號遵循 Chothia 等人，同上之命名法

【0065】 術語「癌症」係指哺乳動物中以無秩序細胞生長為特徵之任何生理病狀。本文所描述之癌症包括實體腫瘤及血液性(血液)癌症。「血液性癌症」係指任何血液源性癌症且包括例如骨髓瘤、淋巴瘤及白血病。「實體腫瘤」或「腫瘤」係指惡性或良性的病變及贅生性細胞生長及增殖，且所有前癌及癌細胞及組織導致異常組織生長。如本文所用之「贅生性」係指任何形式之惡性或良性的失調或無秩序細胞生長，其導致異常組織生長。

【0066】 術語「治療(treating 或 treatment)」係指成功改善疾病、病變或病狀之進展、嚴重程度及/或持續時間的任何標誌，包括任何客觀或主觀參數，諸如症狀消除；緩解；減輕或使損傷、病變或病狀對患者而言更可忍受；變性或衰退速率減慢；使變性終點不太變弱；或改善患者之身體或精神健康。

【0067】 術語「增強」係指蛋白質或細胞在投與本文所描述之組合或與其接觸之後與此類投與或接觸之前的蛋白質或細胞相比功能或活性之增加或提高。

【0068】 術語「投與」係指藉由諸如經口、經黏膜、局部、栓劑、靜脈內、非經腸、腹膜內、肌肉內、病損內、鞘內、鼻內或皮下投與之途徑將本文所描述之組合或組合物遞送至個體中的動作。非經腸投與包括靜脈內、肌肉內、動脈內、真皮內、皮下、腹膜內、心室內及顱內投與。投與通常在疾病、病症或病狀或其症狀發作之後進行，但在某些情況下，可在疾病、

病症或病狀或其症狀發作之前進行(例如對傾向於患此類疾病、病症或病狀之患者的投與)。

【0069】術語「共投與」係指投與兩種或更多種藥劑(例如本文所描述之組合與另一活性劑，諸如本文所描述之抗癌劑)。共投與之時間確定部分取決於所投與之組合及組合物且可包括同時、即將投與一或多種其他治療時或剛剛投與一或多種其他治療後投與，該等其他治療為例如癌症治療，諸如化學治療、激素治療、放射治療或免疫治療。本發明化合物可單獨投與或可共投與給患者。共投與意在包括個別地或以組合形式(超過一種化合物或藥劑)同時或連續投與化合物。因此，當需要時，亦可將製劑與其他活性物質組合(例如以降低代謝降解)。本文所描述之化合物可彼此、與已知適合用於治療如本文所描述之與表現特定激酶之細胞相關之疾病的其他活性劑或與可能單獨並不有效但可促成活性劑之功效的輔助試劑組合使用。

【0070】術語「抗癌劑」係根據其一般普通含義來使用且指具有抗贅生特性或抑制細胞生長或增殖之能力的組合物。在實施例中，抗癌劑為化學治療劑。在實施例中，抗癌劑為本文中所識別之在治療癌症之方法中具有功效的藥劑。在實施例中，抗癌劑為由 FDA 或除美國外之國家的類似管理機構批准用於治療癌症之藥劑。

【0071】術語「化學治療劑(chemotherapeutic/chemotherapeutic agent)」係根據其一般普通含義來使用且指具有抗贅生特性或抑制細胞生長或增殖之能力的化學組合物或化合物。「化學治療」係指包括投與本文所描述之化學治療劑或抗癌劑的治療或療程。

【0072】術語「鹵基」、「鹵素」及「鹵化物」係指-F、-Cl、-Br 及-I。

【0073】除非另外說明，否則術語「烷基」本身或作為另一取代基之一部分係指不具有不飽和度且可包括單價、二價及多價基團之直鏈(亦即不分支)

或分支鏈碳鏈(或碳)或其組合。如本文所定義之烷基可根據其碳原子數目來命名(亦即 C₁-C₁₀ 意謂一至十個碳)。本文中之烷基可包括 C₁-C₁₀、C₁-C₈、C₁-C₆及 C₁-C₄ 長。「全氟烷基」係指烷基鏈中之所有氫均經氟置換的烷基。

【0074】 術語「烷氧基」係指經由氧連接基團(-O-)連接至分子之其餘部分的烷基(例如 C₁-C₁₀、C₁-C₈、C₁-C₆及 C₁-C₄ 烷基)。示例性烷氧基包括具有式-OR 之基團，其中 R 為分支鏈或直鏈烷基。「全氟烷氧基」部分係指烷基鏈中之所有氫經氟置換的烷氧基。

【0075】 術語「胺基烷基」係指一或多個氫原子經胺基置換之烷基(例如 C₁-C₁₀、C₁-C₈、C₁-C₆及 C₁-C₄ 烷基)。

【0076】 術語「烷基胺基」係指經由氮連接基團(-NR-)連接至分子之其餘部分的烷基(例如 C₁-C₁₀、C₁-C₈、C₁-C₆及 C₁-C₄ 烷基)。示例性烷基胺基包括 N-甲胺基、N-乙胺基、N-異丙胺基及類似基團。

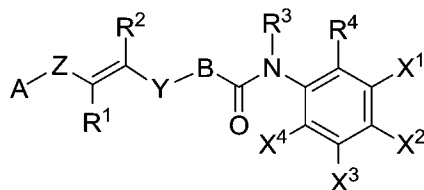
【0077】 術語「醯基」係指具有式-C(O)R 之部分，其中 R 為經取代或未經取代之烷基、鹵烷基或胺基。術語「醯基胺基」係指具有所連接之胺基的醯基部分且包括例如諸如以下之部分：乙醯基胺基、丙醯基胺基、丁醯基胺基、異丁醯基胺基及其他部分。

【0078】 術語「烷硫基」係指經由硫連接基團(-S-)連接至分子之其餘部分的烷基(例如 C₁-C₁₀、C₁-C₈、C₁-C₆及 C₁-C₄ 烷基)。示例性烷硫基包括甲硫基、乙硫基、丙硫基及其他基團。

【0079】 術語「雜環」或「雜環基」係指飽和或不飽和且含有一或多個雜原子(例如 N、O 或 S)之穩定 3 員至 15 員單環基。示例性雜環包括但不限於嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、哌喃基、吡咯啶基、吡咯啉基、咪唑啶基、咪唑啉基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基及其他基團。

組合物

【0080】 本文提供適合用於治療多種疾病、病症及其症狀(包括例如癌症)之組合(例如組合治療及組合物)。本文所描述之組合包括式 I 之苯甲醯胺 HDAC 抑制劑及 PD-1 抑制劑，諸如下文所描述之彼等。一個態樣中為包括治療有效量之 PD-1 抑制劑及治療有效量之式 I 化合物的組合：



I

其中：

A 為苯基或雜環基，其視情況經 1 至 4 個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-COOH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄胺基烷基、C₁-C₄烷基胺基、C₂-C₄醯基、C₂-C₄醯基胺基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄全氟烷基、C₁-C₄全氟烷氧基、C₁-C₄烷氧基羰基、苯基及雜環基；

B 為苯基，其視情況經 1 至 3 個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-COOH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄胺基烷基、C₁-C₄烷基胺基、C₂-C₄醯基、C₂-C₄醯基胺基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄全氟烷基、C₁-C₄全氟烷氧基、C₁-C₄烷氧基羰基及苯基；

Y 為包含-CO-之部分，其為直鏈的且其中環 B 之形心(W1)、環 A 之形心(W2)及該部分 Y 中作為氫鍵受體之氧原子(W3)之間的距離分別為：W1-W2 = 約 6.0 Å，W1-W3 = 約 3.0 Å 至約 6.0 Å，及 W2-W3 = 約 4.0 Å 至約 8.0 Å；

Z 為一鍵或 C₁-C₄伸烷基、-O-、-S-、-NH-、-CO-、-CS-、-SO-或-SO₂-；

R¹及 R²獨立地為氫或 C₁-C₄烷基；

R³為氫或 C₁-C₄烷基；

R⁴為氫或-NH₂；且

X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中之一者為鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-COOH、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 胺基烷基、C₁-C₄ 烷基胺基、C₂-C₄ 醯基、C₂-C₄ 醯基胺基、C₁-C₄ 烷硫基、C₁-C₄ 全氟烷基、C₁-C₄ 全氟烷氧基或 C₁-C₄ 烷氧基羰基，其視情況經鹵素或 C₁-C₄ 烷基取代，而 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中之其他獨立地為氫，

然而，前提條件為當 R⁴ 為氫時， X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中之一者為-NH₂、胺基烷基或烷基胺基。

【0081】 在某些情況下，A 為苯基或視情況經鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-COOH、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 胺基烷基、C₁-C₄ 烷基胺基、C₂-C₄ 醯基、C₂-C₄ 醯基胺基、C₁-C₄ 烷硫基、C₁-C₄ 全氟烷基、C₁-C₄ 全氟烷氧基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、苯基或雜環基取代之苯基。A 可為含有-N-、-S-或-O-部分之雜環基(例如 5 員至 10 員雜環基)。在某些情況下，A 為具有 1、2、3、4 或更多個氮雜原子之 5 員至 10 員 N-雜環部分，諸如吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑啉基、咪唑基、吡唑啉基、吡唑基、噁唑啉基、噁唑基、噻唑啉基、噻唑基、哌啉基、吡啉基、哌嗪基、二嗪基、四唑基、三嗪基、四嗪基、氮呋基、二氮呋基、氮雜環辛烷基或氮環辛四烯基。A 可為飽和或不飽和之 5 員至 10 員 N-雜環部分。在某些情況下，A 為 6 員 N-雜環部分，諸如吡啶。

【0082】 在某些實施例中，B 為苯基。B 可為視情況經諸如以下之較小部分取代之苯基：鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-COOH 或 C₁-C₄ 烷基。在一些實施例中，B 為經鹵素取代之苯基。在其他實施例中，B 經供電子基團(EDG)取代。在其他實施例中，B 為經吸電子基團(EWG)取代之苯基。在其他實施例中，B 為經 C₁-C₄ 烷基取代之苯基。B 可為甲基取代、乙基取代或丙基取代之苯基。B 可為甲氧基取代、乙氧基取代或丙氧基取代之苯基。

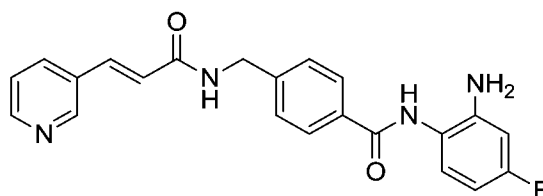
【0083】 在某些情況下，Y 為-C(O)NH-CH₂-。在某些實施例中，Z 為一鍵。Z 可為亞甲基、伸乙基或伸丙基部分。在一些實施例中，Z 為-O-、-S-、-NH-、-CO-、-CS-、-SO-或-SO₂-。

【0084】 R¹ 及 R² 在某些情況下均為氫。R¹ 及 R² 可均為 C₁-C₄ 烷基，例如 R¹ 及 R² 可均為甲基、乙基或丙基。在某些情況下，若 R¹ 或 R² 中之一者為氫，則另一者為 C₁-C₄ 烷基(例如甲基)。R³ 可為氫。在其他實施例中，R³ 為 C₁-C₄ 烷基(例如甲基或乙基)。

【0085】 R⁴ 可為-NH₂。在某些情況下，R⁴ 為-NH₂，其中 X¹、X²、X³ 或 X⁴ 中之一者為鹵素，當 R⁴ 為-NH₂ 時，X² 或 X³ 可為鹵素。在一個實施例中，R⁴ 為-NH₂ 且 X² 為鹵素。在此類情況下，X² 可為-F。

【0086】 在另一實施例中，R¹、R² 及 R³ 為氫，其中 Z 為一鍵，R⁴ 為-NH₂ 且 Y 為-C(O)NH-CH₂-。在此類實施例中，A 可為如上文所描述之雜環部分且 B 可為苯基。X¹、X²、X³ 或 X⁴ 可為鹵素(例如-F)或-NH₂。

【0087】 式 I 化合物可為如實質上由美國專利第 7,244,751 號及第 7,550,490 號所描述之化合物，該等專利均出於所有目的以全文併入本文中。在一個實施例中，式 I 化合物為 N-(2-胺基-4-氟苯基)-4-[[[(2E)-1-側氧基-3-(3-吡啶基)-2-丙烯-1-基]胺基]甲基]苯甲醯胺。在另一實施例中，式 I 化合物具有如下文所闡述之式 Ia：



Ia

【0088】 如本文所描述之式 I 化合物包括其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之立體異構體、前藥、對映異構體、非對映異構體、水合物、共晶體及多晶型物。

【0089】 在某些情況下，該組合包括以大於約 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、85 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg 或 200 mg 之量存在的式 I (例如 Ia) 化合物。該組合可包括以大於約 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg 或 10 mg 之量存在的式 I 化合物。在某些情況下，式 I 化合物以大於約 5 mg 或約 10 mg 之量存在。該組合可包括以大於約 1 mg 至約 10 mg、1 mg 至約 25 mg、1 mg 至約 50 mg、5 mg 至約 10 mg、5 mg 至約 25 mg、5 mg 至約 50 mg、10 mg 至約 25 mg、10 mg 至約 50 mg、50 mg 至約 100 mg 或 100 mg 至約 200 mg 之量存在的式 I 化合物。

【0090】 該組合可包括以至少約 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、85 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg 或 200 mg 之量存在的化合物。該組合可包括以至少約 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg 或 10 mg 之量存在的式 I 化合物。在某些情況下，式 I 化合物以至少約 5 mg 或約 10 mg 之量存在。該組合可包括以至少約 1 mg 至約 10 mg、1 mg 至約 25 mg、1 mg 至約 50 mg、5 mg 至約 10 mg、5 mg 至約 25 mg、5 mg 至約 50 mg、10 mg 至約 25 mg、10 mg 至約 50 mg、50 mg 至約 100 mg 或 100 mg 至約 200 mg 之量存在的式 I 化合物。

【0091】 該組合可包括以約 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、70 mg、

80 mg、85 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg 或 200 mg 之量存在的化合物。該組合可包括以約 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg 或 10 mg 之量存在的式 I 化合物。在某些情況下，式 I 化合物以約 5 mg 或約 10 mg 之量存在。該組合可包括以約 1 mg 至約 10 mg、1 mg 至約 25 mg、1 mg 至約 50 mg、5 mg 至約 10 mg、5 mg 至約 25 mg、5 mg 至約 50 mg、10 mg 至約 25 mg、10 mg 至約 50 mg、50 mg 至約 100 mg 或 100 mg 至約 200 mg 之量存在的式 I 化合物。

【0092】 式 I 化合物可相對於患者之重量(亦即 mg/kg)存在於本文所描述之組合中。在一些情況下，式 I 化合物以等效於約 0.0001 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.001 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.01 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.01 mg/kg 至約 150 mg/kg、0.01 mg/kg 至約 100 mg/kg、0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg、0.01 mg/kg 至約 25 mg/kg、0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg 或 0.01 mg/kg 至約 5 mg/kg、0.05 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.05 mg/kg 至約 150 mg/kg、0.05 mg/kg 至約 100 mg/kg、0.05 mg/kg 至約 50 mg/kg、0.05 mg/kg 至約 25 mg/kg、0.05 mg/kg 至約 10 mg/kg 或 0.05 mg/kg 至約 5 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 150 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 100 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 50 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 25 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 或 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之量存在。在其他情況下，式 I 化合物以等效於約 1 mg/kg 至約 200 mg/kg、1 mg/kg 至約 150 mg/kg、1 mg/kg 至約 100 mg/kg、1 mg/kg 至約 50 mg/kg、1 mg/kg 至約 25 mg/kg、1 mg/kg 至約 10 mg/kg 或 1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之量存在。

【0093】 適合用於本文所描述之組合中的 PD-1 抑制劑包括能夠抑制、阻斷、消除或干擾 PD-1 之活性或表現的任何分子。特定而言，PD-1 抑制劑可為小分子化合物、核酸、多肽、抗體、肽體、雙功能抗體、微型抗體、

單鏈可變片段(ScFv)或其功能片段或變異體。在一種情況下，PD-1 抑制劑為小分子化合物(例如具有小於約 1000 Da 之分子量的化合物)。在其他情況下，適用於本文所描述之組合中的 PD-1 抑制劑包括核酸及多肽。PD-1 抑制劑可為多肽(例如巨環多肽)，諸如例示於美國專利申請公開案第 2014/0294898 號中之彼等，該公開案以全文引用之方式且出於所有目的併入本文中。在一個實例中，PD-1 抑制劑為抗體、肽體、雙功能抗體、微型抗體、ScFv 或其功能片段。在一個實例中，PD-1 抑制劑為 AMP-224 (GSK)。

【0094】 AMP-224 為包含 PD-1 配位體程序化細胞死亡配位體 2 (PD-L2) 之細胞外結構域及人類 IgG 之 Fc 區的重組融合蛋白。某些癌症可部分地且在不受任何特定理論限制的情況下藉由 PD-1 及 B7-H1 之間的相互作用避開及抑制免疫系統。AMP-224 似乎阻斷此相互作用且因此似乎克服免疫抑制。

【0095】 在另一實例中，PD-1 抑制劑為 PD-1 抗體。PD-1 抗體可為單株或多株抗體。在某些實施例中，PD-1 抗體為單株抗體。

【0096】 PD-1 抗體包括所有已知類型之抗體及其功能片段，包括但不限於例示於本文中之彼等，諸如人類抗體、小鼠抗體、嵌合抗體、人類化抗體或嵌合人類化抗體。

【0097】 在一個實施例中，PD-1 抗體為人類抗體。在另一實施例中，PD-1 抗體為小鼠抗體。在其他實施例中，PD-1 抗體為嵌合抗體。在其他實施例中，PD-1 抗體為人類化抗體。在其他實施例中，PD-1 抗體為嵌合人類化抗體。PD-1 抗體可為人類抗體或人類化抗體。PD-1 抗體可為納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810、PDR 001 或 MEDI0680。在一些實施例中，兩種或更多種 PD-1 抗體與如本文所描述之式 I 化合物組合投與。

【0098】 PD-1 抗體可為納武單抗。納武單抗(以 OPDIVO 形式出售)為針對 PD-1 之完全人類單株抗體，具有免疫增強活性。在不受任何特定理論限制的情況下，納武單抗藉由同源配位體結合於 PD-1 且阻斷其活化，從而引起 T 細胞之活化及針對腫瘤細胞或病原體之細胞介導之免疫反應。

【0099】 PD-1 抗體可為派姆單抗。派姆單抗(MK-3475，以 KEYTRUDA 形式出售)為針對人類細胞表面受體 PD-1 之人類化單株 IgG4 抗體，具有潛在免疫增強活性。在不受任何特定理論限制的情況下，派姆單抗結合於在活化 T 細胞之表面上表現之抑制性信號傳導受體 PD-1，且藉由其同源配位體阻斷與 PD-1 之結合及 PD-1 之活化。對結合及活性之阻斷針對腫瘤細胞引起 T 細胞介導之免疫反應之活化。

【0100】 PD-1 抗體可為皮地利珠單抗。皮地利珠單抗(CT-011)為針對人類 PD-1 之人類化單株抗體，具有免疫調節及抗腫瘤活性。在不受任何特定理論限制的情況下，皮地利珠單抗阻斷受體 PD-1 與其配位體之間的相互作用，從而引起淋巴細胞，主要為效應/記憶 T 細胞中之凋亡過程之減弱及 NK 細胞之抗腫瘤活性之增強。

【0101】 PD-1 抗體可為 REGN2810。REGN2810 為針對 PD-1 之人類單株抗體，具有潛在免疫檢查點抑制及抗贅生活性。在不受任何特定理論限制的情況下，REGN2810 結合於 PD-1，抑制與其同源配位體之結合，且阻止其下游信號傳導路徑之活化。此可通過細胞毒性 T 細胞之活化恢復免疫功能。

【0102】 PD-1 抗體可為 PDR 001。PDR 001 為針對 PD-1 之完全人類化單株抗體，具有免疫檢查點抑制及抗贅生活性。在不受任何特定理論限制的情況下，PDR 001 結合於在活化 T 細胞上表現之 PD-1 且阻斷與其同源配位

體之相互作用。對配位體結合之抑制阻止 PD-1 介導之信號傳導且產生 T 細胞活化以及針對腫瘤細胞對 T 細胞介導之免疫反應之誘導。

【0103】 PD-1 抗體可為 MEDI0680。MEDI0680 (AMP-514)為針對 PD-1 之單株抗體，具有潛在免疫調節及抗贅生活性。在不受任何特定理論限制的情況下，MEDI0680 似乎抑制 PD-1 之活化及其下游信號傳導路徑。此抑制可通過活化 T 細胞與針對 PD-1 過表現腫瘤細胞之細胞介導之免疫反應來恢復免疫功能。

【0104】 PD-1 抗體可屬於任何抗體同型。術語同型係指由重鏈恆定區基因編碼之抗體類別。給定抗體或功能片段之重鏈決定該抗體或功能片段之類別：IgM、IgG、IgA、IgD 或 IgE。各類別可具有 κ 或 λ 輕鏈。術語子類係指重鏈之胺基酸序列中區分該等子類之微小差異。在人類中，存在兩個 IgA 子類(子類 IgA1 及 IgA2)，且存在四個 IgG 子類(子類 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4)。此類類別及子類為熟習此項技術者熟知的。

【0105】 適用 PD-1 抗體以足夠之強度結合於 PD-1 以抑制 PD-1 之活性。如本文所用之結合係指分子之間用以形成複合物之相互作用。相互作用可為例如非共價相互作用，包括氫鍵、離子鍵、疏水相互作用及/或凡得瓦相互作用(van der Waals interaction)。複合物亦可包括藉由共價或非共價鍵、相互作用或力維持在一起之兩個或更多個分子的結合。抗體或其功能片段之結合可使用例如酶聯免疫吸附分析或熟習此項技術者熟知之許多方法中之任一者來偵測。

【0106】 PD-1 抗體或功能片段上之單個抗原結合位點與目標分子(諸如 PD-1)之單個抗原決定基之間的總非共價相互作用之強度為抗體或功能片段對該抗原決定基之親和力。抗體或其功能片段與單價抗原之締合(k_1)與解離(k_{-1})之比率(k_1/k_{-1})為締合常數 K ，其為親和力之度量。 K 值因抗體或功能

片段與抗原之不同複合物而變化且取決於 k_1 與 k_{-1} 兩者。本發明之抗體或功能片段的締合常數 K 可使用本文所提供之任何方法或熟習此項技術者熟知之任何其他方法來測定。

