



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201840337 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：107103636

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 02 月 01 日

(51)Int. Cl.：

A61K45/06 (2006.01)

A61K31/395 (2006.01)

A61K31/416 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/46 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

A61K31/635 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/02/03 美國

62/454,113

2017/09/27 美國

62/563,991

2017/11/17 美國

62/587,886

(71)申請人：美商藍治療公司(美國) LAM THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：彼翰瑞 尼爾 BEEHARRY, NEIL (US)；赫南德茲 馬利蘭斯 HERNANDEZ,

MARYLENS (US)；藍德瑞特 尚恩 LANDRETTE, SEAN (US)；余 天恩 XU,

TIAN (US)；羅斯貝格 喬納森 M ROTHBERG, JONATHAN M. (US)；利辰斯登

翰睿 LICHENSTEIN, HENRI (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：13 共 76 頁

(54)名稱

使用 H S P 9 0 抑制劑治療癌症的方法

METHODS FOR TREATING CANCER USING HSP90 INHIBITORS

(57)摘要

本文之揭露內容亦提供與使用 HSP90 抑制劑和 BCL-2 途徑抑制劑以治療癌症的組合治療有關的組成物和方法。本文之揭露內容亦提供與於癌症之治療中使用「低劑量」HSP90 抑制劑(單獨和與其他治療劑組合)有關的組成物和方法。

The disclosure also provides compositions and methods related to combination therapy with HSP90 inhibitors and BCL-2 pathway inhibitors for treating cancer. The disclosure also provides compositions and methods related to the use of 'low dose' HSP90 inhibitors in the treatment of cancer, alone and in combination with other therapeutic agents.

指定代表圖：

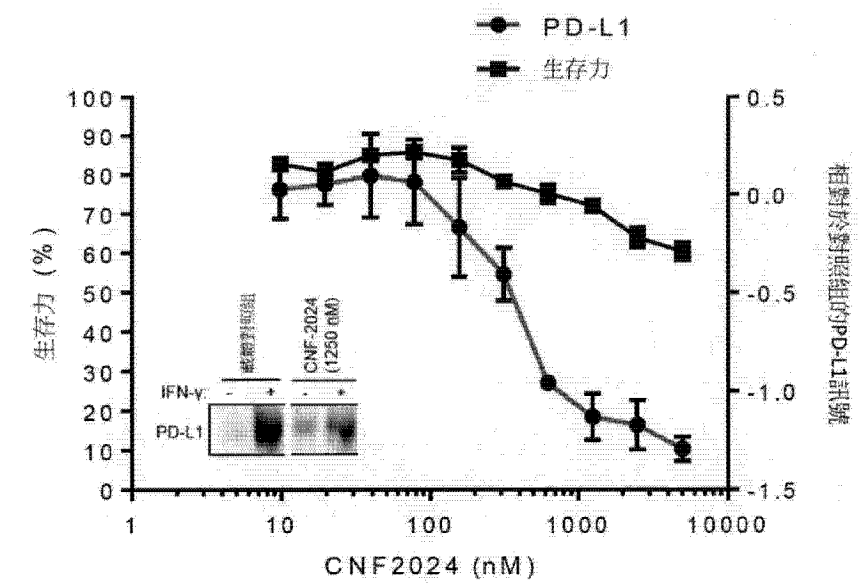


圖1A

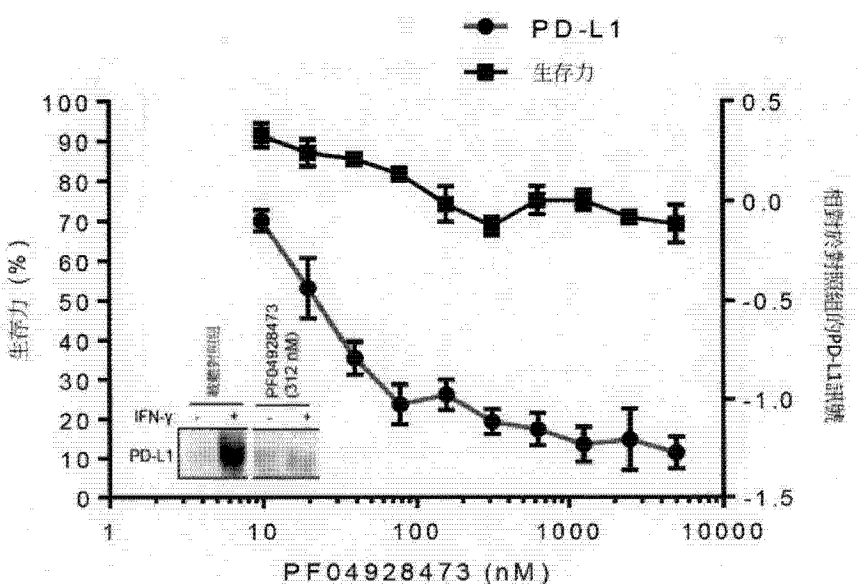
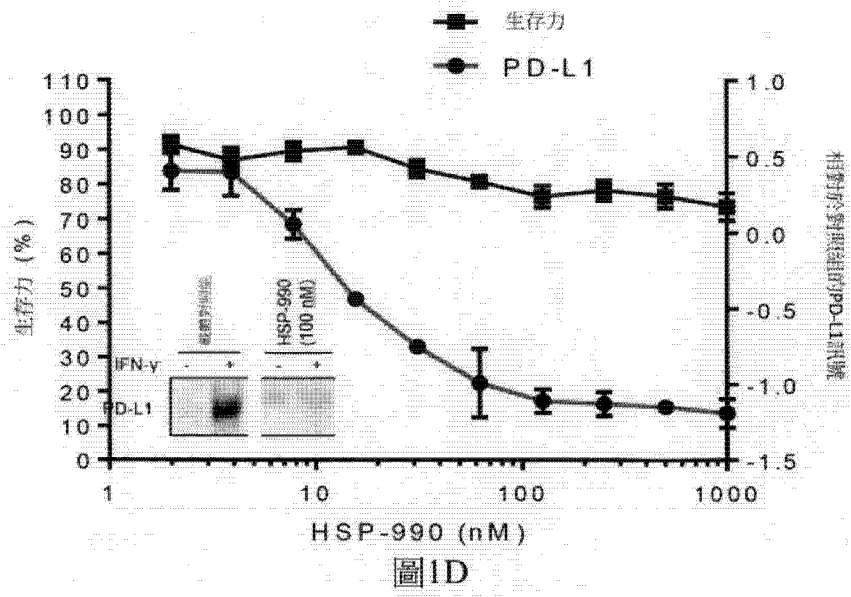