【0107】 一個結合位點處之親和力不一定反映抗體或功能片段與抗原之間的相互作用之真正強度。當含有多個重複抗原決定位之複合抗原接觸含有多個結合位點之抗體時，此類抗體或功能片段與抗原在一個位點處之相互作用將增加在第二位點處之反應概率。多價抗體與抗原之間的此類多個相互作用之強度稱為親合力。抗體或功能片段之親合力與其個別結合位點之親和力相比可為其結合能力之更佳度量。舉例而言，如關於與 IgG 相比可具有較低親和力之五聚 IgM 抗體有時所發現，高親合力可補償低親和力，但 IgM 之因其多價產生之高親合力使其能夠有效結合抗原。

【0108】 PD-1 抗體或其功能片段之特異性係指個別抗體或其功能片段僅與一種抗原(例如 PD-1 之單個抗原決定基)反應之能力。當抗體或功能片段可辨別抗原或抗原之異構形式之一級、二級或三級結構的差異時，抗體或功能片段可被視為具特異性。

【0109】 PD-1 抗體可以作為關於有需要之患者之重量的度量的量存在。舉例而言，PD-1 抗體可以約 0.1 mg/kg 至約 30 mg/kg、0.1 mg/kg 至約 25 mg/kg、0.1 mg/kg 至約 20 mg/kg、0.1 mg/kg 至約 15 mg/kg、0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg、0.1 mg/kg 至約 7.5 mg/kg、0.1 mg/kg 至約 5 mg/kg、0.1 mg/kg 至約 2.5 mg/kg 或約 0.1 mg/kg 至約 1 mg/kg 之量存在。PD-1 抗體可以約 0.5 mg/kg 至約 30 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 25 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 20 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 15 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 7.5 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 2.5 mg/kg 或約 0.5 mg/kg 至約 1 mg/kg 之量存在。PD-1 抗體可以約 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 或約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg

之量存在。PD-1 抗體可以約 0.5 mg/kg 至約 15 mg/kg 或約 0.1 mg/kg 至約 20 mg/kg 之量存在。

【0110】 在其他實施例中，PD-1 抗體可以約 0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg 或 30 mg/kg 之量存在。PD-1 抗體可以約 1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg 或 5 mg/kg 之量存在。

【0111】 PD-1 抗體可以約 1 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、80 mg、90 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg、1500 mg、1600 mg、1700 mg、1800 mg、1900 mg 或 2000 mg 之量存在於組合中。PD-1 抗體可以約 1 mg 至約 10 mg、10 mg 至約 20 mg、25 mg 至約 50 mg、30 mg 至約 60 mg、40 mg 至約 50 mg、50 mg 至約 100 mg、75 mg 至約 150 mg、100 mg 至約 200 mg、200 mg 至約 500 mg、500 mg 至約 1000 mg、1000 mg 至約 1200 mg、1000 mg 至約 1500 mg、1200 mg 至約 1500 mg 或 1500 mg 至約 2000 mg 之量存在於組合中。

【0112】 PD-1 抗體可以約 0.1 mg/mL、0.5 mg/mL、1 mg/mL、2 mg/mL、3 mg/mL、4 mg/mL、5 mg/mL、6 mg/mL、7 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL、25 mg/mL、30 mg/mL、40 mg/mL、50 mg/mL、60 mg/mL、70 mg/mL、80 mg/mL、90 mg/mL、100 mg/mL、150 mg/mL、200 mg/mL、250 mg/mL、300 mg/mL、400 mg/mL 或 500 mg/mL 之量存在於組合中。在一個實施例中，PD-1 抗體以約 1 mg/mL 至約 10 mg/mL、5 mg/mL 至約 10 mg/mL、5 mg/mL 至約 15 mg/mL、10 mg/mL 至約 25 mg/mL、

20 mg/mL 至約 30 mg/mL、25 mg/mL 至約 50 mg/mL 或 50 mg/mL 至約 100 mg/mL 之量存在於組合中。

【0113】 在某些情況下，PD-1 抗體之治療有效量經確定為提供於與 PD-1 抗體一起提供之包裝插頁中的量。術語包裝插頁係指照例包括於由 FDA 或除美國外之國家的類似管理機構批准之藥劑的商業包裝中的說明書，其含有關於例如與此類藥劑之使用有關的用法、劑量、投與、禁忌及/或警告的資訊。

【0114】 本文所描述之式 I 化合物如可以與 PD-1 抑制劑之量具協同性之量提供。術語協同性係指本文所描述之組合(例如式 I 化合物與 PD-1 抑制劑-包括與另一活性劑(諸如本文所描述之抗癌劑)共投與)或療程組合，諸如本文所描述之比各個別治療或療程之相加效應更有效的彼等。

【0115】 本文所描述之組合的協同效應可准許使用較低劑量之組合組分之一或多者(例如式 I 化合物或 PD-1 抑制劑)。協同效應可准許向具有本文所描述之疾病、病症或病狀的個體更不頻繁投與所投與治療中之至少一者(例如式 I 化合物或 PD-1 抑制劑)。此類較低劑量及降低之投與頻率可降低與向個體投與之治療中之至少一者(例如式 I 化合物或 PD-1 抑制劑)相關的毒性而不會降低治療功效。如本文所描述之協同效應避免或降低與任何治療之使用相關的有害或不想要之副作用。

醫藥組合物

【0116】 本文所描述之組合可以適合用於經由任何途徑向本文所描述之患者投與的醫藥組合物之形式提供，該任何途徑包括但不限於：經口腔、經黏膜(例如經鼻、吸入、經肺、舌下、經陰道、經頰或經直腸)、非經腸(例如皮下、靜脈內、快速注射、肌肉內或動脈內)、局部(例如滴眼劑或其他眼用製劑)、經真皮或經皮投與至患者。

【0117】 示例性之劑型包括：錠劑；囊片；膠囊(例如明膠膠囊)；扁囊劑；糖錠；栓劑；粉末；凝膠；適合用於向患者非經腸投與之液體劑型；及可經復水以提供適合用於向患者非經腸投與之液體劑型的無菌固體(例如結晶或非晶形固體)。

【0118】 本文所描述之醫藥組合物及劑型典型地包括一或多種賦形劑。適合之賦形劑為熟習製藥技術者熟知的。特定賦形劑適合用於併入醫藥組合物抑或劑型取決於多種因素，諸如對患者之預期投藥途徑。本文所描述之醫藥組合物可包括其他藥劑，諸如穩定劑、潤滑劑、緩衝液及崩解劑，其可降低活性成分可在特定調配物中分解之速率。

【0119】 本文所描述之醫藥組合物在某些情況下可以本文所提供之量包括除本文所描述之組合中的彼等外的其他活性劑(例如抗癌劑，諸如本文所描述之彼等)。

【0120】 在一個實施例中，式 I 化合物係提供於諸如錠劑或膠囊之口服劑型中。在另一實施例中，式 I 化合物係以可再懸浮於適合用於非經腸投與之液體中的粉末(例如凍乾粉末)的形式供應。

【0121】 本文所描述之 PD-1 抑制劑可以便於或促進其投與至患者之形式提供。舉例而言，在 PD-1 抑制劑為如本文所描述之 PD-1 抗體的情況下，PD-1 抑制劑可調配成用於非經腸投與之即用溶液。在其他實例中，PD-1 抑制劑(包括例如 PD-1 抗體)可調配成可再懸浮於適合用於非經腸投與之液體中的粉末(例如凍乾粉末)。在一個實施例中，組合包括經調配用於靜脈內投與之 PD-1 抗體。在其他實施例中，組合包括調配成口服劑型(例如錠劑或膠囊)之式 I 化合物及經調配用於靜脈內投與之 PD-1 抑制劑。

【0122】 本文所描述之組合可以控制釋放醫藥產品形式提供，該等控制釋放醫藥產品相較於其非控制型對應物所達成之治療具有改良藥物治療之目

標。控制釋放調配物可延長藥物活性、降低劑量頻率且增加個體順應性。此外，控制釋放調配物可用於影響動作或其他特徵開始之時間，諸如藥物之血液含量，且可因此影響副(例如有害)作用之發生。

套組

【0123】 本文所描述之組合及醫藥組合物可作為套組之一部分而提供。此類套組可例如改良患者順應性或改良製劑用於投與該組合之準確性或簡易性。套組包括式 I 化合物，其中化合物係以如本文所描述之調配物的形式供應。套組亦包括如本文所描述之 PD-1 抑制劑。套組可包括 AMP-224。在一些實施例中，套組包括如本文所描述之 PD-1 抗體，諸如納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。套組可包括包裝插頁或適合用於向有需要之患者(諸如本文所描述之癌症患者)投與該組合之其他資訊(例如處方資訊)。

【0124】 本發明之套組可包括具有相同或不同調配物之本文所描述之組合(例如式 I 化合物及 PD-1 抗體)。套組中之本文所描述之組合的各組分可供應於單獨個別容器中。或者或另外，本文所描述之組合的組分可供應於單個容器中。在此類情況下，容器可為準備用於向有需要之患者投與的容器，諸如靜脈注射袋、安瓿或注射器。在一個實施例中，套組中之式 I 化合物經調配用於經口投與(例如錠劑、膠囊或香囊)。PD-1 抑制劑可以例如粉末(例如凍乾粉末)之形式或以用於非經腸投與之溶液的形式供應。在某些情況下，PD-1 抑制劑為如本文所描述之經調配用於藉由例如靜脈內投與進行之非經腸投與的 PD-1 抗體。

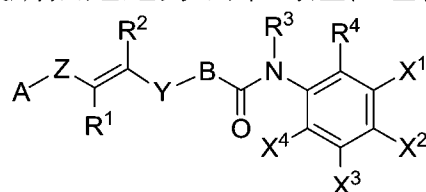
【0125】 本文所描述之套組的內容物可以無菌形式提供。套組及其內容物可以準備用於向有需要之個體投與的形式提供。在此類情況下，套組之組合的組分係以調配物形式供應且視情況供應於投與裝置中，使得投與幾乎

不需要由使用者進行進一步動作。在套組包括投與裝置之情況下，此類裝置包括熟習此項技術者已知且瞭解用於本文所描述之投藥途徑的裝置，諸如但不限於注射器、泵、袋、杯、吸入器、滴管、貼片、乳霜或注射器。

方法

【0126】 本文所描述之組合、醫藥組合物及套組適合用於治療諸如癌症之疾病、病症或緩解或消除疾病及病症之症狀。應瞭解，本文所描述之方法係關於本文所描述之組合及醫藥組合物的投與，且此類組合及醫藥組合物可以如本文所描述之套組的形式提供。本文提供藉由向有需要之患者投與治療有效量之本文所描述之組合來治療癌症的方法。本文亦提供藉由向有需要之患者投與治療有效量之本文所描述之組合來管理癌症的方法。

【0127】 適合用於本文所描述之方法中的組合包括式 I 化合物：



I

其中：

A 為苯基或雜環基，其視情況經 1 至 4 個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-COOH、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 胺基烷基、C₁-C₄ 烷基胺基、C₂-C₄ 醯基、C₂-C₄ 醯基胺基、C₁-C₄ 烷硫基、C₁-C₄ 全氟烷基、C₁-C₄ 全氟烷氧基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、苯基及雜環基；

B 為苯基，其視情況經 1 至 3 個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-COOH、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 胺基烷基、C₁-C₄ 烷基胺基、C₂-C₄ 醯基、C₂-C₄ 醯基胺基、C₁-C₄ 烷硫基、C₁-C₄ 全氟烷基、C₁-C₄ 全氟烷氧基、C₁-C₄ 烷氧基羰基及苯基；

Y 為包含-CO-之部分，其為直鏈的且其中環 B 之形心(W1)、環 A 之形心(W2)及該部分 Y 中作為氫鍵受體之氧原子(W3)之間的距離分別為： $W1-W2 = \text{約 } 6.0 \text{ \AA}$ ， $W1-W3 = \text{約 } 3.0 \text{ \AA}$ 至約 $6.0 \text{ \AA}$ ，及 $W2-W3 = \text{約 } 4.0 \text{ \AA}$ 至約 $8.0 \text{ \AA}$ ；

Z 為一鍵或 C_1-C_4 伸烷基、-O-、-S-、-NH-、-CO-、-CS-、-SO-或-SO₂-；

R^1 及 R^2 獨立地為氫或 C_1-C_4 烷基；

R^3 為氫或 C_1-C_4 烷基；

R^4 為氫或-NH₂；且

X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中之一者為鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-COOH、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 胺基烷基、 C_1-C_4 烷基胺基、 C_2-C_4 醯基、 C_2-C_4 醯基胺基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 全氟烷基、 C_1-C_4 全氟烷氧基或 C_1-C_4 烷氧基羰基，其視情況經鹵素或 C_1-C_4 烷基取代，而 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中之其他獨立地為氫，

然而，前提條件為當 R^4 為氫時， X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中之一者為-NH₂、胺基烷基或烷基胺基。

【0128】 適合用於本文所描述之方法中的式 I 化合物包括如上文充分描述之化合物。在某些情況下，本文所提供之方法中之用以治療癌症的式 I 化合物包括其中 R^1 、 R^2 及 R^3 為氫之化合物。在某些情況下，Y 為-C(O)NH-CH₂-。在某些情況下， R^3 可為如上文所描述之 C_1-C_4 烷基。式 I 之 A 可為 5 員至 10 員雜環部分。特定而言且如上文所描述，式 I 化合物之適用實施例包括其中 A 為 N-雜環(諸如 5 或 6 員雜環部分)之化合物。在某些情況下，A 可為吡啶基。

【0129】 適合用於本文所描述之方法中之式 I 化合物可為其中 R^4 為-NH₂，且 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中之至少一者為-NH₂ 或鹵素的化合物。在某些情況下，用於本文所描述之方法中之式 I 化合物包括其中 R^4 為-NH₂ 且 X^1 、 X^2 、 X^3

或 X^4 中之至少一者為鹵素(例如-F)的化合物。在一個實施例中，式 I 化合物為如上文所闡述之式 Ia 化合物。

【0130】 用於本文所描述之方法中之 PD-1 抑制劑為本文所描述之彼等 PD-1 抑制劑。舉例而言，PD-1 抑制劑可為小分子化合物、核酸、多肽、抗體、肽體、雙功能抗體、微型抗體、單鏈可變片段(ScFv)或其功能片段或變異體。在一個實例中，PD-1 抑制劑為 AMP-224。在其他實例中，PD-1 抑制劑可為如上文所闡述之 PD-1 抗體。在一種情況下，用於本文所描述之方法中之 PD-1 抗體為納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。

【0131】 應瞭解，構成用於此類方法中之組合的式 I 化合物及 PD-1 抑制劑以如本文所描述之量包括各治療劑且係如本文所描述進行投與。舉例而言，式 I 化合物可以約 5 mg 至約 50 mg 或約 5 mg 至約 100 mg 之量存在於向有需要之患者投與的組合中。作為另一實例，PD-1 抑制劑可為以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg 或約 0.1 mg/kg 至約 20 mg/kg 之量存在的 PD-1 抗體。此等量僅僅為示例性的且不得以任何方式限制可存在於如本文所描述之組合中的各治療劑之量。

【0132】 亦應瞭解，用於本文所描述之方法中之組合可以如上文所闡述之套組的形式提供。此類套組包括如本文所描述之組合的各組分及視情況存在之其他套組組件，包括例如容器及投與裝置，諸如上文所描述之彼等。

【0133】 癌症可為實體腫瘤。癌症可為血液性癌症。在某些情況下，癌症為選自由以下組成之群的實體腫瘤：鱗狀細胞癌、非鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌、黑素瘤、肝細胞癌、腎臟細胞癌、卵巢癌、頭部及頸部癌症、尿路上皮癌、乳癌、前列腺癌、膠質母細胞瘤、

結腸直腸癌、胰臟癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、滑膜肉瘤或惡性周圍鞘腫瘤(MPNST)。

【0134】 在特定實施例中，癌症為選自以下之實體腫瘤：非小細胞肺癌(NSCLC)、肝細胞癌、黑素瘤、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、腎臟細胞癌或結腸直腸癌。癌症可為非小細胞肺癌(NSCLC)。癌症可為肝細胞癌。癌症可為黑素瘤。癌症可為卵巢癌。癌症可為乳癌。癌症可為胰臟癌。癌症可為腎臟細胞癌。癌症可為結腸直腸癌。

【0135】 本文提供藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 NSCLC 的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 NSCLC。在一些實施例中，NSCLC 為 IIA 期或 IIB 期。NSCLC 可為 IIIA 期或 IIIB 期癌症。NSCLC 可為 IV 期癌症。如本文所描述之癌症分期係藉由如此項技術中充分瞭解之美國癌症聯合委員會(American Joint Committee on Cancer)惡性腫瘤癌症 TNM 分類分期符號來描述。熟習此項技術者將輕易理解其他分期分類系統為可獲得的且適用於本文所描述之方法。在某些情況下，該方法為藉由投與本文所描述之組合來治療 IIIA 或 IIIB 期 NSCLC 的方法，該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 IIIA 或 IIIB 期 NSCLC。另一態樣中為藉由投與本文所描述之組合來治療 IV 期 NSCLC 的方法，該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、

SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 IV 期 NSCLC。

【0136】 本文進一步提供藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療肝細胞癌瘤的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療肝細胞癌瘤。在一些實施例中，肝細胞癌瘤為 II 期癌症。在另一實施例中，肝細胞癌瘤為 IIIA 期、IIIB 期或 IIIC 期癌症。在其他實施例中，肝細胞癌瘤為 IVA 期或 IVB 期癌症。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 III 期(例如 IIIA、IIIB 或 IIIC 期)肝細胞癌瘤的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 III 期(例如 IIIA、IIIB 或 IIIC 期)肝細胞癌瘤。另一態樣中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 IV 期(例如 IVA 期或 IVB 期)肝細胞癌瘤的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 IV 期(例如 IVA 期或 IVB 期)肝細胞癌瘤。

【0137】 本文進一步提供藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療黑素瘤的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、

SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療黑素瘤。在一些實施例中，黑素瘤為 IIA、IIB 或 IIC 期癌症。在另一實施例中，黑素瘤為 IIIA 期、IIIB 期或 IIIC 期癌症。在其他實施例中，黑素瘤為 IV 期癌症。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 II 期(例如 IIA、IIB 或 IIC 期)黑素瘤的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 II 期(例如 IIA、IIB 或 IIC 期)黑素瘤。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 III 期(例如 IIIA、IIIB 或 IIIC 期)黑素瘤的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 III 期(例如 IIIA、IIIB 或 IIIC 期)黑素瘤。另一態樣中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 IV 期黑素瘤的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 IV 期黑素瘤。

【0138】 另一態樣中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療卵巢癌的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224

與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療卵巢癌。在一些實施例中，卵巢癌為如 FIGO 卵巢癌分期標準所定義之 I 期癌症。卵巢癌可為 IA、IB 或 IC (例如 IC1、IC2 或 IC3) 期癌症。在另一實施例中，卵巢癌為 II 期癌症。卵巢癌可為 IIA 或 IIB 期癌症。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 I 期(例如 IA、IB、IC1、IC2 或 IC3 期)卵巢癌的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 I 期(例如 IA、IB、IC1、IC2 或 IC3 期)卵巢癌。在另一態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 II 期(例如 IIA 或 IIB 期)卵巢癌的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 II 期(例如 IIA 或 IIB 期)卵巢癌。

【0139】 本文亦提供藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療乳癌的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療乳癌。乳癌可為 HER2 陰性乳癌。乳癌可為 HER2 陽性乳癌。乳癌可為三陰性乳癌。在一些實施例中，乳癌為 IA 期或 IB 期癌症。在另一實施例中，乳癌為 IIA 期或 IIB 期癌症。在其他實施例中，乳癌為 IIIA 期、IIIB 期或 IIIC 期癌症。在其他實施例中，乳癌為 IV 期癌症。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描

述之組合來治療 I 期(例如 IA 或 IB 期)乳癌的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 I 期(例如 IA 或 IB 期)乳癌。在另一態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 II 期(例如 IIA 或 IIB 期)乳癌的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 II 期(例如 IIA 或 IIB 期)乳癌。在另一態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 III 期(例如 IIIA、IIIB 或 IIIC 期)乳癌的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 III 期(例如 IIIA、IIIB 或 IIIC 期)乳癌。另一態樣中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 IV 期乳癌的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 IV 期乳癌。

【0140】 本文提供治療胰臟癌之方法。在一個態樣中，該方法包括藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療胰臟癌，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，

該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療胰臟癌。在一些實施例中，胰臟癌為局部晚期、手術切除或未切除胰臟癌或轉移性胰臟腺癌瘤。在一些實施例中，胰臟癌為 IA 期或 IB 期癌症。在另一實施例中，胰臟癌為 IIA 期或 IIB 期癌症。在其他實施例中，胰臟癌為 III 期癌症。在其他實施例中，胰臟癌為 IV 期癌症。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 I 期(例如 IA 或 IB 期)胰臟癌的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 I 期(例如 IA 或 IB 期)胰臟癌。在另一態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 II 期(例如 IIA 或 IIB 期)胰臟癌的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 II 期(例如 IIA 或 IIB 期)胰臟癌。在另一態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 III 期胰臟癌的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 III 期胰臟癌。另一態樣中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 IV 期胰臟癌的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、

PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 IV 期胰臟癌。

【0141】 本文進一步提供藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療腎臟細胞癌瘤的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療腎臟細胞癌瘤。在一些實施例中，腎臟細胞癌瘤為 I 期癌症。在另一實施例中，腎臟細胞癌瘤為 II 期癌症。在其他實施例中，腎臟細胞癌瘤為 III 期癌症。在其他實施例中，腎臟細胞癌瘤為 IV 期癌症。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 I 期腎臟細胞癌瘤的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 I 期腎臟細胞癌瘤。在另一態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 II 期腎臟細胞癌瘤的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 II 期腎臟細胞癌瘤。在另一態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 III 期腎臟細胞癌瘤的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物

的組合來治療 III 期腎臟細胞癌。另一態樣中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 IV 期腎臟細胞癌的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 IV 期腎臟細胞癌。

【0142】 本文亦提供藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療結腸直腸癌之方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療結腸直腸癌。在一些實施例中，結腸直腸癌為 I 期癌症。在另一實施例中，結腸直腸癌為 IIA 期、IIB 期或 IIC 期癌症。在其他實施例中，結腸直腸癌為 IIIA 期、IIIB 期或 IIIC 期癌症。在其他實施例中，結腸直腸癌為 IVA 期或 IVB 期癌症。在某些情況下，藉由癌症之等級來進一步表徵結腸直腸癌。結腸直腸癌可為處於本文所提供之分期中之任一者中的 1 級、2 級、3 級或 4 級癌症。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 I 期結腸直腸癌的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 I 期結腸直腸癌。在另一態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 II 期(例如 IIA、IIB 或 IIC 期)結腸直腸癌的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、

PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 II 期(例如 IIA、IIB 或 IIC 期)結腸直腸癌。在另一態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 III 期(例如 IIIA、IIIB 或 IIIC 期)結腸直腸癌的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 III 期(例如 IIIA、IIIB 或 IIIC 期)結腸直腸癌。另一態樣中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 IV 期(例如 IVA 或 IVB 期)結腸直腸癌的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 IV 期(例如 IVA 或 IVB 期)結腸直腸癌。

【0143】 在其他實施例中，癌症為選自以下之血液性癌症：淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma, NHL)、霍奇金氏淋巴瘤、里德-斯特恩伯格病(Reed-Sternberg disease)、多發性骨髓瘤(MM)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴細胞性白血病(ALL)或慢性淋巴細胞性白血病(CLL)。在某些實施例中，癌症為霍奇金氏淋巴瘤或里德-斯特恩伯格病。

【0144】 在某些實施例中，治療癌症之方法包括藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 NHL 的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方

法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 NHL。NHL 可藉由其根據例如安阿伯分期系統(Ann Arbor staging system)之分期來表徵。NHL 可為惰性 NHL (例如濾泡性淋巴瘤(FL)；淋巴漿細胞性淋巴瘤(LL)；邊緣區淋巴瘤(MZL)或原發性皮膚間變性大細胞淋巴瘤)或侵襲性 NHL (例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)；濾泡性大細胞淋巴瘤 III 期；間變性大細胞淋巴瘤；結外 NK-/T 細胞淋巴瘤；淋巴瘤樣肉芽腫病；血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤；周圍 T 細胞淋巴瘤；血管內大 B 細胞淋巴瘤；伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)；淋巴母細胞性淋巴瘤；成人 T 細胞白血病/淋巴瘤；或套細胞淋巴瘤)。在一些實施例中，NHL 為 I 期(例如 I(I)期(胸腺)或 I(E)期(淋巴系統))癌症。在另一實施例中，NHL 為 II 期(例如 II(I)期(淋巴結)或 II(E)期(附近器官))癌症。在其他實施例中，NHL 為 III 期(例如 III(I)期(淋巴結)、III(E)期(附近器官)、III(S)期(脾臟)或 III(ES)期(附近器官及脾臟))癌症。在其他實施例中，NHL 為 IV 期癌症。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 I 期(例如 I(I)或 I(E)期) NHL 的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 I 期(例如 I(I)或 I(E)期) NHL。在另一態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 II 期(例如 II(I)或 II(E)期) NHL 的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 II 期(例如 II(I)或 II(E)期) NHL。在另一態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本

文所描述之組合來治療 III 期(例如 III(I)、III(E)、III(S)或 III(ES)期) NHL 的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 III 期(例如 III(I)、III(E)、III(S)或 III(ES)期) NHL。另一態樣中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 IV 期 NHL 的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 IV 期 NHL。

【0145】 另一態樣中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療霍奇金氏淋巴瘤的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療霍奇金氏淋巴瘤。霍奇金氏淋巴瘤可為經典或結節性淋巴細胞佔優勢的。在一些實施例中，霍奇金氏淋巴瘤包括里德-斯特恩伯格細胞且可引起里德-斯特恩伯格病。在一些實施例中，霍奇金氏淋巴瘤為 I 期癌症。在另一實施例中，霍奇金氏淋巴瘤為 II 期癌症。在其他實施例中，霍奇金氏淋巴瘤為 III 期癌症。在其他實施例中，霍奇金氏淋巴瘤為 IV 期癌症。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 I 期霍奇金氏淋巴瘤的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物

的組合來治療 I 期霍奇金氏淋巴瘤。在另一態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 II 期霍奇金氏淋巴瘤的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 II 期霍奇金氏淋巴瘤。在另一態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 III 期霍奇金氏淋巴瘤的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 III 期霍奇金氏淋巴瘤。另一態樣中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 IV 期霍奇金氏淋巴瘤的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 IV 期霍奇金氏淋巴瘤。

【0146】 另一態樣中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療慢性淋巴細胞性白血病(CLL)的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 CLL。CLL 可根據拉伊系統(Rai system)或比奈系統(Binet System)進行分期。舉例而言，在一個實施例中，CLL 為拉伊 I 期癌症。在另一實施例中，CLL 為拉伊 II 期癌症。在其他實施例中，CLL 為拉伊 III 期癌症。在其他實施例中，CLL

為拉伊 IV 期癌症。在另一實施例中，CLL 為比奈 A 期癌症。CLL 可為比奈 B 期癌症。CLL 可為比奈 C 期癌症。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療拉伊 I 期 CLL 的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療拉伊 I 期 CLL。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療拉伊 II 期 CLL 的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療拉伊 II 期 CLL。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療拉伊 III 期 CLL 的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療拉伊 III 期 CLL。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療拉伊 IV 期 CLL 的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療拉伊 IV 期 CLL。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療比奈 A 期 CLL 的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、

REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療比奈 A 期 CLL。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療比奈 B 期 CLL 的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療比奈 B 期 CLL。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療比奈 C 期 CLL 的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療比奈 C 期 CLL。

【0147】 另一態樣中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療急性淋巴母細胞性白血病(ALL)的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 ALL。ALL 可根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)分類進行表徵。ALL 可為 T 細胞淋巴母細胞性白血病。ALL 可為 B 細胞淋巴母細胞性白血病。ALL 可為選自以下之具有復發性基因異常的 B 細胞淋巴母細胞性白血病：

B 淋巴母細胞性白血病/淋巴瘤伴 t(9;22)(q34;q11.2)，BCR-ABL1；

B 淋巴母細胞性白血病/淋巴瘤伴 t(v;11q23)；重排 MLL；

B 淋巴母細胞性白血病/淋巴瘤伴 t(12;21)(p13;q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)；

B 淋巴母細胞性白血病/淋巴瘤伴超二倍性；

B 淋巴母細胞性白血病/淋巴瘤伴亞二倍性；

B 淋巴母細胞性白血病/淋巴瘤伴 t(5;14)(q31;q32) IL3-IGH；或

B 淋巴母細胞性白血病/淋巴瘤伴 t(1;19)(q23;p13.3) TCF3-PBX1。

【0148】 另一態樣中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療慢性骨髓性白血病(CML)的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 CML。CML 可藉由疾病之階段來表徵。在一個實施例中，CML 處於慢性期(例如患者在其血液或骨髓中具有約小於 10%之母細胞)。在另一實施例中，CML 處於加速期(例如患者具有(1)在其血液或骨髓中超過 10%之母細胞但少於 20%之母細胞；(2)佔白血細胞(WBC)計數之至少約 20%的嗜鹼性粒細胞計數；(3)高 WBC 計數；(4)高或低血小板計數；或(5)白血病細胞中之染色體變化)。在其他實施例中，CML 處於急變期(例如患者在其血液或骨髓中具有大於 20%之母細胞)。在一個態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療處於慢性期之 CML 的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療慢性期之 CML。在另一態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療處於加速期之 CML 的方法，其中該組合包括式

I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療加速期之 CML。在另一態樣中，該方法為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療處於急變期之 CML 的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療急變期之 CML。

【0149】本文亦提供藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來治療 AML 的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一態樣中，該方法包括藉由投與 AMP-224 與本文所描述之式 I 化合物的組合來治療 AML。AML 可藉由例如 WHO 分類系統來表徵。在一個實施例中，AML 之特徵為具有某些基因異常，包括以下提供之彼等：

AML 伴染色體 8 與 21 之間的易位；

AML 伴染色體 16 中之易位或倒位；

AML 伴染色體 9 與 11 之間的轉位；

APL (M3)伴染色體 15 與 17 之間的易位；

AML 伴染色體 6 與 9 之間的易位；

AML 伴染色體 3 中之易位或倒位；或

AML (巨核母細胞性)伴染色體 1 與 22 之間的易位。

【0150】 AML 可表徵為具有骨髓發育不良相關變化。AML 可表徵為與先前抗癌治療(例如化學治療或放射治療)有關。AML 可表徵為被視為不屬於以上 WHO 群組且包括例如以下之 AML：

AML 伴極少分化(M0)；

AML 不伴成熟(M1)；

AML 伴成熟(M2)；

急性髓單核細胞性白血病(M4)；

急性單核細胞性白血病(M5)；

急性紅白血病(M6)；

急性巨核母細胞性白血病(M7)；

急性嗜鹼性細胞白血病；或

急性全骨髓增生伴纖維化。

【0151】 本文所描述之組合可在診斷之後的任何時候向癌症患者投與。舉例而言，癌症患者可為初次接受治療的(亦即尚未因所診斷之癌症而接受過癌症治療)。癌症患者可對於一種癌症而言為初次接受治療的，但可經診斷具有因例如轉移或惡性腫瘤產生之一或多種其他癌症。癌症患者可對於一或多種癌症而言為初次接受免疫檢查點治療的。癌症患者可具有難治性癌症。在某些情況下，本文所描述之組合係作為第一線治療(例如向初次接受治療之癌症患者投與的首次治療)投與至有需要之患者。

【0152】 然而，癌症發病率及死亡率常常與無效治療或癌症獲得對一或多種癌症治療之抗性或對一或多種癌症治療而言變得難治相關。因此，本文所描述之組合可作為第二線、第三線、第四線、第五線、第六線或第更多線治療投與至有需要之患者。本文所描述之組合可投與至已用至少一種抗癌治療或抗癌劑治療過之癌症患者。在某些情況下，患者已接收過至少一

種抗癌治療，包括例如化學治療、放射治療、手術、靶向治療、免疫治療或其組合。患者可具有對使用至少一種抗癌劑之治療具抗性/難治性的癌症。

【0153】本文中之治療癌症之方法包括治療已用 PD-L1 檢查點抑制劑治療過且對治療未經歷反應或已經歷部分反應或穩定疾病，但然後對治療產生抗性並且出現疾病進展或對治療已經歷完全反應，但然後對治療產生抗性並且出現疾病進展(如由 RECIST 或其他準則所定義)的個體。抗性定義為治療期間之疾病進展或缺乏對治療之反應。此類 PD-L1 抑制劑抗體治療失敗可用 PD-1 與 HDAC 抑制劑之組合來治療，該 HDAC 抑制劑為諸如但不限於 HBI-8000 或抑制選自 HDAC1、HDAC2 或 HDAC3 中之一或多者的癌症相關 I 類 HDAC 的 HDAC 抑制劑。在一些情況下，HDAC 抑制劑亦抑制 IIb 類 HDAC10。HBI-8000 經報導在低蔡莫耳濃度下抑制 HDAC 1、2、3 及 10 (參見 Zhi-Qiang Ning 等人, *Cancer Chemother Pharmacol* (2012) 69:901-909)。其對 HDAC 8 及 11 亦具有活性。Ning 等人亦報導 HBI-8000 與恩替司他 (Entinostat) 相比對 HDAC 1、2、3、8、10 及 11 具更大活性。另外，HBI-8000 具有有利藥物動力學型態及安全型態，從而允許連續給藥-經口投與 pK (t_{1/2} 約 17 小時)。

反應準則

RECIST：

【0154】RECIST 為一組已確立之準則或標準，其國際上經識別用於評估在臨床試驗中及臨床實踐中之患者反應、穩定性及進展。因歐洲癌症研究及治療組織(European Organization for Research and Treatment of Cancer)、美國國家癌症協會(National Cancer Institute of the United States)及加拿大國家癌症協會臨床試驗小組(National Cancer Institute of Canada Clinical Trials

Group)之共同努力,RECIST 最初於 2000 年出版且於 2009 年修訂(Eisenhauer EA 等人; New response criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (版本 1.1); *Eur J Cancer* 2009; 45:228-47), 在傳統上已用於評估對化學治療之反應。

目標病變之評估：

【0155】 完全反應(CR)：所有目標病變消失；部分反應(PR)：將基線總和 LD 作為參考，目標病變之 LD (最長直徑)的總和降低至少 30%；穩定疾病(SD)：將自治療開始起之最小總和 LD 作為參考，既不充分縮小而符合 PR 亦不充分增加而符合 PD；進行性疾病(PD)：將自治療開始起記錄之最小總和 LD 作為參考，目標病變之 LD 的總和增加至少 20%或出現一或多種新病變。

非目標病變之評估

【0156】 完全反應(CR)：所有非目標病變消失且腫瘤標記物含量正常化；不完全反應/穩定疾病(SD)：一或多種非目標病變之持久性或/及腫瘤標記物含量之維持超過正常限值；進行性疾病(PD)：出現一或多種新病變及/或現有非目標病變之明確進展。

其他反應準則

【0157】 其他反應準則包括免疫相關反應準則或 iRECIST，其如 Wolchok 等人於 2009 年(Wolchok JD 等人; Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15(23):7412-20)及經修訂之國際工作組反應準則(Cheson BD 等人, Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25:579-586)所定義。

【0158】 治療癌症之方法包括藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來抑制細胞生長的方法，其中該組合包括式 I 化合物及本文所描述之 PD-1 抑制劑。在一個實例中，PD-1 抑制劑為 AMP-224。在另一實例中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來抑制細胞生長的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。

【0159】 本文亦提供藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來抑制有需要之患者的癌症轉移的方法，其中該組合包括式 I 化合物及本文所描述之 PD-1 抑制劑。在一個實例中，PD-1 抑制劑為 AMP-224。在另一實例中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來抑制有需要之患者之癌症轉移的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在一些實施例中，轉移抑制了至少約 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 100%。

【0160】 另一態樣中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來減少有需要之癌症患者中預先存在之腫瘤轉移的方法，其中該組合包括式 I 化合物及本文所描述之 PD-1 抑制劑。在一個實例中，PD-1 抑制劑為 AMP-224。在另一實例中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來減少有需要之癌症患者中預先存在之腫瘤轉移的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在一些實施例中，預先存在之腫瘤轉移減少了至少約 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 100%。

【0161】 在另一態樣中，治療癌症之方法亦提供藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來降低個體之腫瘤負荷的方法，其中該組合包括式 I 化合物及本文所描述之 PD-1 抑制劑。在一個實例中，PD-1 抑制劑為 AMP-224。在另一實例中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來減少個體中之腫瘤負荷的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在一些實施例中，腫瘤負荷降低了至少約 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 100%。

【0162】 在另一態樣中，治療癌症之方法亦提供藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來減少個體中之腫瘤負荷的方法，其中該組合包括式 I 化合物及本文所描述之 PD-1 抑制劑。在一個實例中，PD-1 抑制劑為 AMP-224。在另一實例中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來減少個體中之腫瘤負荷的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在一些實施例中，腫瘤負荷降低了至少約 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 100%。

【0163】 本文所描述之治療癌症之方法亦提供增加或以其他方式延長某些時期之疾病進展時間的方法(包括癌症晚期，諸如本文所描述之 III 期及 IV 期癌症)。可藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來延長患者中之疾病進展時間，其中該組合包括式 I 化合物及本文所描述之 PD-1 抑制劑。在一個實例中，PD-1 抑制劑為 AMP-224。在另一實例中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來增加患者之疾病進展時間的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在

一些實施例中，增加為未經治療情況下與經本文所描述之組合治療情況下的疾病進展時間之間的比較。在一些實施例中，本文所描述之方法將疾病進展時間延長了至少 1 週、2 週、3 週、4 週、1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、1 年或更長時間，包括其中之值。

【0164】 本文所描述之治療癌症之方法亦提供增加或以其他方式延長經診斷具有如本文所描述之癌症的患者的存活期(包括總存活期)的方法。可藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來延長患者存活期，其中該組合包括式 I 化合物及本文所描述之 PD-1 抑制劑。在一個實例中，PD-1 抑制劑為 AMP-224。在另一實例中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來延長患者存活期的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在一些實施例中，增加為未經治療情況下與經如本文所描述之組合治療情況下的存活期之間的比較。在一些實施例中，本文所描述之方法將存活期延長了至少 1 週、2 週、3 週、4 週、1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、1 年、2 年或更長時間，包括其中之值。

【0165】 本文所描述之治療癌症之方法亦提供增加經診斷具有如本文所描述之癌症的患者之無進展存活期的方法。可在患者中藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來延長患者無進展存活期，其中該組合包括式 I 化合物及本文所描述之 PD-1 抑制劑。在一個實例中，PD-1 抑制劑為 AMP-224。在另一實例中為藉由投與治療有效量之本文所描述之組合來增加經診斷具有癌症之患者之無進展存活期的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱

為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在一些實施例中，增加為未經治療情況下與經如本文所描述之組合治療情況下的無進展存活期之間的比較。在一些實施例中，本文所描述之方法將無進展存活期增加了至少 1 週、2 週、3 週、4 週、1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、1 年、2 年或更長時間，包括其中之值。

【0166】 本文亦提供藉由投與有效量之本文所描述之組合來降低有需要之患者中的髓源性抑制細胞(MDSC)的含量的方法，其中該組合包括式 I 化合物及本文所描述之 PD-1 抑制劑。在另一實例中為與單獨投與式 I 化合物或 PD-1 抑制劑相比，藉由投與有效量之本文所描述之組合來降低有需要之患者中之髓源性抑制細胞(MDSC)的含量的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。MDSC 之減少可對本文所描述之癌症的治療有益。可在投與本文所描述之組合之前、期間及之後量測人類患者中之 MDSC 含量。在一些實施例中，比較患者中之投與前與投與後 MDSC 量可為適用的。在投與之後 MDSC 之量、含量或數目減少可指示該組合在例如治療本文所描述之癌症時之有效性。可在使用本文所描述之組合之本文所描述之治療或療程過程中監測 MDSC 含量。在此類情況下，在投與過程期間之各個點對 MDSC 含量之測定可指示療程之有效性。

【0167】 本文亦提供降低有需要之患者中的 Treg 細胞百分比或含量之方法。此類方法包括投與有效量之本文所描述之組合，其中該組合包括式 I 化合物及本文所描述之 PD-1 抑制劑。在一個實例中，PD-1 抑制劑為 AMP-224。在另一實例中為藉由向有需要之患者投與有效量之本文所描述之組合來降

低該患者中之 Treg 細胞的百分比或含量的方法，其中該組合包括式 I 化合物及選自以下之 PD-1 抗體：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680，其中與投與之前的含量相比，該投與降低患者中之 Treg 細胞的百分比或含量。Treg 細胞之減少可對本文所描述之癌症的治療有益。可在投與本文所描述之組合之前、期間及之後量測人類患者中之 Treg 細胞含量。在一些實施例中，比較患者中之投與前與投與後 Treg 細胞量可為適用的。在投與之後 Treg 細胞之量、含量或數目減少可指示該組合在例如治療本文所描述之癌症時之有效性。可在使用本文所描述之組合之本文所描述之治療或療程過程中監測 Treg 細胞含量。在此類情況下，在投與過程期間之各個點對 Treg 細胞含量之測定可指示療程之有效性。

【0168】 本文所描述之組合可適合用於增強自然殺傷(NK)細胞活性的方法中。本文所描述之組合亦可適合用於增強細胞毒性 T 細胞之活性的方法中。增強方法包括使 NK 細胞或細胞毒性 T 細胞與本文所描述之組合接觸，其中該組合使 NK 細胞或細胞毒性 T 細胞之活性相對於其在接觸之前的活性有所增強。在一些實施例中，增強之 NK 細胞或細胞毒性 T 細胞活性係在已投與如本文所描述之組合的癌症患者中。此類適合用於增強 NK 細胞或細胞毒性 T 細胞之活性的組合可包括 AMP-224。在其他實例中，本文所描述之適合用於增強 NK 細胞或細胞毒性 T 細胞之活性的方法中的組合包括選自以下之 PD-1：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。

【0169】 在投與如本文所描述之組合後本文所描述之組合亦可增強癌症患者中的抗體依賴性細胞介導之細胞毒性。

【0170】 本文所描述之組合可包括各治療(例如式 I 化合物及 PD-1 抑制劑)之投與，其中該投與係同時或依序(以任一順序)進行。在一個實施例中，式 I 化合物及 PD-1 抑制劑係同時投與(例如在距離彼此至少 1 至 5 min 內)。在另一實施例中，式 I 化合物及 PD-1 抑制劑係依序投與(例如在距離彼此至少 10 min、15 min、30 min、1 h、2 h、5 h、10 h、12 h、1 天、2 天、5 天、7 天、14 天或 21 天內)。

【0171】 在一個實施例中，式 I 化合物與選自以下之 PD-1 抗體同時投與：納武單抗、派姆單抗、皮地利珠單抗、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210 或 MEDI0680。在另一實施例中，可在投與納武單抗之前投與式 I 化合物。在另一實施例中，可在投與派姆單抗之前投與式 I 化合物。在另一實施例中，可在投與皮地利珠單抗之前投與式 I 化合物。在另一實施例中，可在投與 REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)之前投與式 I 化合物。在另一實施例中，可在投與 PDR 001 之前投與式 I 化合物。在另一實施例中，可在投與 MEDI0680 之前投與式 I 化合物。在另一實施例中，可在投與納武單抗之後投與式 I 化合物。在另一實施例中，可在投與派姆單抗、阿特珠單抗(atenzolizumab)或 SHR-1210 之後投與式 I 化合物。在另一實施例中，可在投與皮地利珠單抗、阿特珠單抗或 SHR-1210 之後投與式 I 化合物。在另一實施例中，可在投與 REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)之後投與式 I 化合物。在另一實施例中，可在投與 PDR 001 之後投與式 I 化合物。在另一實施例中，可在投與 MEDI0680 之後投與式 I 化合物。

在另一實施例中，式 I 化合物與 AMP-224 同時投與。在另一實施例中，在投與 AMP-224 之前投與式 I 化合物。在另一實施例中，在投與 AMP-224 之後投與式 I 化合物。

【0172】 可例如每天一次(QD)、每天兩次(BID)、每週一次(QW)、每週兩次(BIW)、每週三次(TIW)或每月(QM)投與式 I 化合物。舉例而言，可每天兩次投與式 I 化合物。可每週三次投與式 I 化合物。在某些情況下，每週 2 至 3 次投與式 I 化合物。在另一實施例中，每天一次投與式 I 化合物。可每天一次投與化合物持續約 1 天至約 7 天、1 天至約 14 天、1 天至約 21 天、1 天至約 28 天或每天投與直至出現疾病進展或不可接受之毒性。式 I 化合物之投與可部分取決於患者之耐受性，其中更大之耐性可允許更大或更頻繁之投與。或者，在患者對式 I 化合物顯示不良耐受性之情況下，可給予較小量之化合物或進行較不頻繁之給藥。亦可在達成最大治療效果時停止投與化合物且然後在有理由進一步投與時恢復，不過使用替代時程及劑量。式 I 化合物可以如本文所描述之任何療程來投與。

【0173】 舉例而言，可每天一次以約 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、85 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg 或 200 mg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每週兩次以約 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、85 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg 或 200 mg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每週三次以約 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、85 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg 或 200 mg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每週一次以約 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、85 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg 或 200 mg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，

可每 2 週一次以約 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、85 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg 或 200 mg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每天一次以約 5 mg 或約 10 mg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每週兩次以約 5 mg 或約 10 mg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每週三次以約 5 mg 或約 10 mg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每週一次以約 5 mg 或約 10 mg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每 2 週一次以約 5 mg 或約 10 mg 之量投與式 I 化合物。式 I 化合物之投與可為連續的。式 I 化合物之投與可為間斷的。

【0174】舉例而言，可每天一次以約 1 mg 至約 10 mg、1 mg 至約 25 mg、1 mg 至約 50 mg、5 mg 至約 10 mg、5 mg 至約 25 mg、5 mg 至約 50 mg、10 mg 至約 25 mg、10 mg 至約 50 mg、50 mg 至約 100 mg 或 100 mg 至約 200 mg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每週兩次以約 1 mg 至約 10 mg、1 mg 至約 25 mg、1 mg 至約 50 mg、5 mg 至約 10 mg、5 mg 至約 25 mg、5 mg 至約 50 mg、10 mg 至約 25 mg、10 mg 至約 50 mg、50 mg 至約 100 mg 或 100 mg 至約 200 mg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每週三次以約 1 mg 至約 10 mg、1 mg 至約 25 mg、1 mg 至約 50 mg、5 mg 至約 10 mg、5 mg 至約 25 mg、5 mg 至約 50 mg、10 mg 至約 25 mg、10 mg 至約 50 mg、50 mg 至約 100 mg 或 100 mg 至約 200 mg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每週一次以約 1 mg 至約 10 mg、1 mg 至約 25 mg、1 mg 至約 50 mg、5 mg 至約 10 mg、5 mg 至約 25 mg、5 mg 至約 50 mg、10 mg 至約 25 mg、10 mg 至約 50 mg、50 mg 至約 100 mg 或 100 mg 至約 200 mg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每 2 週一次以約 1 mg 至約 10 mg、1 mg 至約 25 mg、1 mg 至約 50 mg、5 mg 至約 10 mg、5 mg 至約 25 mg、5 mg 至約 50 mg、10 mg 至約 25 mg、10 mg 至約 50 mg、50 mg 至約 100 mg 或 100 mg 至約 200 mg 之量投與式 I 化合物。

至約 25 mg、10 mg 至約 50 mg、50 mg 至約 100 mg 或 100 mg 至約 200 mg 之量投與式 I 化合物。式 I 化合物之投與可為連續的。式 I 化合物之投與可為間斷的。

【0175】 舉例而言，可每天一次以約 0.0001 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.001 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.01 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.01 mg/kg 至約 150 mg/kg、0.01 mg/kg 至約 100 mg/kg、0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg、0.01 mg/kg 至約 25 mg/kg、0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg 或 0.01 mg/kg 至約 5 mg/kg、0.05 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.05 mg/kg 至約 150 mg/kg、0.05 mg/kg 至約 100 mg/kg、0.05 mg/kg 至約 50 mg/kg、0.05 mg/kg 至約 25 mg/kg、0.05 mg/kg 至約 10 mg/kg 或 0.05 mg/kg 至約 5 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 150 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 100 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 50 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 25 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 或 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每週兩次以約 0.0001 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.001 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 150 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 100 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 50 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 25 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 或 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每週三次以約 0.0001 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.001 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 150 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 100 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 50 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 25 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 或 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每週一次以約 0.0001 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.001 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 150 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 100 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 50 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 25 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 或 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，

可每 2 週一次以約 0.0001 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.001 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 200 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 150 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 100 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 50 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 25 mg/kg、0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 或 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之量投與式 I 化合物。式 I 化合物之投與可為連續的。式 I 化合物之投與可為間斷的。

【0176】舉例而言，可每天一次以約 1 mg/kg 至約 200 mg/kg、1 mg/kg 至約 150 mg/kg、1 mg/kg 至約 100 mg/kg、1 mg/kg 至約 50 mg/kg、1 mg/kg 至約 25 mg/kg、1 mg/kg 至約 10 mg/kg 或 1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每週兩次以約 1 mg/kg 至約 200 mg/kg、1 mg/kg 至約 150 mg/kg、1 mg/kg 至約 100 mg/kg、1 mg/kg 至約 50 mg/kg、1 mg/kg 至約 25 mg/kg、1 mg/kg 至約 10 mg/kg 或 1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每週三次以約 1 mg/kg 至約 200 mg/kg、1 mg/kg 至約 150 mg/kg、1 mg/kg 至約 100 mg/kg、1 mg/kg 至約 50 mg/kg、1 mg/kg 至約 25 mg/kg、1 mg/kg 至約 10 mg/kg 或 1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之量投與式 I 化合物。舉例而言，可每週一次以約 1 mg/kg 至約 200 mg/kg、1 mg/kg 至約 150 mg/kg、1 mg/kg 至約 100 mg/kg、1 mg/kg 至約 50 mg/kg、1 mg/kg 至約 25 mg/kg、1 mg/kg 至約 10 mg/kg 或 1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之量投與式 I 化合物。在一個實例中，可每天一次以約 15 mg/kg 至約 75 mg/kg 之量投與式 I 化合物。在另一實例中，可以約 20 mg/kg 至約 50 mg/kg 之量投與式 I 化合物。在另一實例中，可以約 0.001 mg/kg、0.01 mg/kg、0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、10

mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、40 mg/kg、50 mg/kg、60 mg/kg、70 mg/kg、80 mg/kg、90 mg/kg、100 mg/kg、125 mg/kg、150 mg/kg、175 mg/kg 或 200 mg/kg 之量投與式 I 化合物。式 I 化合物之投與可為連續的。式 I 化合物之投與可為間斷的。

【0177】如本文所用，術語每天意在指每天投與一次或超過一次本文所描述之組合的治療性化合物(諸如式 I 化合物)持續一段時間。術語連續意在指每天投與本文所描述之組合的治療性化合物(諸如式 I 化合物)持續不間斷之至少 10 天至 52 週之時間。如本文所用之術語間斷的或間斷地意在指以規律或不規律間隔停止及開始。舉例而言，間斷性投與本文所描述之組合的治療性化合物(諸如式 I 化合物)包括每週投與一至六天(例如每週 2 至 3 次或每天一次)、週期性投與(例如每天投與持續兩個至八個連續週，然後為至少一天不投與之休息期)或例如隔天投與。

【0178】在 PD-1 抑制劑為 PD-1 抗體之情況下，其可根據已確定之療程(諸如提供於包裝插頁中之彼等)來投與。PD-1 抗體可以本文所描述之量來投與且可每週一次、每 2 週一次(Q2W)或每 3 週一次(Q3W)來投與。在一個實施例中，每兩週或三週一次投與 PD-1 抗體。在另一實施例中，每 2 週一次投與 PD-1 抗體。在其他實施例中，每 3 週一次投與 PD-1 抗體。在其他實施例中，每週兩次投與 PD-1 抗體持續至少 3 週。

【0179】舉例而言，可每週一次以約 0.1 至約 10 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg)之量投與納武單抗。舉例而言，可每 2 週一次以約 0.1 至約 10 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg)之量投與納武單抗。舉例而言，可每 4 週一次以約 0.1 至約 10 mg/kg

(包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg)之量投與納武單抗。舉例而言，可以約 0.1 至約 10 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg)之量每 4 週兩次(B4W)投與納武單抗。舉例而言，可每 3 週一次以約 0.1 至約 10 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg)之量投與納武單抗。納武單抗之投與可為連續的。納武單抗之投與可為間斷的。

【0180】 可以靜脈輸注形式歷時約 10、20、30、40、50 或 60 或更多分鐘投與納武單抗。可每 1、2、3、4、5 或更多週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與納武單抗。可每兩週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與納武單抗。可每三週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與納武單抗。可每四週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與納武單抗。可根據包裝插頁以靜脈輸注形式投與納武單抗。納武單抗之投與可為連續的。納武單抗之投與可為間斷的。

【0181】 舉例而言，可以約 0.5 至約 20 mg/kg (包括例如 0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg)之量投與派姆單抗。舉例而言，可每週一次以約 0.5 至約 20 mg/kg (包括例如 0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg)之量投與派姆單抗。舉例而言，可每 2 週一次以約 0.5 至約 20 mg/kg (包括例如 0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg)之量投

與派姆單抗。舉例而言，可每 3 週一次以約 0.5 至約 20 mg/kg (包括例如 0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg) 之量投與派姆單抗。舉例而言，可每 4 週一次以約 0.5 至約 20 mg/kg (包括例如 0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg) 之量投與派姆單抗。派姆單抗之投與可為連續的。派姆單抗之投與可為間斷的。

【0182】 可以靜脈輸注形式歷時約 10、20、30、40、50 或 60 或更多分鐘投與派姆單抗。可每 1、2、3、4、5 或更多週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與派姆單抗。可每兩週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與派姆單抗。可每三週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與派姆單抗。可每四週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與派姆單抗。可根據所提供之包裝插頁來投與派姆單抗。派姆單抗之投與可為連續的。派姆單抗之投與可為間斷的。

【0183】 舉例而言，可每週一次以約 0.1 至約 30 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg) 之量投與皮地利珠單抗。舉例而言，可每 2 週一次以約 0.1 至約 30 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg) 之量投與皮地利珠單抗。舉例而言，可每 3 週一次以約 0.1 至約 30 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、

25 mg/kg、30 mg/kg)之量投與皮地利珠單抗。舉例而言，可每 4 週一次以約 0.1 至約 30 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg)之量投與皮地利珠單抗。皮地利珠單抗之投與可為連續的。皮地利珠單抗之投與可為間斷的。

【0184】 可以靜脈輸注形式歷時約 10、20、30、40、50 或 60 或更多分鐘投與皮地利珠單抗。可每 1、2、3、4、5 或更多週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與皮地利珠單抗。可每兩週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與皮地利珠單抗。可每三週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與皮地利珠單抗。可每四週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與皮地利珠單抗。皮地利珠單抗之投與可為連續的。皮地利珠單抗之投與可為間斷的。

【0185】 舉例來說，可每週一次以約 1 至約 50 mg/kg (包括例如 5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg)之量投與 AMP-224。舉例來說，可每 2 週一次以約 1 至約 50 mg/kg (包括例如 5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg)之量投與 AMP-224。舉例來說，可每 3 週一次以約 1 至約 50 mg/kg (包括例如 5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg)之量投與 AMP-224 (例如藉由皮下投與)。舉例來說，可每 4 週一次以約 1 至約 50 mg/kg (包括例如 5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg)之量投與 AMP-224 (例如藉由皮下投與)。AMP-224 之投與可為連續的。AMP-224 之投與可為間斷的。

【0186】 可以靜脈輸注形式歷時約 10、20、30、40、50 或 60 或更多分鐘投與 AMP-224。可每 1、2、3、4、5 或更多週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與 AMP-224。可每兩週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與 AMP-224。可每三週兩次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與 AMP-224。可每六週三次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與 AMP-224。AMP-224 之投與可為連續的。AMP-224 之投與可為間斷的。

【0187】 舉例來說，可每 2 週一次以約 0.1 至約 30 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg)之量投與 REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)。舉例來說，可每 4 週一次以約 0.1 至約 30 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg)之量投與 REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)。舉例來說，可每 4 週兩次以約 0.1 至約 30 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg)之量投與 REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)。舉例來說，可每週一次以約 0.1 至約 30 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg)之量投與 REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)。REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)之投與可為連續的。REGN2810 之投與可為間斷的。

【0188】 可以靜脈輸注形式歷時約 10、20、30、40、50 或 60 或更多分鐘投與 REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)。可每 1、2、3、4、5 或更多週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與 REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)。可每兩週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與 REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)。可每三週兩次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與 REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)。可每六週三次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與 REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)。REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)之投與可為連續的。REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)之投與可為間斷的。

【0189】 舉例而言，可每週一次以約 0.5 至約 30 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg)之量投與 PDR 001。舉例而言，可每 2 週一次以約 0.5 至約 30 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg)之量投與 PDR 001。舉例而言，可每 3 週一次以約 0.5 至約 30 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg)之量投與 PDR 001。舉例而言，可每 4 週一次以約 0.5 至約 30 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg)之量投與 PDR 001。PDR 001 之投與可為連續的。PDR 001 之投與可為間斷的。

【0190】 可以靜脈輸注形式歷時約 10、20、30、40、50 或 60 或更多分鐘投與 PDR 001。可每 1、2、3、4、5 或更多週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與 PDR 001。可每兩週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與 PDR 001。可每三週兩次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與 PDR 001。可每三週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與 PDR 001。PDR 001 之投與可為連續的。PDR 001 之投與可為間斷的。

【0191】 舉例來說，可每週一次以約 0.5 至約 30 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg)之量投與 MEDI0680。舉例來說，可每 2 週一次以約 0.5 至約 30 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg)之量投與 MEDI0680。舉例來說，可每 3 週一次以約 0.5 至約 30 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg)之量投與 MEDI0680。舉例來說，可每 4 週一次以約 0.5 至約 30 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg)之量投與 MEDI0680。MEDI0680 之投與可為連續的。MEDI0680 之投與可為間斷的。

【0192】 可以靜脈輸注形式歷時約 10、20、30、40、50 或 60 或更多分鐘投與 MEDI0680。可每 1、2、3、4、5 或更多週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與 MEDI0680。可每兩週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與

MEDI0680。可每三週兩次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與 MEDI0680。
可每三週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與 MEDI0680。MEDI0680
之投與可為連續的。MEDI0680 之投與可為間斷的。

【0193】舉例來說，可每週一次以約 0.5 至約 20 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、
0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5
mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg)
之量投與 SHR-1210。舉例來說，可每 2 週一次以約 0.5 至約 20 mg/kg (包
括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3
mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、
15 mg/kg、20 mg/kg)之量投與 SHR-1210。舉例來說，可每 3 週一次以約 0.5
至約 20 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、
2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、
10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg)之量投與 SHR-1210。舉例來說，可每 4 週
一次以約 0.5 至約 20 mg/kg (包括例如 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7
mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、
8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg)之量投與 SHR-1210。
SHR-1210 之投與可為連續的。SHR-1210 之投與可為間斷的。

【0194】可以靜脈輸注形式歷時約 10、20、30、40、50 或 60 或更多分鐘
投與 SHR-1210。可每 1、2、3、4、5 或更多週一次以靜脈輸注形式歷時約
60 分鐘投與 SHR-1210。可每兩週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與
SHR-1210。可每三週兩次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與 SHR-1210。
可每三週一次以靜脈輸注形式歷時約 60 分鐘投與 SHR-1210。SHR-1210 之
投與可為連續的。SHR-1210 之投與可為間斷的。

【0195】 本文所描述之組合可以一療程來投與。該療程可經構建以在預定時間段(例如投藥時間)內提供治療有效量之式 I 化合物及 PD-1 抑制劑(例如 PD-1 抗體)。該療程可經構建以限制或預防本文所描述之組合之組分中之每一者的副作用或不希望之併發症。該療程可以使得組合中之兩種治療之效果增加(例如產生協同作用)的方式來構建。適合用於治療癌症之療程可包括任何投藥天數，其可根據需要而重複。投藥期可由休息期打斷，該休息期包括不投與至少一種治療。舉例而言，一療程可包括投藥期，該等投藥期包括 2、3、5、7、10、15、21、28 或更多天。此等投藥期可重複。舉例而言，一療程可包括如先前所描述之一組天數，其中療程重複 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或更多次。

【0196】 療程可包括至少 1、2、3、5、7、10 或更多天之休息期，其中不再向患者投與至少一種治療。可藉由例如監測患者對藥物之反應或藉由量測治療之功效來確定休息期。休息期可適用於單個治療，使得在休息期中僅停止本文所描述之組合中之一種治療，而其他治療仍投與。休息期可應用於投與至個體之所有治療，使得個體在休息期期間在一組時間段內不接受治療。

【0197】 本文所描述之用於使用本文所描述之組合來治療癌症的療程可持續，直至出現疾病進展或不可接受之毒性。

【0198】 用於投與本文所描述之組合的療程包括例如每週兩次或每週三次投與式 I 化合物及投與 PD-1 抑制劑。舉例而言，可每天一次投與式 I 化合物持續約 21 天，且可每 2 週一次或每 4 週一次投與本文所描述之 PD-1 抗體)。舉例而言，可每週兩次或每週三次投與式 I 化合物，且可每 2 週一次投與本文所描述之 PD-1 抗體。在另一示例性療程中，可每週兩次或每週三次投與式 I 化合物，且可每週兩次投與 PD-1 抗體持續 2 或 3 週。在另一示

例性療程中，可每週兩次或每週三次投與式 I 化合物，且可每 3 週一次投與 PD-1 抗體。在另一示例性療程中，可每週兩次投與式 I 化合物，且可每週一次、每 2 週一次或每 3 週一次投與本文所描述之 PD-1 抑制劑。在某些情況下，此類療程包括投與每週一次、每 2 週一次或每 3 週一次投與之 PD-1 抗體。在另一示例性療程中，可每週三次投與式 I 化合物，且可每週一次、每 2 週一次或每 3 週一次投與本文所描述之 PD-1 抑制劑。在某些情況下，此類療程包括投與每週一次、每 2 週一次或每 3 週一次投與之 PD-1 抗體。在某些情況下，此類療程包括投與每天一次投與之式 I 化合物。在某些情況下，此類療程包括投與每天一次投與持續至少 21 天之式 I 化合物。在另一示例性療程中，可每天一次或每週一次投與式 I 化合物，且每週一次、每 2 週一次或每 3 週一次投與 PD-1 抑制劑(例如 PD-1 抗體)。

【0199】 療程可為派姆單抗與如本文所描述之式 I 化合物一起投與的療程。在一個包括派姆單抗之示例性療程中，可每週兩次或每週三次投與式 I 化合物，且根據提供於例如包裝插頁中之處方資訊投與派姆單抗。在另一示例性療程中，在療程之第 1 天且其後每週兩次以約 1 mg/kg 至約 10 mg/kg 之量投與派姆單抗持續至少三週，直至出現疾病進展或不可接受之毒性，且每週兩次或每週三次在相同時間段投與式 I 化合物。在另一示例性療程中，在療程之第 1 天且其後每 3 週一次以約 1 mg/kg 至約 10 mg/kg 之量投與派姆單抗，直至出現疾病進展或不可接受之毒性，且每週兩次或每週三次在相同時間段投與式 I 化合物。派姆單抗可每週兩次與式 I 化合物一起投與持續 3 週，其中在此類療程過程期間例如每週兩次或每週三次投與式 I 化合物。派姆單抗可每週一次與式 I 化合物一起投與持續 3 週，其中在此類療程過程期間例如每週兩次或每週三次投與式 I 化合物。在另一示例性療程中，派姆單抗可每週一次與式 I 化合物一起投與持續 3 週，其中在此類療程過程期間

例如每天一次或每週一次投與式 I 化合物。如上文所描述，此類療程可重複(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或更多次)。

【0200】 在另一包括派姆單抗之示例性療程中，可每天一次投與式 I 化合物，且根據提供於例如包裝插頁中之處方資訊投與派姆單抗。在另一示例性療程中，在療程之第 1 天且其後每週兩次以約 1 mg/kg 至約 10 mg/kg 之量投與派姆單抗持續至少三週，直至出現疾病進展或不可接受之毒性，且每天一次在相同時間段投與式 I 化合物。在另一示例性療程中，在療程之第 1 天且其後每 3 週一次以約 1 mg/kg 至約 10 mg/kg 之量投與派姆單抗，直至出現疾病進展或不可接受之毒性，且每天一次在相同時間段投與式 I 化合物。派姆單抗可每週兩次與式 I 化合物一起投與持續 3 週，其中在此類療程過程期間例如每天一次投與式 I 化合物。派姆單抗可每週一次與式 I 化合物一起投與持續 3 週，其中在此類療程過程期間例如每天一次投與式 I 化合物。如上文所描述，此類療程可重複(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或更多次)。

【0201】 療程可為納武單抗與如本文所描述之式 I 化合物一起投與的療程。在一個包括納武單抗之示例性療程中，可每週兩次或每週三次投與式 I 化合物，且根據提供於例如包裝插頁中之處方資訊投與納武單抗。在另一示例性療程中，在第 1 天且其後每週兩次以約 1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之量投與納武單抗持續 3 週，直至出現疾病進展或不可接受之毒性，且每週兩次或每週三次在相同時間段投與式 I 化合物。在另一示例性療程中，在第 1 天且其後每 2 週一次以約 1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之量投與納武單抗，直至出現疾病進展或不可接受之毒性，且每週兩次或每週三次在相同時間段投與式 I 化合物。在另一示例性療程中，可每 2 週一次投與納武單抗，其中在此類療程過程期間例如每週兩次或每週三次投與式 I 化合物。在另一示例性療程中，

可每 2 週一次投與納武單抗，其中在此類療程過程期間例如每天一次或每週一次投與式 I 化合物。如上文所描述，此類療程可重複(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或更多次)。

【0202】 在另一包括納武單抗之示例性療程中，可每天一次投與式 I 化合物，且根據提供於例如包裝插頁中之處方資訊投與納武單抗。在另一示例性療程中，在第 1 天且其後每週兩次以約 1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之量投與納武單抗持續 3 週，直至出現疾病進展或不可接受之毒性，且每天一次在相同時間段投與式 I 化合物。在另一示例性療程中，在第 1 天且其後每 2 週一次以約 1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之量投與納武單抗，直至出現疾病進展或不可接受之毒性，且每天一次在相同時間段投與式 I 化合物。在另一示例性療程中，可每 2 週一次投與納武單抗，其中在此類療程過程期間例如每天一次投與式 I 化合物。如上文所描述，此類療程可重複(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或更多次)。

【0203】 亦應瞭解，本文所描述之用於治療癌症之組合可與除存在於本文所描述之組合中的彼等外的其他活性劑(例如抗癌劑)共投與。用於投與本文所描述之組合的療程(包括上文所闡述之示例性療程)可根據需要加以修改以包括投與此類活性劑。此類活性劑(例如抗癌劑)之投與可每天一次、每週一次、每月一次、每天兩次、每週兩次、每週三次、每 2 週一次、每 3 週一次或每 4 週一次或根據如例如包裝插頁中所闡述之針對此類抗癌劑的處方資訊來進行。示例性抗癌劑包括但不限於：ABRAXANE；阿比特龍(abiraterone)；ace-11；阿柔比星(aclarubicin)；阿西維辛(acivicin)；阿考達唑鹽酸鹽(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；放線菌素；醯基富烯(acylfulvene)；腺環戊醇(adecypenol)；阿多來新(adozelesin)；阿黴素；阿地白介素；所有反視黃酸(ATRA)；六甲蜜胺；氨莫司汀(ambamustine)；安波

毒素(ambomycin);阿美蒽醌乙酸鹽(ametatrone acetate);阿米達斯(amidox);
 阿米福汀(amifostine);胺魯米特(aminogluthimide);胺基乙醯丙酸;氨柔
 比星(amrubicin);胺苯吡啶(amsacrine);阿那格雷(anagrelide);阿那曲唑
 (anastrozole);雄茸交酯(andrographolide);安雷利克斯(antarelix);安麴黴素
 (anthramycin);阿非迪黴素甘胺酸鹽(aphidicolin glycinate);無嘌呤核酸;
 ara-CDP-DL-PTBA;精胺酸脫胺酶;ARRY-162;ARRY-300;ARRY-142266;
 AS703026;天冬醯胺酶;曲林菌素(asperlin);阿蘇拉科林(asulacrone);阿他
 美坦(atamestane);阿莫司汀(atrimustine);阿新司他汀(axinastatin) 1;阿新
 司他汀 2;阿新司他汀 3;阿紫司瓊(azasetron);阿紫托新(azatoxin);氮雜
 酪胺酸(azatyrosine);阿紫胞苷;AZD8330;阿紫替派(azetepa);阿佐黴素
 (azotomycin);巴覽醇(balanol);巴馬司他(batimastat);BAY 11-7082;BAY
 43-9006;BAY 869766;苯達莫司汀(bendamustine);苯并二氫吡吩類
 (benzochlorins);苯佐替派(benzodepa);苯甲醯十字孢鹼
 (benzoylstauroporine);β-阿立辛(beta-alethine);貝他黴素 B (betaclamycin B);
 樺木酸;b-FGF 抑制劑;比卡米特(bicalutamide);比生群(bisantrene);雙氮
 丙啶基精胺(bisaziridinylspermine);雙奈法德(bisnafide);雙奈法德二甲磺酸
 鹽;比司垂汀 A (bistratene A);比生群鹽酸鹽;博來黴素(bleomycin);博來
 黴素硫酸鹽;白消安(busulfan);比折來新(bizelesin);布瑞福特(breflate);
 硼替佐米(bortezomib);布喹那鈉(brequinar sodium);溴匹立明(bropiramine);
 布朵替坦(budotitane);丁硫胺酸磺醯亞胺(buthionine sulfoximine);薯司他汀
 (bryostatin);放線菌素 C (cactinomycin);卡蘆甾酮(calusterone);卡泊三醇
 (calcipotriol);卡弗他丁 C (calphostin C);喜樹鹼衍生物;卡培他濱
 (capecitabine);甲醯胺-胺基-三唑;羧基醯胺基三唑;CaRest M3;CARN 700;
 卡醋胺(caracemide);卡貝替姆(carbetimer);卡鉑(carboplatin);卡莫司汀

(carmustine)；卡柔比星鹽酸鹽(carubicin hydrochloride)；卡折來新；栗精胺(castanospermine)；天蠶素 B (cecropin B)；西地芬戈(cedefingol)；塞來昔布(celecoxib)；西曲瑞克(cetrorelix)；二氫卞酚；氯喹啉磺醯胺；西卡前列素(cicaprost)；氯芥苯丁酸(chlorambucil)；氯氟新(Chlorofusin)；西羅黴素(cirolemycin)；順鉑(cisplatin)；CI-1040；順卞啉；克拉屈濱(cladribine)；克羅米芬類似物(clomifene analogues)；克黴唑(clotrimazole)；考里斯黴素 A (collismycin A)；考里斯黴素 B；考布他汀 A4 (combretastatin A4)；考布他汀類似物；考恩傑寧(conagenin)；克貝西定 816 (crambescidin 816)；克立那托(crisnatol)；克立那托甲磺酸鹽；克拉特非辛(cryptophycin) 8；克拉特非辛 A 衍生物；庫拉素 A (curacin A)；環戊蒽醌(cyclopentantraquinone)；新克勞帕特姆(cycloplatam)；辛派黴素(cypemycin)；環磷醯胺；阿糖胞苷；阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽(cytarabine ocfosfate)；細胞溶解因子；胱抑素(cytostatin)；達卡巴嗪(dacarbazine)；更生黴素(dactinomycin)；柔紅比星(daunorubicin)；柔紅比星鹽酸鹽；達卡巴嗪；達昔單抗(dacliximab)；達沙替尼(dasatinib)；地西他濱(decitabine)；脫氫膜海鞘素 B (dehydrodidemnin B)；德舍瑞林(deslorelin)；地塞米松(dexamethasone)；右異環磷醯胺；右雷佐生(dexrazoxane)；右維拉帕米(dexverapamil)；右奧馬鉑(dexormaplatin)；地紮烏嘌呤(dezaguanine)；地紮烏嘌呤甲磺酸鹽；地吡醌(diaziquone)；膜海鞘素 B (didemnin B)；戴度克斯(didox)；二乙基去甲精胺；二氫-5-氮雜胞苷；二氫泰克索(dihydrotaxol)；9-二氧雜黴素(dioxamycin)；二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine)；二十二烷醇；多拉司瓊(dolasetron)；多西他賽(docetaxel)；阿黴素；阿黴素鹽酸鹽；去氧氟尿苷；屈洛昔芬(droloxifene)；屈洛昔芬檸檬酸鹽；屈他雄酮丙酸鹽；屈大麻酚(dronabinol)；達佐黴素(duazomycin)；多卡黴素 SA (duocarmycin SA)；依布硒(ebselen)；依考莫司

汀(ecomustine)；依地福新(edelfosine)；依決洛單抗(edrecolomab)；依達曲沙(edatrexate)；依氟烏胺酸鹽酸鹽(eflornithine hydrochloride)；依氟烏胺酸；欖香烯(elemene)；乙嘧替氟(emitofur)；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩普氨酯(enpromate)；依匹哌啉(epipropidine)；表柔比星(epirubicin)；表柔比星鹽酸鹽；依立雄胺(epristeride)；厄布洛唑(erbulozole)；艾日布林(eribulin)；依索比星鹽酸鹽(esorubicin hydrochloride)；雌莫司汀(estrामustine)；雌莫司汀磷酸鈉；依他硝唑(etanidazole)；依託泊苷(etoposide)；依託泊苷磷酸鹽；艾托卜寧(etoprine)；依西美坦(exemestane)；法屈唑(fadrozole)；法屈唑鹽酸鹽；法紮拉濱(fazarabine)；芬維 A 胺(fenretinide)；非格司亭(filgrastim)；非那雄胺(finasteride)；夫拉平度(flavopiridol)；氟卓斯汀(flez elastine)；福拉司特龍(fluasterone)；氟尿苷(floxuridine)；氟達拉濱磷酸鹽(fludarabine phosphate)；氟達拉濱；氟代柔紅黴素鹽酸鹽；福酚美克(forfenimex)；福美司坦(formestane)；氟尿嘧啶；氟尿苷(floxouridine)；氟西他濱(flurocitabine)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；福司曲星；福莫司汀(fotemustine)；德卞淋釷(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎂；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑；吉西他濱(gemcitabine)；格爾德黴素(geldanamycin)；棉子醇(gossyphol)；GDC-0973；GSK1120212/曲美替尼(trametinib)；赫塞汀(herceptin)；羥基脲；亥舒凡(hepsulfam)；調節蛋白(heregulin)；六亞甲基二乙醯胺；金絲桃素；伊班膦酸(ibandronic acid)；依魯替尼(ibrutinib)；伊達比星(idarubicin)；伊達比星鹽酸鹽；異環磷醯胺；坎磷醯胺(canfosfamide)；伊莫福新(ilmofosine)；異丙鉑(iproplatin)；艾多昔芬(idoxifene)；伊決孟酮(idramantone)；伊莫福新；伊洛馬司他(ilomastat)；咪唑并吡啶酮(imidazoacridone)；伊馬替尼(imatinib) (例如 GLEEVEC)；咪喹莫特(imiquimod)；碘苄胍(iobenguane)；碘阿黴素；甘

薯苦醇(ipomeanol)；伊立替康(irinotecan)；伊立替康鹽酸鹽；伊索拉定(irsogladine)；異本加唑(isobengazole)；異高軟海綿素 B (isohomohalicondrin B)；伊他司瓊(itasetron)；依莫佛新(iimofosine)；白介素 IL-2 (包括重組白介素 II；或 rIL2)；干擾素 α -2a；干擾素 α -2b；干擾素 α -n1；干擾素 α -n3；干擾素 β -1a；干擾素 γ -1b；傑斯普拉克立德(jasplakinolide)；卡哈拉立得 F(kahalalide F)；片螺素 N 三乙酸酯(lamellarin N triacetate)；蘭瑞肽(lanreotide)；雷納黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；香菇多糖硫酸鹽；來普他汀(leptolstatin)；來曲唑；亮丙瑞林(leuporelin)；左旋咪唑；來那度胺(lenalidomide)；樂伐替尼(lenvatinib)；利阿唑(liarozole)；立索克林醯胺 7 (lissoclinamide 7)；洛鉑(lobaplatin)；蚯蚓磷脂(lombricine)；洛美曲索(lometrexol)；氯尼達明(lonidamine)；洛索蔥醌(losoxantrone)；洛伐他汀(lovastatin)；洛索立賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；德卞淋鐳；利斯菲林(lysofylline)；蘭瑞肽乙酸鹽；拉帕替尼(lapatinib)；來曲唑；亞葉酸；亮丙瑞林乙酸鹽；利阿唑鹽酸鹽；洛美曲索鈉；洛莫司汀(lomustine)；洛索蔥醌鹽酸鹽；泊馬度胺(pomalidomide)；LY294002；美坦辛(maitansine)；甘露他汀 A (mannostatin A)；馬馬司他(marimastat)；馬索羅酚(masoprocol)；馬司非(maspin)；基質溶素抑制劑；美諾立爾(menogaril)；麥爾巴隆(merbarone)；美替瑞林(meterelin)；甲硫胺酸酶；美多普胺(metoclopramide)；MIF 抑制劑；米非司酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；米托胍脲(mitoguazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；米托萘胺(mitonafide)；米托蔥醌(mitoxantrone)；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；莫哌達醇(mopidamol)；美卡普羅 B (mycaperoxide B)；美瑞泡仁(myriaporone)；美登素(maytansine)；甲基二氯乙胺鹽酸鹽；甲地孕酮乙酸鹽；美侖孕酮乙酸鹽(megestrol acetate)；美法侖(melphalan)；巯基嘌呤

呤；胺甲喋呤；胺甲喋呤鈉；美托普令(metoprine)；美烏替派(meturedopa)；
 米丁度胺(mitindomide)；米托卡星(mitocarcin)；米托羅明(mitocromin)；米
 托潔林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲裂黴素；米托司培(mitosper)；
 米托坦(mitotane)；米托蒽醌鹽酸鹽；黴酚酸；那法瑞林(nafarelin)；那瑞替
 噴(nagrestip)；那帕維恩(napavin)；萘特非(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；
 奈達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；
 尼魯米特(nilutamide)；尼薩黴素(nisamycin)；氧化氮調節劑；硝基氧化物抗
 氧化劑；尼觸里恩(nitrullyn)；諾考達唑(nocodazole)；諾加黴素(nogalamycin)；
 奧利默森(oblimersen) (GENA SENSE)；奧曲肽(octreotide)；奧克塞勞恩
 (okicenone)；寡核苷酸；奧那司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；昂
 丹司瓊；奧拉新(oracin)；口腔細胞因子誘導劑；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔
 舒侖(oxisuran)；草酸鉑(oxaloplatin)；奧沙特隆(osaterone)；奧沙利鉑
 (oxaliplatin)；厄諾黴素(oxaunomycin)；帕勞胺(palauamine)；棕櫚醯根黴素；
 帕米膦酸(pamidronic acid)；人參炔三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；
 帕拉貝新(parabactin)；帕折普汀(pazelliptine)；培門冬酶；皮地新(peldesine)；
 戊聚糖聚硫酸鈉；噴司他汀(pentostatin)；噴曲唑(pentozole)；全氟溴烷；
 培磷醯胺(perfosfamide)；紫蘇子醇；吩嗪黴素(phenazinomycin)；苯乙酸鹽；
 磷酸酶抑制劑；皮西板尼(picibanil)；匹魯卡品鹽酸鹽(pilocarpine
 hydrochloride)；吡柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；普來司汀 A
 (placetin A)；普來司汀 B；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼松(prednisone)；前
 列腺素 J2；吡唑并吡啶；帕西他賽(paclitaxel)；PD035901；PD184352；
 PD318026；PD98059；佩里黴素(peliomycin)；戊氮芥；培洛黴素硫酸鹽
 (peplomycin sulfate)；PKC412；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；
 吡羅蒽醌鹽酸鹽(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美

坦(plomestane)；鬼臼毒素(podophyllotoxin)；多酚 E；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素；潑尼莫司汀(prednimustine)；丙卡巴肼(procarbazine)；丙卡巴肼鹽酸鹽；嘌呤黴素；嘌呤黴素鹽酸鹽；吡唑弗林(pyrazofurin)；雷替曲塞(raltitrexed)；雷莫司瓊(ramosetron)；脫甲基化瑞替立汀；根黴素(rhizoxin)；利妥昔單抗(rituximab)；R11 視黃醯胺；羅穀亞胺(rogletimide)；羅希吐噶(rohitukine)；羅莫肽(romurtide)；羅喹美克(roquinimex)；魯濱吉隆 B1 (rubiginone B1)；魯泊塞(ruboxyl)；利波腺苷(riboprime)；羅米地辛(romidepsin)；沙芬戈(safingol)；沙芬戈鹽酸鹽；聖特平(saintopin)；沙卡弗托 A (sarcophytol A)；沙格司亭(sargramostim)；司莫司汀(semustine)；西佐喃(sizofiran)；索布佐生(sobuzoxane)；硼卡鈉；苯基乙酸鈉；索佛羅(solverol)；索納明(sonermin)；索拉非尼(sorafenib)；舒尼替尼(sunitinib)；麟門冬酸(sparfosic acid)；斯皮卡黴素 D (spicamycin D)；螺莫司汀(spiromustine)；斯蘭羅皮汀(splenopentin)；海綿抑素 1 (spongistatin 1)；海綿抑素 2；海綿抑素 3；海綿抑素 4；海綿抑素 5；海綿抑素 6；海綿抑素 7；海綿抑素 8；及海綿抑素 9；魚鯊胺(squalamine)；斯蒂匹醯胺(stipiamide)；基質溶素抑制劑；索非羅新(sulfinosine)；蘇拉蒂斯塔(suradista)；蘇拉明(suramin)；苦馬豆素；SB239063；司美替尼(selumetinib)/AZD6244；辛曲秦(simtrazene)；SP600125；麟門冬酸鈉；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸螺旋鍺(spirogermanium hydrochloride)；螺鉑；鏈黑菌素；鏈佐星(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他莫司汀(tallimustine)；他莫昔芬甲碘化物(tamoxifen methiodide)；牛磺莫司汀(tauromustine)；他紮羅汀(tazarotene)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；替加氟(tegafur)；特勒拉派利姆(tellurapyrylium)；替莫泊芬(temoporfin)；替莫唑胺(temozolomide)；替尼泊苷(teniposide)；四氯十氧化物；替唑明(tetrazomine)；噻立拉斯汀(thaliblastine)；噻可拉林(thiocoraline)；促血小板生成素；胸腺

法新(thymalfasin)；促胸腺生成素受體促效劑；胸腺曲南(thymotrinan)；替拉紫明(tirapazamine)；二氯化二茂鈦；托普升替(topsentin)；托瑞米芬(toremifene)；視網酸；三乙醯尿苷；曲西立濱(triciribine)；三甲曲沙(trimetrexate)；曲普瑞林(triptorelin)；托烷司瓊(tropisetron)；妥羅雄脲(turosteride)；替伏汀(tryphostin)；他利黴素(talisomycin)；TAK-733；泰索帝(taxotere)；替加氟；替洛萸醯鹽酸鹽(teloxantrone hydrochloride)；替羅昔隆(teroxirone)；罽內酯；硫咪嘌呤；硫鳥嘌呤；噻替派(thiotepa)；噻唑弗林(tiazofurin)；替拉紫明；托瑞米芬檸檬酸鹽(toremifene citrate)；曲妥珠單抗(trastuzumab)；曲托龍乙酸鹽(trestolone acetate)；曲西立濱磷酸鹽；三甲曲沙；三甲曲沙葡萄糖醛酸；曲普瑞林；妥布氯唑鹽酸鹽(tubulazole hydrochloride)；腫瘤壞死因子相關凋亡誘導配位體(TRAIL)；UBC 抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；U0126；尿嘧啶氮芥；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；凡瑞林 B (variolin B)；維拉雷瑣(velaresol)；藜蘆胺(veramine)；維替泊芬(verteporfin)；長春瑞濱(vinorelbine)；維薩汀(vinxaltine)；維他辛(vitaxin)；長春花鹼；長春花鹼硫酸鹽；長春新鹼硫酸鹽；長春地辛(vindesine)；長春地辛硫酸鹽；長春匹定硫酸鹽(vinepidine sulfate)；長春甘酯硫酸鹽；長春羅辛硫酸鹽(vinleurosine sulfate)；長春瑞濱酒石酸鹽；長春羅定硫酸鹽；長春利定硫酸鹽(vinzolidine sulfate)；伏羅唑(vorozole)；渥曼青黴素(wortmannin)；XL518；紫諾特隆(zanoterone)；折尼鉑(zeniplatin)；亞苳維 C (zilascorb)；淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)；淨司他丁；及佐柔比星鹽酸鹽(zorubicin hydrochloride)。

【0204】 其他示例性抗癌劑包括厄布洛唑(例如 R-55104)；多拉司他汀 10 (Dolastatin 10) (例如 DLS-10 及 NSC-376128)；米伏布林經乙基磺酸鹽(Mivobulin isethionate) (例如 CI-980)；NSC-639829；圓皮海綿內酯(例如

NVP-XX-A-296); ABT-751 (Abbott; 例如 E-7010); 阿托瑞亭 A (Altorhyrtin A); 阿托瑞亭 C); 西馬多丁鹽酸鹽(Cemadotin hydrochloride) (例如 LU-103793 及 NSC-D-669356); 埃博黴素 A (Epothilone A); 埃博黴素 B; 埃博黴素 C; 埃博黴素 D; 埃博黴素 E; 埃博黴素 F; 埃博黴素 B N-氧化物; 埃博黴素 A N-氧化物; 16-氮雜-埃博黴素 B; 21-胺基埃博黴素 B; 21-羥基埃博黴素 D; 26-氟埃博黴素; 阿瑞他丁 PE (Auristatin) (例如 NSC-654663); 索利多丁(Soblidotin) (例如 TZZ-1027); LS-4559-P (Pharmacia; 例如 LS-4577); LS-4578 (Pharmacia; 例如 LS-477-P); LS-4477 (Pharmacia); LS-4559 (Pharmacia); RPR-112378 (Aventis); DZ-3358 (Daichi); FR-182877 (Fujisawa; 例如 WS-9265B); GS-164 (Takeda); GS-198 (Takeda); KAR-2 (匈牙利科學院(Hungarian Academy of Sciences)); BSF-223651 (BASF; 例如 ILX-651 及 LU-223651); SAH-49960 (Lilly/Novartis); SDZ-268970 (Lilly/Novartis); AM-97 (Armad/Kyowa Hakko); AM-132 (Armad); AM-138 (Armad/Kyowa Hakko); IDN-5005 (Indena); 念珠藻素 52 (例如 LY-355703); AC-7739 (Ajinomoto; 例如 AVE-8063A 及 CS-39.HCl); AC-7700 (Ajinomoto; 例如 AVE-8062; AVE-8062A; CS-39-L-Ser.HCl; 及 RPR-258062A); 維替樂福醯胺(Vitilevuamide); 土布來辛 A (Tubulysin A); 卡那丹索(Canadensol); CA-170 (Curis, Inc.); 矢車菊黃素(例如 NSC-106969); T-138067 (Tularik; 例如 T-67; TL-138067 及 TI-138067); COBRA-1 (帕克休斯研究所(Parker Hughes Institute); 例如 DDE-261 及 WHI-261); H10 (堪薩斯州州立大學); H16 (堪薩斯州州立大學); Oncocidin A1 (例如 BTO-956 及 DIME); DDE-313 (帕克休斯研究所); 富山交酯 B (Fijianolide B); 勞力馬來(Laulimalide); SPA-2 (帕克休斯研究所); SPA-1 (帕克休斯研究所; 例如 SPIKET-P); 3-IAABU (Cytoskeleton/西奈山醫學院(Mt. Sinai School of Medicine); 例如 MF-569);

那可辛(Narcosine) (例如 NSC-5366)；那司卡派(Nascapine)；D-24851 (Asta Medica)；A-105972 (Abbott)；半阿司特林(Hemiasterlin)；3-BAABU (Cytoskeleton/高山西奈醫科；例如 MF-191)；TMPN (亞利桑那州州立大學 (Arizona State University))；瓦那多辛乙醯丙酮酸鹽 (Vanadocene acetylacetonate)；T-138026 (Tularik)；蒙沙特羅(Monsatrol)；依那諾辛 (Inanocine) (例如 NSC-698666)；3-IAABE (Cytoskeleton/高山西奈醫科)；A-204197 (Abbott)；T-607 (Tuiarik；例如 T-900607)；RPR-115781 (Aventis)；伊斯羅賓(Eleutherobin) (例如脫甲基伊斯羅賓；脫乙醯基伊斯羅賓；異伊斯羅賓 A；及 Z-伊斯羅賓)；卡巴斯德(Caribaeoside)；卡巴林(Caribaeolin)；哈利可君 B (Halichondrin B)；D-64131 (Asta Medica)；D-68144 (Asta Medica)；含氮環肽 A (Diazonamide A)；A-293620 (Abbott)；NPI-2350 (Nereus)；根薯酮內酯 A (Taccalonolide A)；TUB-245 (Aventis)；A-259754 (Abbott)；戴佐斯他汀(Diozostatin)；(-)-苯阿斯汀(Phenylahistin) (例如 NSCL-96F037)；D-62638 (Asta Medica)；D-62636 (Asta Medica)；肌基質蛋白 B；D-43411 (Zentaris；例如 D-81862)；A-289099 (Abbott)；A-318315 (Abbott)；HTI-286 (例如 SPA-110；三氟乙酸鹽) (Wyeth)；D-82317 (Zentaris)；D-82318 (Zentaris)；SC-12983 (NCI)；瑞伐斯他汀磷酸鈉(Resverastatin phosphate sodium)；BPR-OY-007 (國家衛生研究所(National Health Research Institutes))；及 SSR-250411 (Sanofi))；戈舍瑞林(goserelin)；亮丙瑞林；雷公藤內酯；高三尖杉酯鹼；拓撲替康(topotecan)；伊曲康唑(itraconazole)；脫氧腺苷；舍曲林(sertraline)；匹伐他汀(pitavastatin)；氯法齊明(clofazimine)；5-羰基色胺；維羅非尼(vemurafenib)；達拉非尼(dabrafenib)；吉非替尼(gefitinib) (IRESSA)；埃羅替尼(erlotinib) (TARCEVA)；西妥昔單抗(cetuximab) (ERBITUX)；拉帕替尼(TYKERB)；帕尼單抗(panitumumab) (VECTIBIX)；凡德他尼(vandetanib)

(CAPRELSA);阿法替尼(afatinib)/BIBW2992;CI-1033/卡紐替尼(canertinib);來那替尼(neratinib)/HKI-272;CP-724714;TAK-285;AST-1306;ARRY334543;ARRY-380;AG-1478;達克替尼(dacomitinib)/PF299804;OSI-420/去甲基埃羅替尼(desmethyl erlotinib);AZD8931;AEE726;培利替尼(pelitinib)/EKB-569;CUDC-101;WZ8040;WZ4002;WZ3146;AG-490;XL647;PD153035;5-氮雜硫嘌呤;5-氮雜-2'-脫氧胞苷;17-N-烯丙基胺基-17-脫甲氧基格爾德黴素(Demethoxygeldanamycin) (17-AAG);20-表-1,25 二羥基維生素 D3;5 乙炔基尿嘧啶;及 BMS-599626。

【0205】 在某些實施例中，本文所描述之組合係與上文所描述之抗癌劑共投與，其中抗癌劑具有針對特定癌症之已知活性(例如吉西他濱與本文所描述之組合共投與用於治療胰臟癌)。以上抗癌劑可經批准以多種濃度、量且使用此項技術中已知之治療療程用於治療某些適應症(例如某些癌症)。

【0206】 應瞭解，不實質上影響本發明之各個實施例之活性的修改亦包括在本文所提供之本發明之定義內。因此，以下實例旨在說明但不限制本發明。

實例：

實例 1：

【0207】 在本實例中，以單一治療且以與 5 mg/kg 之抗 PD-1 組合的形式測試 HBI-8000。實驗包括媒劑處理組及 PD-1 抑制劑抗體單一治療組，其充當用於功效分析之對照組。每週量測腫瘤兩次，直至在第 47 天結束研究。當各動物之腫瘤達到 1000 mm³ 之終點腫瘤體積時或在研究最後一天(無論哪一情況先到來)將其安樂死，且計算各小鼠到達終點之時間(TTE)。由對腫瘤生長延遲百分比(%TGD)之分析來確定處理反應，腫瘤生長延遲百分比定

義為經處理小鼠相較於對照小鼠之中值到達終點之時間(TTE)的增加百分比；且藉由組間存活率及消退反應之對數秩差異顯著性來確定。

【0208】 小鼠：雌性 C57BL/6 小鼠(查爾斯河實驗室(Charles River Laboratories))為八週齡，且在研究之第 1 天體重(BW)範圍為 15.4 至 22.0 公克。為動物飼喂不限量之水(逆滲透，1 ppm Cl)及由 18.0%粗蛋白、5.0%粗脂肪及 5.0%粗纖維組成之經 NIH 31 改良並經照射之 Lab Diet®。將小鼠收容於靜態微隔離器中之經照射 Enrich-o'cobs™實驗室動物墊草上，在 20-22°C (68-72°F)及 40-60%濕度下進行 12 小時光循環。

【0209】 腫瘤細胞：將 MC38 鼠結腸癌細胞維持在補充有 10%胎牛血清及 2 mM 麩醯胺、每毫升 100 單位青黴素 G 鈉、100 µg/mL 鏈黴素硫酸鹽及 25 µg/mL 慶大黴素之杜爾貝科氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM)中。將細胞培養物在組織培養燒瓶中，在 37°C 下，在 5% CO₂ 及 95%空氣之氛圍中維持在濕潤孵育器中。

【0210】 腫瘤植入：在指數生長期間收穫細胞，且再懸浮於冷 DMEM 中。在右側腹用 1×10^6 個細胞(0.1 mL 之細胞懸浮液)對各小鼠進行皮下接種。隨腫瘤平均體積接近所要之 100-150 mm³ 範圍，用卡尺對腫瘤進行二維量測以監測生長。使用下式計算腫瘤負荷：

$$\text{腫瘤體積 (mm}^3\text{)} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

其中 w = 腫瘤之寬度且 l = 長度(mm)。腫瘤重量可用 1 mg 等效於 1 mm³ 腫瘤體積之假設來估計。腫瘤植入之後十四天，指定為研究之第 1 天，將個別腫瘤體積為 75 至 221 mm³ 之動物分為十一個組(n = 10 個/組)，且組平均腫瘤體積為 130-133 mm³。

【0211】 測試物品：HUYA Bioscience International 提供 HBI-8000 (批號 1384:0033)。抗體抗 PD-1 RMP1-14 (批號 5611-10/0615)購自 BioXcell。

【0212】 給藥溶液：每天新鮮製備抗體給藥溶液且儲存在 4℃ 下。將 HBI-8000 溶解於含 0.2% CMC (羥甲基化纖維素)之 0.1%吐溫 80 (Tween 80) 中。藉由將儲備液之等分試樣(6.48 mg/mL)在無菌 PBS 中稀釋至 0.5 mg/mL 從而在 10 mL/kg 給藥體積中產生 5 mg/kg 劑量來製備抗 PD-1 抗體給藥溶液。

【0213】 根據表 2 中所示之方案對六組 C57BL/6 小鼠進行給藥。所有劑量如上文所描述進行製備。經口(p.o.)投與 HBI-8000，每天一次持續二十一天 (每天一次× 21)。根據動物體重調整給藥。抗體療程按 5 mg/kg 腹膜內(i.p.) 投與，每週兩次持續三週(每週兩次× 3)，且根據動物體重調整給藥。

表 2：

組	處理	頻率
組 1	媒劑 (2% CMC : 0.1%吐溫 80)	經口，每天一次× 21
組 2	20 mg/kg 之 HBI-8000	經口，每天一次× 21
組 3	50 mg/kg 之 HBI-8000	經口，每天一次× 21
組 4	5 mg/kg 之 PD-1 抑制劑抗體	腹膜內，每週兩次× 3
組 5	20 mg/kg 之 HBI-8000 加 5 mg/kgPD-1 抑制劑抗體	經口，每天一次× 21
		腹膜內，每週兩次× 3
組 6	50 mg/kg 之 HBI-8000 加 5 mg/kg 之 PD-1 抑制劑抗體	經口，每天一次× 21
		腹膜內，每週兩次× 3

【0214】 腫瘤生長延遲：每週使用卡尺量測腫瘤兩次，且當各動物之腫瘤達到 1000 mm³之體積時或研究結束(第 47 天)時(無論哪一情況先到來)時將各動物安樂死。將因腫瘤體積終點而退出研究之動物記錄為因腫瘤進展(TP)而安樂死，且記錄安樂死日期。藉由以下等式計算各小鼠用於分析之到達終點之時間(TTE)：

$$TTE = \frac{\log_{10}(\text{終點體積}) - b}{m}$$

其中 TTE 以天表示，終點體積以 mm^3 表示， b 為截距，且 m 為藉由對數轉化之腫瘤生長數據集的線性迴歸獲得的直線斜率。數據集由超過用於分析中之終點體積的首次觀測及即將達到此終點體積之前的三次連續觀測組成。所計算之 TTE 通常小於 TP 日期，在 TP 日期動物因腫瘤負荷而被安樂死。為腫瘤未達到終點體積之動物分配等於研究最後一天之 TTE 值。在經對數轉化之所計算之 TTE 在到達終點前的日期之前或超過到達腫瘤體積終點之日期的情況下，進行線性內插以大概估計 TTE。將歸類為已死於歸因於事故(NTRa)或歸因於未知病原學(NTRu)之 NTR (非處理相關)原因之任何動物排除在 TTE 計算(及所有其他分析)以外。為歸類為 TR (處理相關)死亡或 NTRm (歸因於轉移之非處理相關死亡)的動物分配等於死亡日期之 TTE 值。

【0215】 處理結果：由腫瘤生長延遲(TGD)評估處理結果，腫瘤生長延遲定義為與對照組相比處理組之中值到達終點之時間(TTE)的增加：

$$TGD = T - C$$

以天表示，或表示為佔對照組之中值 TTE 之百分比：

$$\%TGD = \frac{T - C}{C} \times 100$$

其中 T = 處理組之中值 TTE，且 C = 所規定之對照組的中值 TTE。

【0216】 處理功效：處理功效可由動物在研究中在最後一天殘留之腫瘤體積來確定。MTV (n) 定義為腫瘤未達到終點體積之數目(n)之殘留動物在研究最後一天之中值腫瘤體積。處理功效亦可由在研究期間觀測到之發病率及消退反應量值來確定。處理可引起動物中腫瘤之部分消退(PR)或完全消退(CR)。在 PR 反應中，對於研究過程期間之三次連續量測而言，腫瘤體積為

其第 1 天體積的 50%或更小，且此三次量測中之一或多者等於或大於 13.5 mm³。在 CR 反應中，對於研究過程期間之三次連續量測而言，腫瘤體積小於 13.5 mm³。另外將在研究終止時具有 CR 反應之動物歸類為無腫瘤倖存者(TFS)。監測動物之消退反應。

【0217】 統計學：圖解表示及統計分析使用用於 Windows 6.07 之 Prism (GraphPad)。對數秩測試評估總存活期經歷，用於分析兩個組之 TTE 值之間的差異顯著性。對數秩分析包括組中所有動物之資料，除了評估為 NTR 死亡之彼等。在 P = 0.05 下之顯著性水準下進行雙尾統計分析。隨時間變化對組中值腫瘤體積作圖。當動物歸因於腫瘤負荷而退出研究時，將動物之最後腫瘤體積與用以計算後一時間點之中值體積的數據一起記錄。卡普蘭-梅爾圖顯示各組中相對於時間保留在研究中之動物的百分比。

【0218】 根據表 1 中所描述之方案對實例 1 中之動物進行處理。圖 1 顯示所有研究組之中值腫瘤生長曲線，而圖 2 顯示 50 mg/kg 之 HBI-8000 加 PD-1 抑制劑抗體之組合相較於單一藥劑及媒劑對照之中值腫瘤體積。50 mg/kg 之 HBI-8000 加 PD-1 抑制劑抗體之組合產生統計顯著性腫瘤生長抑制。圖 3 展示所有組之卡普蘭梅爾圖，而圖 4 展示 50 mg/kg 之 HBI-8000 加 PD-1 抑制劑抗體之組合相較於單一藥劑對照之卡普蘭梅爾圖。50 mg/kg 之 HBI-8000 加 PD-1 抑制劑抗體之組合產生統計顯著性存活率益處。表 3 描述對於 TTE 及%TGD 所計算之值。

表 3：中值 TTE 及%TGD (實例 1)

組	n	處理療程		中值 TTE	%TGD
		藥劑 1	藥劑 2		
1	10	媒劑	-	20.5	-
2	10	HBI-8000 (20 mpk)	-	18.9	-8
3	10	HBI-8000 (50 mpk)	-	22.8	11
4	10	抗 PD-1	-	22.0	7

5	10	HBI-8000 (20 mpk)	抗 PD-1	26.1	27
6	10	HBI-8000 (50 mpk)	抗 PD-1	28.7	40

實例 2：

【0219】 在本實例中，以單一治療及與 5 mg/kg 之 PD-1 抑制劑抗體組合之形式對 HBI-8000 進行測試。實驗包括媒劑處理組及 PD-1 抑制劑抗體單一治療組，其充當用於功效分析之對照組。每週量測腫瘤兩次，直至在第 50 天結束研究。當各動物之腫瘤達到 1000 mm³ 之終點腫瘤體積時或在研究最後一天(無論哪一情況先到來)將其安樂死，且計算各小鼠到達終點之時間(TTE)。由對腫瘤生長延遲百分比(%TGD)之分析來確定處理反應，腫瘤生長延遲百分比定義為經處理小鼠相較於對照小鼠之中值到達終點之時間(TTE)的增加百分比；且藉由組間存活率及消退反應之對數秩差異顯著性來確定。

【0220】 小鼠：此實例中所用之動物的細節可見於段落[0208]中

【0221】 腫瘤細胞培養：此實例中所用之腫瘤細胞的細節可見於段落[0209]中。

【0222】 腫瘤植入及量測：此實例中所用之腫瘤植入及腫瘤生長量測的細節可見於段落[0210]中。在此實例中，在右側腹用 5 × 10⁵ 個細胞(0.1 mL 之細胞懸浮液)對各小鼠進行皮下接種。

【0223】 測試物品：此實例中所用之測試物品的細節可見於段落[0211]中。

【0224】 給藥溶液：此實例中所用之給藥溶液的細節可見於段落[0212]中。

【0225】 處理：根據表 4 中之方案對四組 C57BL/6 小鼠(n = 10)進行給藥。除非另外指出，否則給藥在第 1 天開始。按 50 mg/kg 經口投與 HBI-8000。PD-1 抑制劑抗體按 5 mg/kg 腹膜內投與。媒劑(含 0.2%羧甲基纖維素:0.1%吐溫 80 之去離子水)係經口投與。所有藥劑以根據個別動物之體重調整之 10 mL/kg 之給藥體積遞送。

表 4：

組	處理	頻率
組 1	媒劑(2% CMC : 0.1%吐溫 80)	經口，每天一次× 21
組 2	50 mg/kg 之 HBI-8000	經口，每天一次× 21
組 3	5 mg/kg 之 PD-1 抑制劑抗體	腹膜內，每週兩次× 3
組 4	50 mg/kg 之 HBI-8000 加 5 mg/kg 之 PD-1 抑制劑抗體	經口，每天一次× 21 腹膜內，每週兩次× 3

【0226】 腫瘤生長延遲：腫瘤生長延遲量測及計算之細節可見於段落[0214]中。

【0227】 處理結果：處理結果量測及計算之細節可見於段落[0215]中。

【0228】 處理功效：處理功效量測及計算之細節可見於段落[0216]中。

【0229】 統計學：此研究中所用之統計學及軟體之細節可見於段落[0217]中。圖 5 顯示所有組之中值腫瘤體積量測，而圖 6 顯示卡普蘭-梅爾圖，其展示各組中相對於時間保留在研究中之動物的百分比。表 6 描述對於各處理組之 TTE 及%TGD 所計算的值。

【0230】 根據表 4 中所描述之方案處理實例 2 中之動物。圖 5 顯示所有研究組之中值腫瘤生長曲線；50 mg/kg 之 HBI-8000 加 PD-1 抑制劑抗體之組合就腫瘤生長抑制而言接近統計顯著性。圖 6 展示所有組之卡普蘭梅爾圖；50 mg/kg 之 HBI-8000 加 PD-1 抑制劑抗體之組合相較於媒劑以及單一藥劑產生統計顯著性存活率益處。圖 7 展示實例 7 中之所有組的個別到達終點之時間。表 5 描述對於 TTE 及%TGD 所計算之值。

表 5：中值 TTE 及%TGD (實例 2)

組	n	治療療程		中值 TTE	%TGD
		藥劑 1	藥劑 2		
1	10	媒劑	-	16.3	-
2	10	HBI-8000 (50 mpk)	-	19.4	19
3	10	抗 PD-1	-	18.0	11
4	10	HBI-8000 (50 mpk)	抗 PD-1	28.5	75

實例 3

【0231】 在此模型中，一比例之用 PD-L1 檢查點抑制劑抗體 1 線處理之動物經歷完全腫瘤消退。然而，類似比例之用 PD-L1 抑制劑抗體 1 線處理之動物經歷快速腫瘤進展。其餘以此方式處理之動物經歷緩慢腫瘤進展或穩定疾病，此為接近於許多人類癌症患者接受 PD-L1 抑制劑抗體治療之情況的結果，亦即，其經歷暫時部分反應，包括穩定疾病，但接著發生抗性及快速進展，PD-1 抑制劑抗體治療失敗。在此實例中，對 HBI-8000 單獨及與 PD-1 抑制劑抗體 RMPI-14 組合作為第二線治療之功效進行評估，以獲得在動物中引起腫瘤生長延遲(TGD)之能力，在免疫活性 C57BL/6 小鼠中在 MC38 鼠結腸癌同基因模型中在 PD-L1 抑制劑抗體第一線治療之後該等腫瘤在進展中。因此，解決了臨床中 PD-L1 抑制劑抗體治療失敗之人類患者的需要。

【0232】 將帶有皮下 MC38 腫瘤(平均腫瘤體積:當處理開始時為 114 mm³)之雌性 C57BL/6 小鼠用第一線治療之 PD-L1 抑制劑抗體處理進行處理，按 5 mg/kg 腹膜內(i.p.)投與，每週兩次持續兩週(每週兩次× 2)。當腫瘤滿足失敗準則且腫瘤體積顯示兩個連續增加且腫瘤體積 < 500 mm³時，此等小鼠隨後再登記在第二線治療功效研究中，該第二線治療功效研究由六組(n = 10 個/組)小鼠組成。給藥在第 1 天開始，第 1 天代表招募當天且各小鼠間不同(針對各組對此進行校正)。第二線治療如下。經口(p.o.)投與媒劑。按 50 mg/kg 經口投與 HBI-8000。PD-1 抑制劑抗體及抗 PDL-1 按 5 mg/kg 腹膜內(i.p.)投與。組 1 小鼠充當對照且接收含 0.2%羧甲基纖維素:0.1%吐溫 80 之去離子水(媒劑)，每天一次持續二十一天(每天一次× 21)。組 2 接收 HBI-8000，每天一次× 21。組 3 接收第二個療程之 PD-L1 抑制劑抗體，每週兩次× 2。組 4 接收 HBI-8000，每天一次× 21；及 PD-L1 抑制劑抗體，每週兩次× 2。組

5 接收抗 PD-1，每週兩次× 2。組 6 接收 HBI-8000，每天一次× 21；及抗 PD-1，每週兩次× 2。研究終點為 1500 mm³ 之腫瘤體積或 45 天，無論哪一情況先到來。每週進行兩次腫瘤量測，直至第 44 天個別動物在達到腫瘤體積終點後退出研究。

【0233】 小鼠：在初始 PD-1 抑制劑抗體處理開始時，雌性 C57BL/6 小鼠 (Charles River) 為八週齡且具有 18.1-24.1 g 之 BW 範圍。為動物飼喂不限量之水(逆滲透，1 ppm Cl)及由 18.0%粗蛋白、5.0%粗脂肪及 5.0%粗纖維組成之經 NIH 31 改良並經照射之 Lab Diet®。將小鼠收容於靜態微隔離器中之經照射 Enrich-o'cobs™墊草上，在 20-22°C (68-72°F)及 40-60%濕度下進行 12 小時光循環。

【0234】 腫瘤植入及量測：此實例中所用之腫瘤植入及腫瘤生長量測的細節可見於段落[0210]中。在此實例中，在右側腹用 5×10^5 個細胞(0.1 mL 之細胞懸浮液)對各小鼠進行皮下接種。

【0235】 測試物品：HUYA Bioscience International 提供 HBI-8000 (批號 1384:0033)。PD-1 抑制劑抗體 RMPI-14 (批號 5611-10/0615)及 PDL-1 抗體 10F.9G2 (抗 PDL-1，批號 5786-7-8/0815)購自 Bio X cell (West Lebanon, NH)。所有藥劑均係根據方案說明書製備。

【0236】 給藥溶液：藉由在 0.2% CMC:0.1%吐溫 80 中稀釋以得到 5 mg/mL 給藥溶液來製備 HBI-8000。每週新鮮製備給藥溶液且儲存在 4°C 下。藉由將儲備液之等分試樣(8.62 mg/mL)在無菌 PBS 中稀釋至 0.5 mg/mL 來製備 PD-1 抑制劑抗體抗體給藥溶液。每週兩次製備給藥溶液且儲存在 4°C 下。藉由將儲備液之等分試樣(5.37 mg/mL)在無菌 PBS 中稀釋至 0.5 mg/mL 來製備抗 PDL-1 抗體給藥溶液。每週兩次製備抗 PDL-1 抗體給藥溶液且儲存在 4°C 下。

【0237】 處理：對於此研究之初始 PD-L1 抑制劑抗體失敗部分，用第一線 PD-L1 抑制劑抗體按 5 mg/kg (每週兩次× 2)對 150 個 C57BL/6 小鼠進行腹膜內給藥。功效研究包括滿足再登記準則之動物；此包括腫瘤體積具有兩個連續增加且腫瘤體積在 500 mm³ 以下之動物。將變得可用之頭六十個動物依序放置至六個功效組中，直至將所有組填滿；此發生在第一線給藥起始之後十六天或二十二天。對於功效研究，根據表 6 中之方案對六組 C57BL/6 小鼠(n = 10)進行給藥。第二線治療在第 1 天開始，第 1 天為各個別動物登記當天。

表 6：

組	處理	頻率
組 1	媒劑(2% CMC : 0.1%吐溫 80)	經口，每天一次× 21
組 2	50 mg/kg 之 HBI-8000	經口，每天一次× 21
組 3	5 mg/kg 之 PD-L1 抑制劑抗體	腹膜內，每週兩次× 3
組 4	50 mg/kg 之 HBI-8000 加 5 mg/kg 之 PD-L1 抑制劑抗體	經口，每天一次× 21 腹膜內，每週兩次× 3
組 5	5 mg/kg 之 PD-1 抑制劑抗體	腹膜內，每週兩次× 3
組 6	50 mg/kg 之 HBI-8000 加 5 mg/kg 之 PD-1 抑制劑抗體	經口，每天一次× 21 腹膜內，每週兩次× 3

【0238】 腫瘤生長延遲：研究中所用之腫瘤生長延遲量測及計算之細節可見於段落[0214]中。

【0239】 處理結果：研究中所用之處理結果量測及計算之細節可見於段落[0215]中。

【0240】 處理功效：研究中所用之處理功效量測及計算之細節可見於段落[0216]中。

【0241】 統計學：此研究中所用之統計學及軟體之細節可見於段落[0217]中。將各組之反應製成表格，歸類為對所接受之治療無反應(NR)、部分反

應(PR)及完全反應(CR)。獲得對所有組之平均腫瘤體積量測，且獲得卡普蘭-梅爾圖之資料，其顯示各組中相對於時間保留在研究中之動物的百分比。

【0242】 根據表 6 中所描述之方案處理實例 3 中之動物。圖 8 顯示所有研究組之中值腫瘤生長曲線。圖 8 展示所有組之卡普蘭梅爾圖；50 mg/kg 之 HBI-8000 加 PD-1 抑制劑抗體之組合相較於媒劑以及單一藥劑產生統計顯著性存活率益處。圖 9 展示實例 3 中之所有組的個別到達終點之時間。表 7 描述對於 TTE 及%TGD 所計算之值。

表 7：

處理組	中值 TTE	平均 T-C	% TGD	NR	PR	CR
媒劑	9.8	0.0	0.0	8	2	0
HBI-8000	11.4	3.0	31.8	8	1	1
PD-1 抗體	13.8	10.4	106.3	6	2	2
PD-1 抗體+ HBI-8000	24.2	10.1	103.3	3	1	6
PD-L1 抗體	17.7	8.5	86.7	5	3	2
PD-L1 抗體+ HBI-8000	14.7	3.8	39.2	6	4	0

實例 4

【0243】 在此實例 4 中，在 BALB/c 小鼠中在 4T1 鼠乳房癌瘤異種移植模型中表徵了由單獨及與抗 PD-1 RMP1-14 (抗 PD-1)組合投與之 HBI-8000 誘導之抗腫瘤反應。評估了此等療法對肺臟轉移之影響。

【0244】 在第 1 天(D)在帶有已確定之 4T1 腫瘤之 BALB/c 小鼠中開始治療。以單一劑量水準經口(p.o.)投與 HBI-8000 且腹膜內(i.p.)投與抗 PD-1。單獨及與 HBI-8000 組合投與測試藥劑。對照動物接收媒劑。在第 14 天研究結束，因為達到轉移性病灶之終點。基於自在第 14 天保留之動物獲取之轉移計數來確定治療反應。

【0245】 小鼠：在研究之第 1 天雌性 BALB/c 小鼠(BALB/c AnNcr1, Charles River)為七週齡且具有 14.7 至 20.7 g 之體重(BW)範圍。為動物飼喂不限量之水(逆滲透, 1 ppm Cl)及由 18.0%粗蛋白、5.0%粗脂肪及 5.0%粗纖維組成之經 NIH 31 改良並經照射之 Lab Diet®。將小鼠收容於靜態微隔離器中之經照射之 Enrich-o'Cobs™墊草上, 在 20-22°C (68-72°F)及 40-60%濕度下進行 12-小時光週期。

【0246】 腫瘤細胞培養：使 4T1 乳房癌細胞株在含有 10%胎牛血清、2 mM 麩醯胺、每毫升 100 個單位之青黴素 G 鈉、25 µg/mL 慶大黴素及 100 µg/mL 硫酸鏈黴素之 RPMI 培養基中生長至對數期中期。將細胞在組織培養燒瓶中在濕潤孵育器中在 37°C 下在 5% CO₂ 及 95%空氣之氛圍中加以培養。

【0247】 活體內植入及腫瘤生長：在指數生長期間收穫 4T1 腫瘤細胞且再懸浮於 PBS 中。在乳房脂肪墊中為各測試小鼠原位注射 1 × 10⁶ 個細胞(0.1 mL 細胞懸浮液)。隨著腫瘤之平均尺寸接近 80-120 mm³ 之目標範圍監測腫瘤生長。

【0248】 測試藥劑：HUYA Bioscience International, LLC 提供 HBI-8000 (批號 1384:0033)。抗 PD-1 RMP-14 (抗 PD-1, 批號 5792-599016J1)購自 Bio X cell (West Lebanon, NH)。所有藥劑均係根據方案說明書製備。此研究中所用之媒劑為含 0.2%羧甲基纖維素:0.1%吐溫 80 之 DI 水。藉由在 0.2% CMC:0.1% TW80 中稀釋以得到 5 mg/mL 給藥溶液來製備 HBI-8000。每週新鮮製備給藥溶液且儲存在 4°C 下。藉由將儲備液之等分試樣(6.37 mg/mL)在無菌 PBS 中稀釋至 0.5 mg/mL 來製備抗 PD-1 抗體給藥溶液。在給藥之每一天製備給藥溶液且儲存在 4°C 下。

【0249】 治療：在研究之第 1 天，帶有已確定之 4T1 腫瘤的小鼠根據下文概述之處理計劃開始給藥。所有藥劑以 10 mL/kg 之給藥體積投與；根據個體之 BW 調整體積。

【0250】 組 1 充當功效對照且每天經口接收媒劑持續十三天(每天一次×13)。

【0251】 組 2 每天一次經口接收 50 mg/kg 之 HBI-8000 持續 13 天。

【0252】 組 3 每週兩次腹膜內接收 5 mg/kg 之抗 PD-1 持續兩週(每週兩次×2)。

【0253】 組 4 每天一次經口接收 50 mg/kg 之 HBI-8000 持續 13 天，而 5 mg/kg 之抗 PD-1 則為腹膜內，每週兩次×2。

終點：轉移計數

【0254】 藉由在第 14 天(研究之最後一天)對肺臟轉移性病灶進行計數來分析結果。在終點使用異氟烷麻醉將動物處死且進行屍檢以識別轉移。藉由將在右肺之上腔、中腔、下腔及後腔靜脈葉中所計算之病灶數目加上左肺中所計算之病灶數目獲得總計數。抑制百分比定義為指定對照組之轉移性病灶數目與藥物處理組之轉移性病灶數目之間的差異，以佔指定對照組之轉移性病灶數目之百分比表示：

$$\text{抑制}\% = \frac{(\text{藥物處理組之病灶數目} - \text{對照組之病灶數目})}{\text{對照組之病灶數目}} \times 100$$

【0255】 結果：組 1 對照動物之第 14 天肺臟轉移性病灶計數為 35.0±2.17 (圖 10)。HBI-8000 單一療法產生 26% 之非顯著性抑制。使用抗 PD-1 之單一療法治療產生 30% 之抑制。使用 HBI-8000 及抗 PD-1 之組合療法產生 72% 之病灶抑制，其為統計顯著性的。結果顯示於圖 10 中。

實例 5

【0256】 在本實例中，以單一療法及與 10 mg/kg 之抗 PD-1 抗體或 10 mg/kg 之 PD-L1 抗體組合的形式測試 HBI-8000。所用之模型為腎臟細胞癌瘤(RCC)之 RENCA 同基因模型。實驗包括媒劑處理組及 PD-1 抑制劑抗體及 PD-1 抑制劑抗體單一療法組，其充當用於功效分析之對照組。每週量測腫瘤兩次，直至在第 25 天研究結束。由對腫瘤生長延遲百分比(%TGD)之分析確定治療反應。

【0257】 小鼠：此實例中所用之動物之細節類似於可見於段落[0208]中之彼等。

【0258】 腫瘤細胞培養：此實例中所用之腫瘤細胞之細節類似於可見於段落[0209]中之彼等。

【0259】 腫瘤植入及量測：此實例中所用之腫瘤植入及腫瘤生長量測之細節類似於可見於段落[0210]中之彼等。在此實例中，在右側腹用 1×10^6 個 RENCA 細胞(0.1 mL 之細胞懸浮液)對各小鼠進行皮下接種。

【0260】 測試物品：此實例中所用之測試物品之細節可見於段落[0211]中。

【0261】 給藥溶液：此實例中所用之給藥溶液之細節可見於段落[0212]中。

【0262】 治療：根據表 8 中之方案對六組帶有皮下 RENCA 腫瘤(當治療開始時，平均腫瘤體積：62 mm³)之雌性 BALB/c 小鼠進行處理。除非另外指出，否則給藥在第 1 天開始。HBI-8000 按 50 mg/kg 經口投與。PD-1 及 PD-L1 抑制劑抗體按 10 mg/kg 腹膜內投與。媒劑(含 0.2%羧甲基纖維素:0.1%吐溫 80 之去離子水)係經口投與。所有藥劑以根據個別動物之體重調整之 10 mL/kg 之給藥體積遞送。

表 8：

組	處理	頻率
組 1	媒劑(2% CMC : 0.1%吐溫 80)	經口，每天一次× 21
組 2	50 mg/kg 之 HBI-8000	經口，每天一次× 21
組 3	10 mg/kg 之 PD-L1 抑制劑抗體	腹膜內，每週兩次× 3
組 4	50 mg/kg 之 HBI-8000 加 10 mg/kg 之 PD-L1 抑制劑抗體	經口，每天一次× 21 腹膜內，每週兩次× 3
組 5	10 mg/kg 之 PD-1 抑制劑抗體	腹膜內，每週兩次× 3
組 6	50 mg/kg 之 HBI-8000 加 10 mg/kg 之 PD-1 抑制劑抗體	經口，每天一次× 21 腹膜內，每週兩次× 3

【0263】 腫瘤生長延遲：研究中所用之腫瘤生長延遲量測及計算之細節可見於段落[0214]中。

【0264】 治療結果：研究中所用之治療結果量測及計算之細節可見於段落[0215]中。

【0265】 治療功效：研究中所用之治療功效量測及計算之細節可見於段落[0216]中。

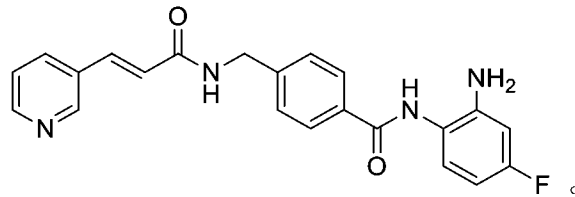
【0266】 統計學：此研究中所用之統計學及軟體之細節可見於段落[0217]中。將各組之反應製成表格，歸類為對所接受之療法無反應(NR)、部分反應(PR)及完全反應(CR)。獲得所有組之平均腫瘤體積量測且獲得卡普蘭-梅爾圖之資料，顯示各組中相對於時間保留在研究中之動物的百分比。

【0267】 根據表 8 中所描述之方案處理實例 5 中之動物。圖 11 顯示所有研究組之中值腫瘤生長曲線；50 mg/kg 之 HBI-8000 加 PD-1 抑制劑抗體之組合就腫瘤生長抑制而言為統計顯著性的且不同於媒劑(P = 0.026)或 PD-1 抗體單一療法(P = 0.036)。

【0268】 雖然已參考所揭示之實施例描述了本發明，但熟習此項技術者將輕易瞭解，以上特定實例及研究細節僅說明本發明。應瞭解，可作出各種修改而不會背離本發明之精神。因此，本發明僅受以下申請專利範圍限制。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類在製造一用於與治療有效量之 PD-1 抑制劑組合使用之藥物上的用途，其中該藥物適合於向有需要且先前已用 PD-L1 抑制劑治療過癌症的癌症患者投與，其中該 PD-1 抑制劑為 PD-1 抗體，及其中該癌症係結腸癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、黑素瘤或腎臟細胞癌瘤，以及其中該式 I 化合物為：



【請求項2】 如請求項 1 之用途，其中該式 I 化合物以大於約 5 mg 之量存在。

【請求項3】 如請求項 1 之用途，其中該式 I 化合物以約 5 至約 50 mg 之量存在。

【請求項4】 如請求項 1 之用途，其中該 PD-1 抗體為單株抗體。

【請求項5】 如請求項 1 之用途，其中該 PD-1 抗體包括人類抗體、小鼠抗體、嵌合抗體、人類化抗體或嵌合人類化抗體。

【請求項6】 如請求項 5 之用途，其中該 PD-1 抗體為人類抗體或人類化抗體。

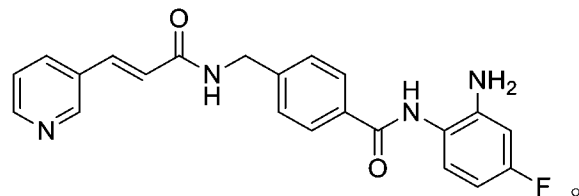
【請求項7】 如請求項 6 之用途，其中該 PD-1 抗體包括納武單抗 (nivolumab)、派姆單抗 (pembrolizumab)、皮地利珠單抗 (pidilizumab)、REGN2810 (亦稱為 SAR-439684)、PDR 001、SHR-1210、AMP-224 或 MEDI0680。

【請求項8】 如請求項 1 至 7 中任一項之用途，其中該 PD-1 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg 之量存在。

【請求項9】 如請求項 8 之用途，其中該 PD-1 抗體以約 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之量存在。

【請求項10】 如請求項 9 之用途，其中該 PD-1 抗體以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg 或約 5 mg/kg 之量存在。

【請求項11】 一種式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽與治療有效量之 PD-1 抑制劑的組合在製造一藥物上的用途，該藥物用於向有需要且先前已用 PD-L1 抑制劑治療過癌症的癌症患者投與，其中該 PD-1 抑制劑為 PD-1 抗體，及其中該癌症係結腸癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、黑素瘤或腎臟細胞癌瘤，以及其中該式 I 化合物為：



【請求項12】 如請求項 11 之用途，其中該藥物被包裝成一套組。

【請求項13】 如請求項 12 之用途，其中該組合之該式 I 化合物及該 PD-1 抑制劑在該套組中係供應於個別容器中。

【請求項14】 如請求項 12 之用途，其中該組合之該式 I 化合物及該 PD-1 抑制劑包含不同調配物。

【請求項15】 如請求項 12 之用途，其中該組合之該式 I 化合物經調配用於經口投與。

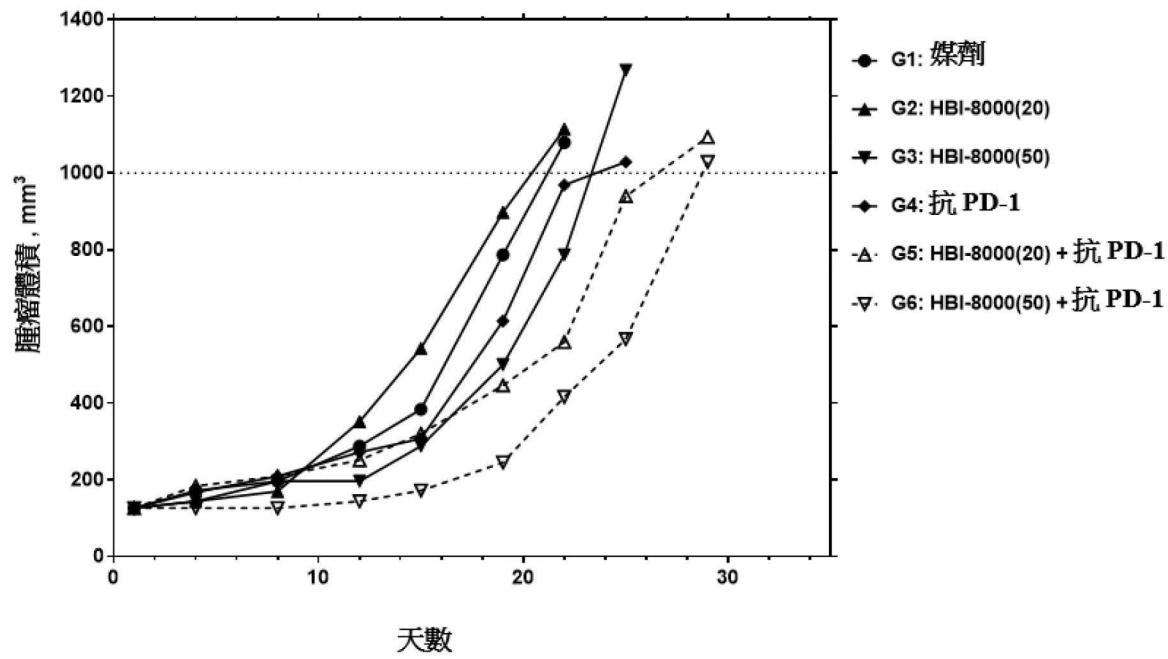
【請求項16】 如請求項 12 之用途，其中該組合之該 PD-1 抑制劑經調配用於非經腸投與。

【請求項17】 如請求項 12 之用途，其中該非經腸投與包括靜脈內(IV)投與。

- 【請求項18】如請求項 12 之用途，其中該套組進一步包括至少一個投藥裝置。
- 【請求項19】如請求項 12 之用途，其中該套組中之組件經滅菌。
- 【請求項20】如請求項 1 之用途，其中該藥物係被製造以供與該 PD-1 抑制劑組合使用作為第二線、第三線、第四線、第五線或第六線治療。
- 【請求項21】如請求項 1 之用途，其中該藥物係被製造以供在使用至少一種抗癌治療之治療之後與該 PD-1 抑制劑組合使用。
- 【請求項22】如請求項 21 之用途，其中該抗癌治療為化學治療、放射治療、手術、靶向治療、免疫治療、或其組合。
- 【請求項23】如請求項 1 之用途，其中該癌症對至少一種抗癌劑具抗性。
- 【請求項24】如請求項 1 之用途，其中該藥物係被製造以供與該 PD-1 抑制劑同時地或依序地使用。
- 【請求項25】如請求項 1 之用途，其中該藥物係被製造以讓該化合物得以每週投與 2 至 3 次。
- 【請求項26】如請求項 1 之用途，其中該藥物係被製造以讓該化合物得以每天投與。
- 【請求項27】如請求項 1 之用途，其中該藥物係被製造以讓該化合物得以在投藥療程之第 1 天與該 PD-1 抑制劑並行投與。

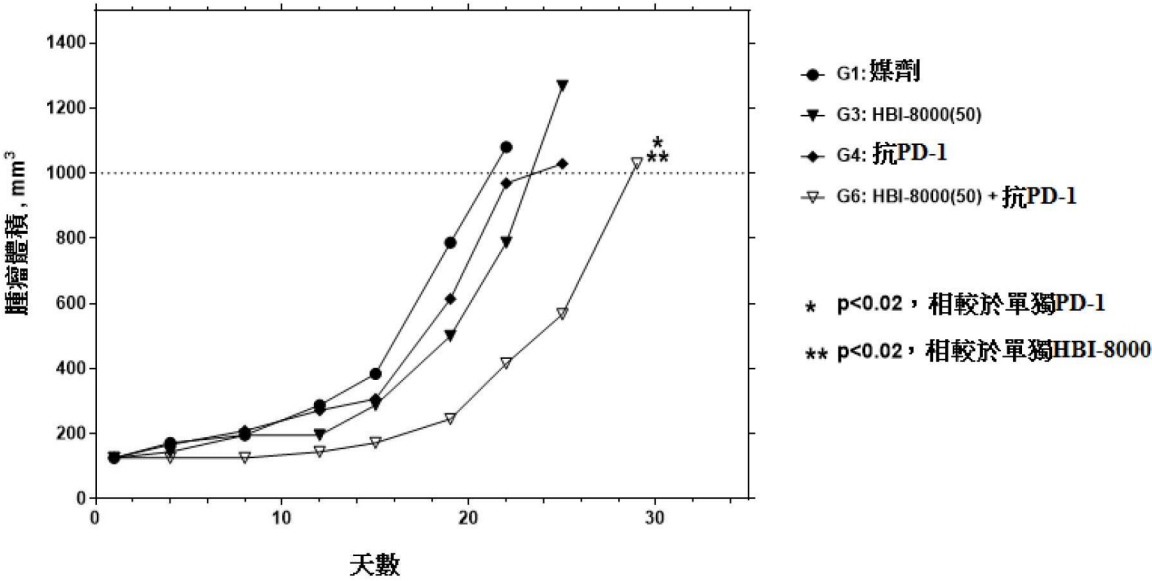
【發明圖式】

中值腫瘤體積(實例 1，所有組)



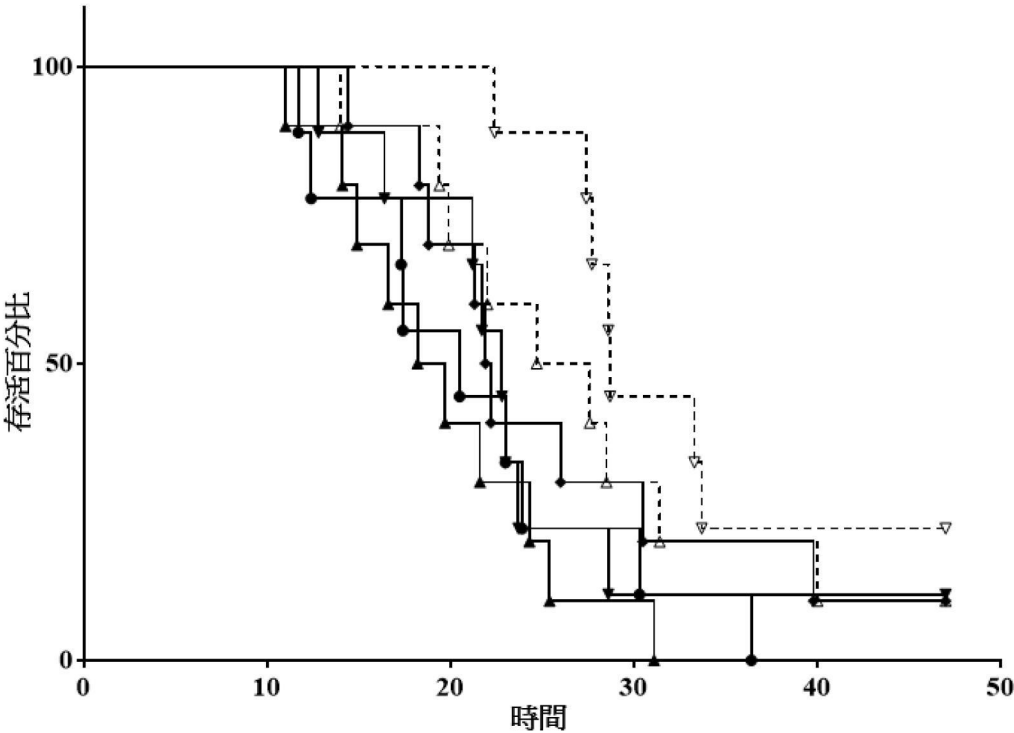
【圖 1】

中值腫瘤體積(實例1，HBI-8000，50 mpk組)



【圖 2】

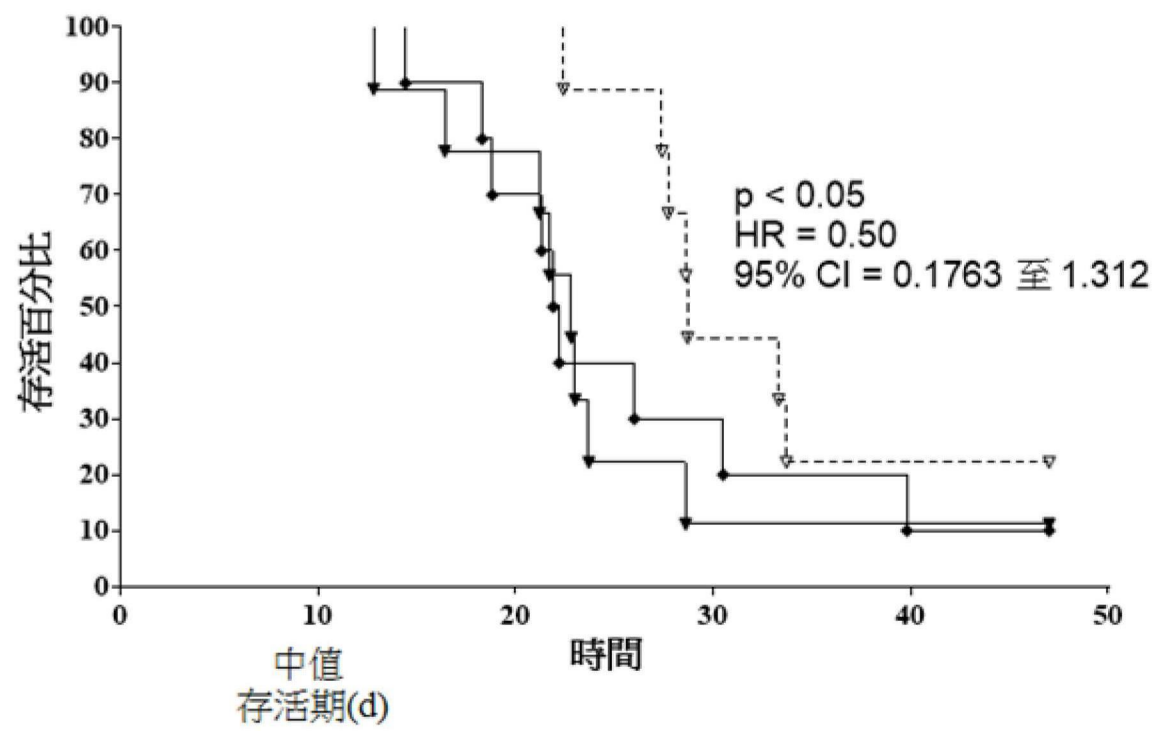
卡普蘭-梅爾存活率圖(實例 1，所有組)



- 組 1: 媒劑 (經口，每天一次 x 21)
- ▲ 組 2: HBI8000 (20 mpk 經口，每天一次 x 21)
- ▼ 組 3: HBI8000 (50 mpk 經口，每天一次 x 21)
- ◆ 組 4: 抗 PD-1 (5 mpk 腹膜內，每週兩次 x 3)
- △ 組 5: HBI8000 (20 mpk 經口，每天一次 x 21), 抗 PD-1 (5 mpk 腹膜內，每週兩次 x 3)
- ▽ 組 6: HBI8000 (50 mpk 經口，每天一次 x 21), 抗 PD-1 (5 mpk 腹膜內，每週兩次 x 3)

【圖 3】

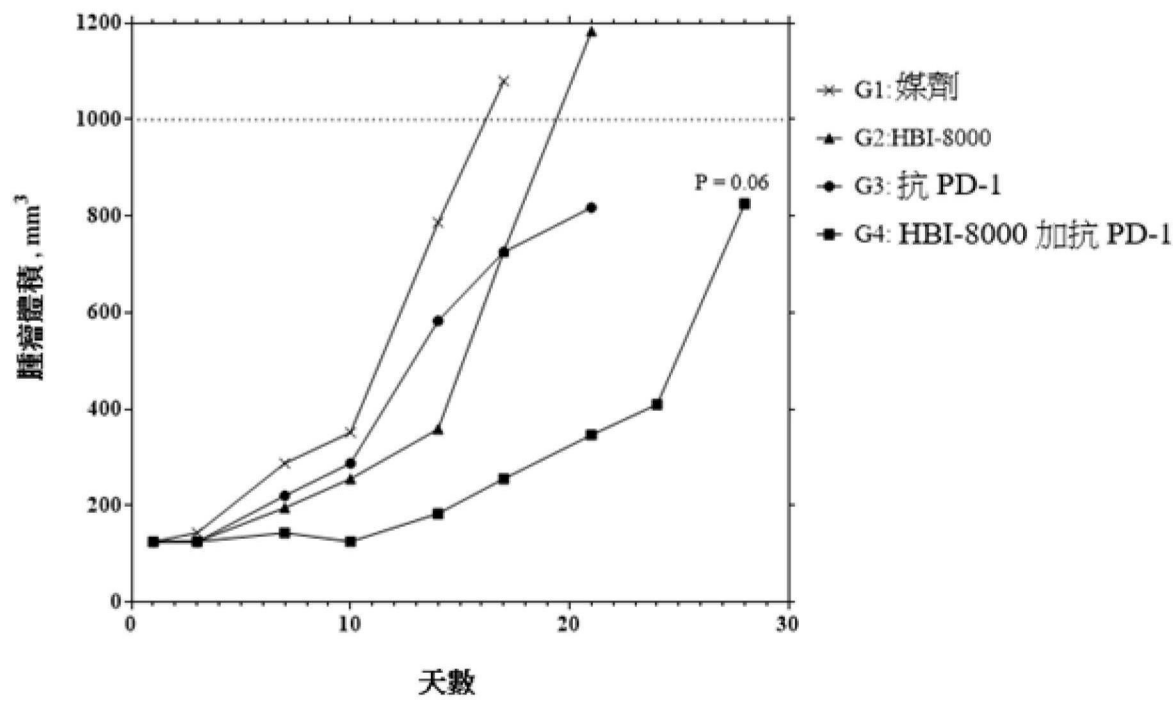
卡普蘭-梅爾存活率圖(實例1，HBI-8000，50 mpk組)



- 22.8 → 組3: HBI8000 (50 mpk)
- 22.1 → 組4: 抗 PD-1 (5 mpk)
- 28.7 -▽ 組6: HBI8000 (50 mpk), 抗 PD-1 (5 mpk)

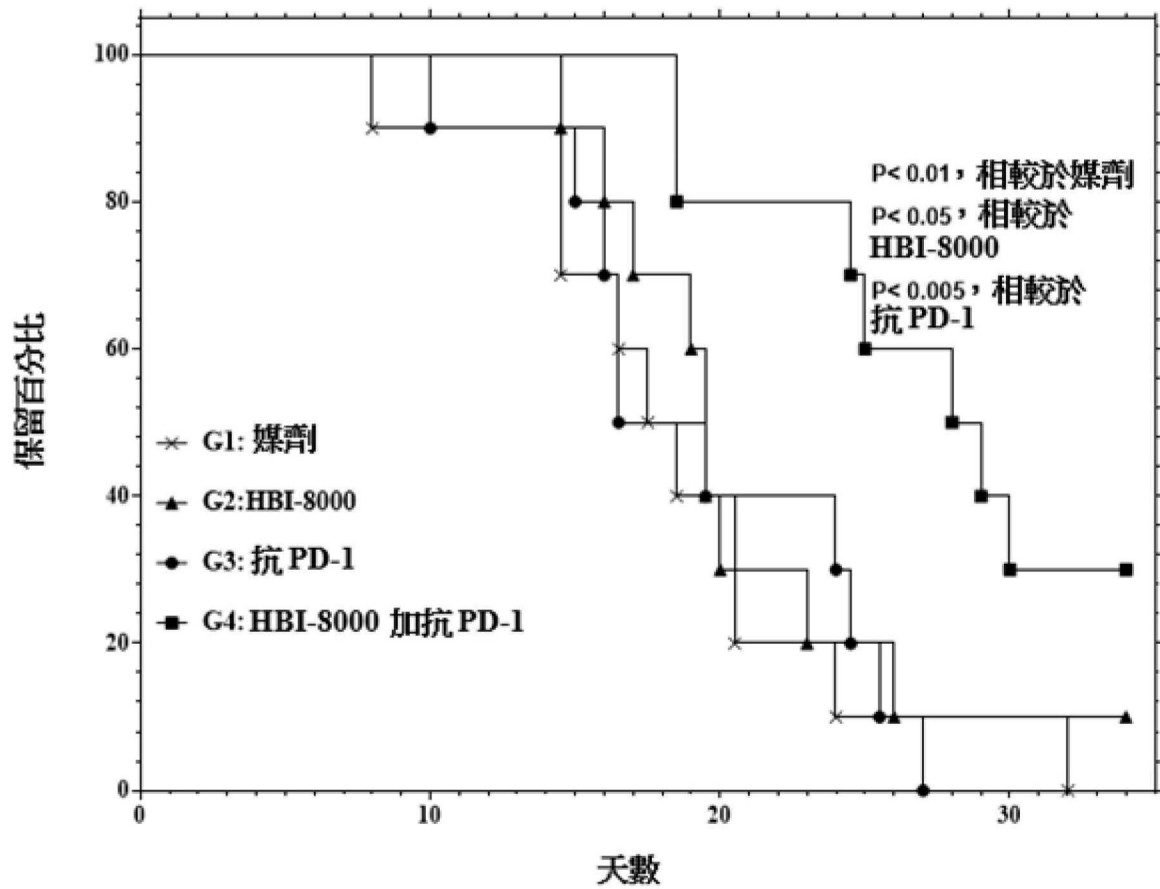
【圖 4】

中值腫瘤體積(實例 2，所有組)



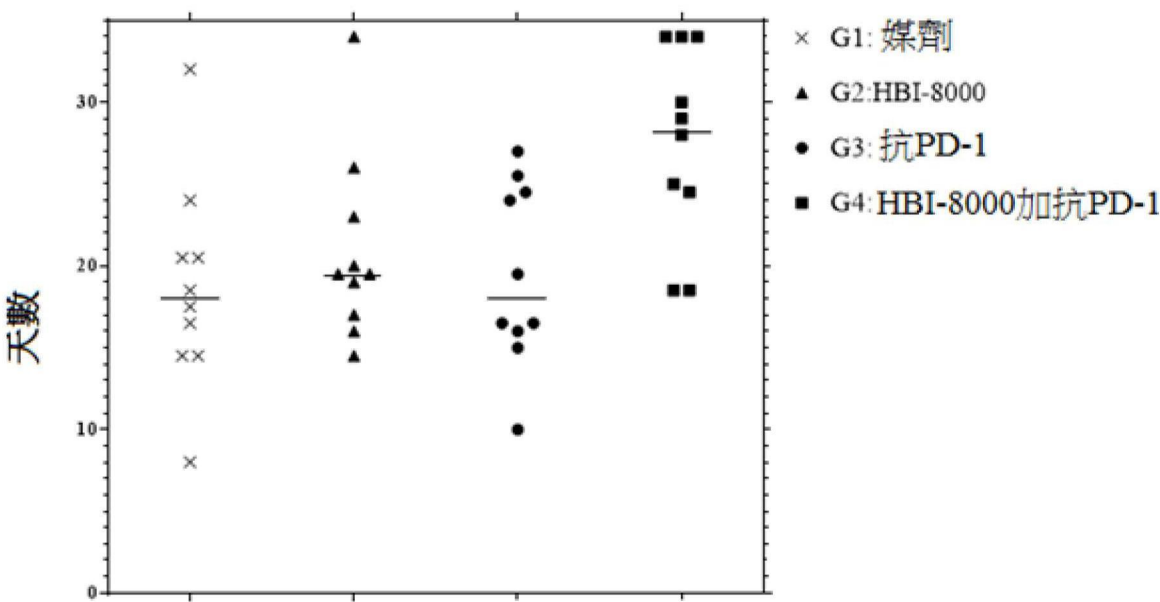
【圖 5】

卡普蘭-梅爾存活率圖(實例 2，所有組)



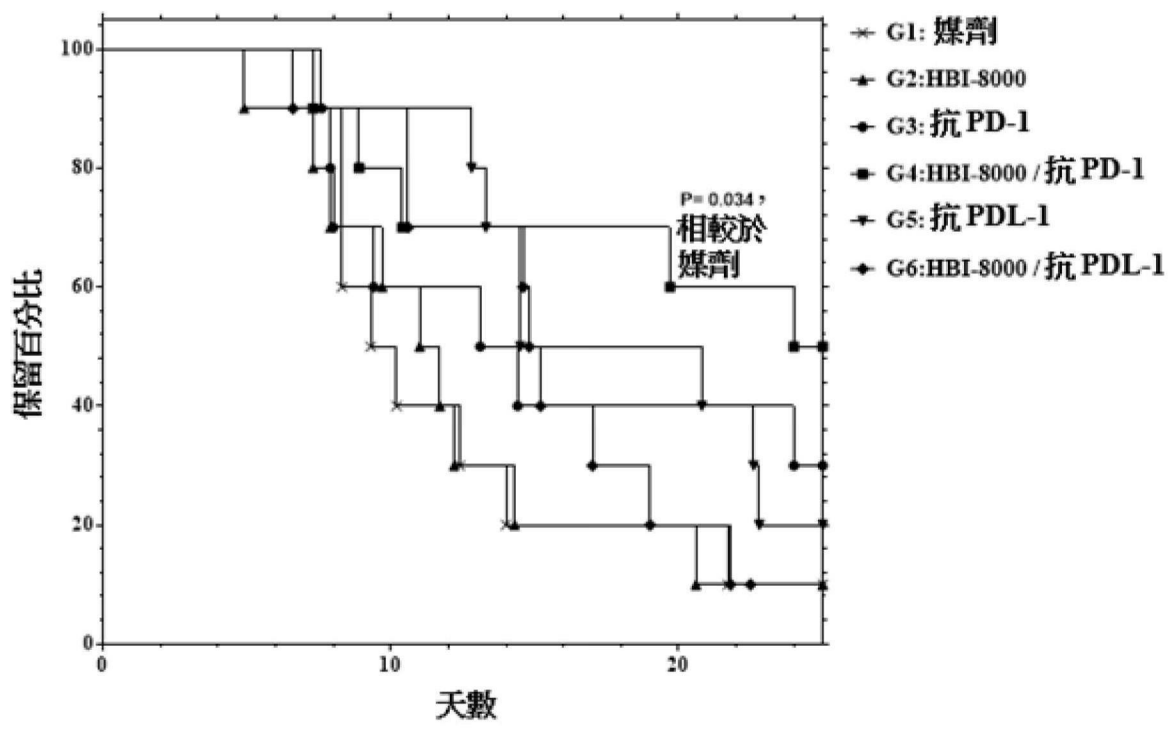
【圖 6】

各動物之個別到達研究終點之時間(實例2，所有組)



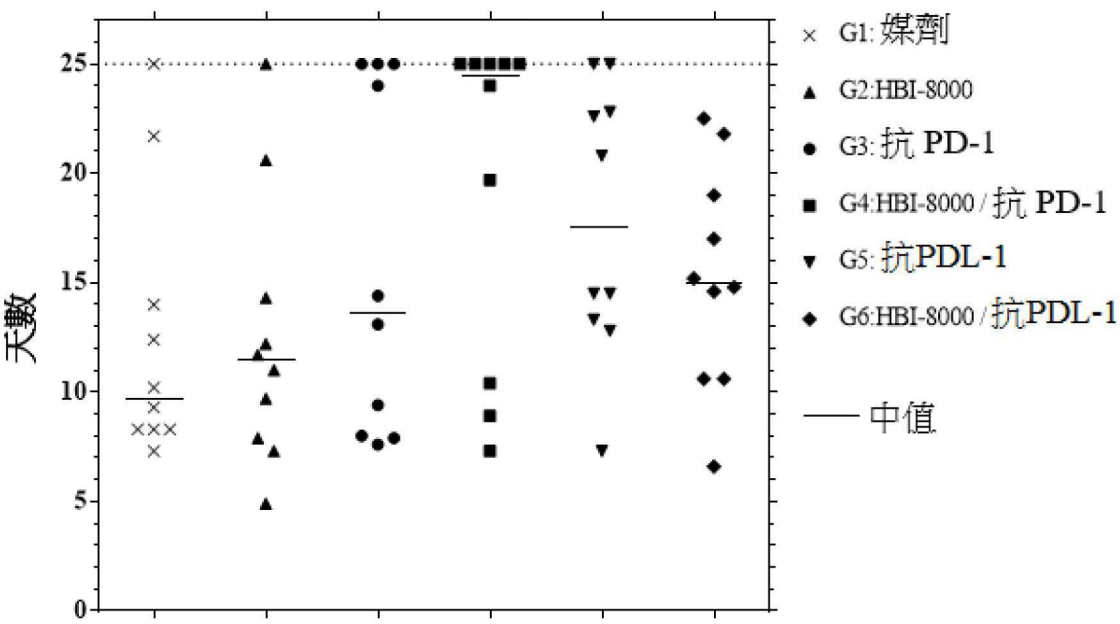
【圖 7】

卡普蘭-梅爾存活率圖(實例 3，所有組)



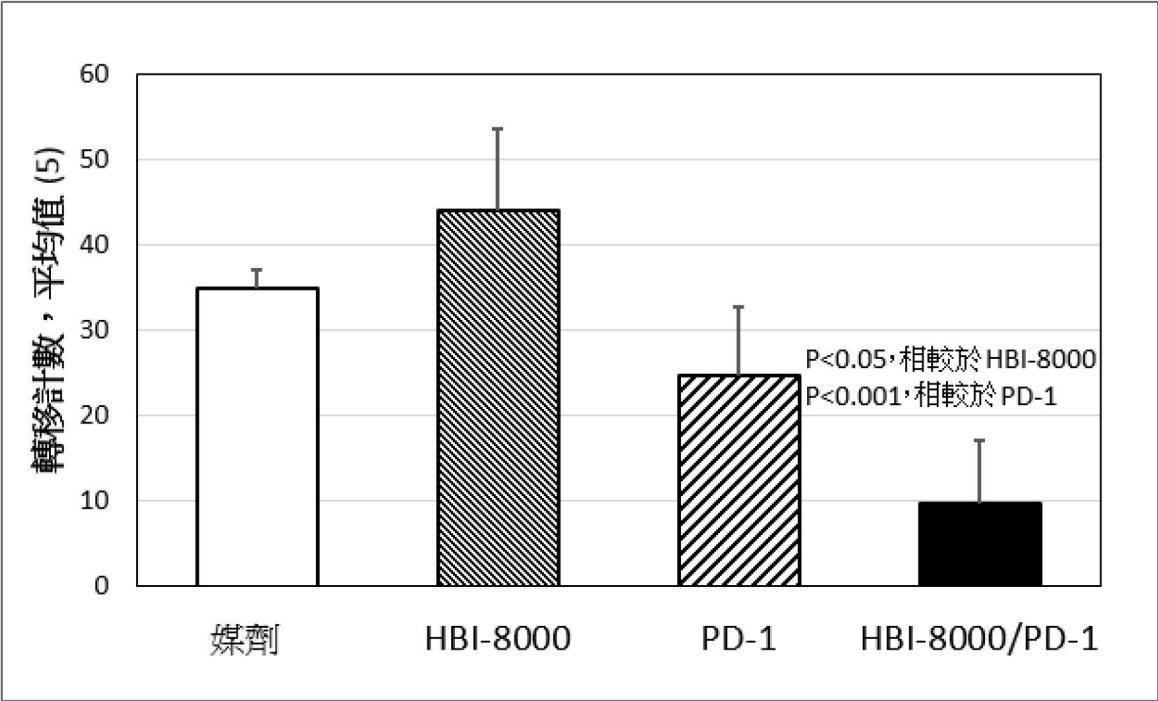
【圖 8】

各動物之個別到達研究終點之時間(實例 3，所有組)



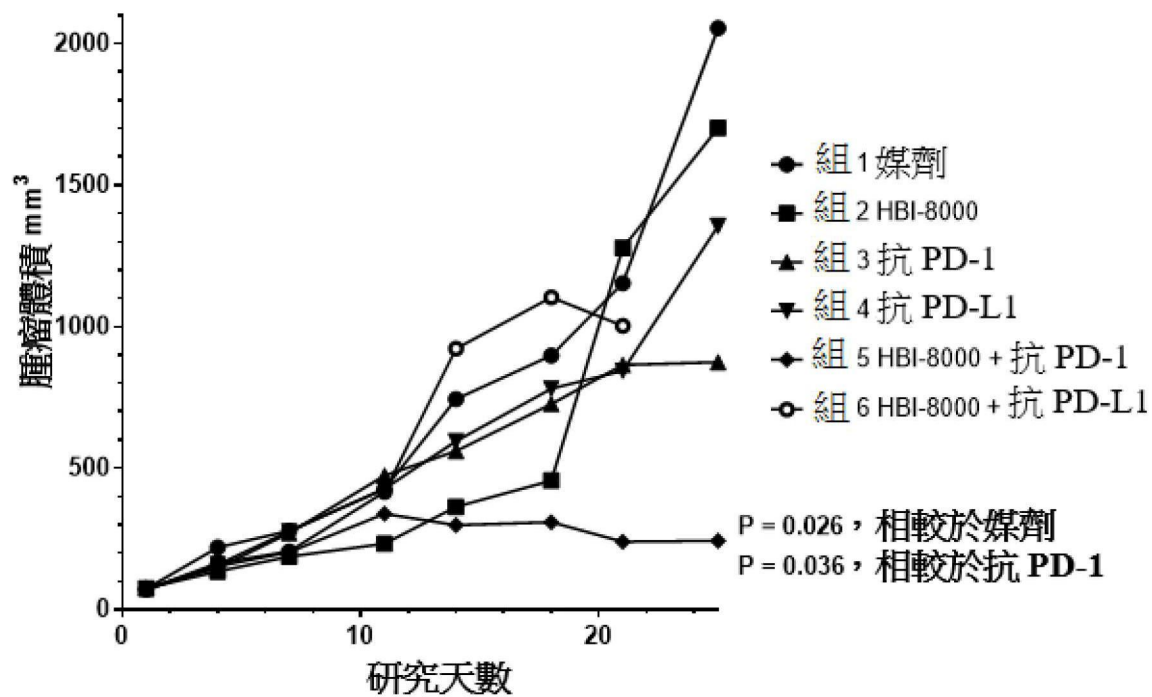
【圖 9】

轉移性肺臟病灶之數目(實例 4，所有組)



【圖 10】

中值腫瘤體積(實例 5，所有組)



【圖 11】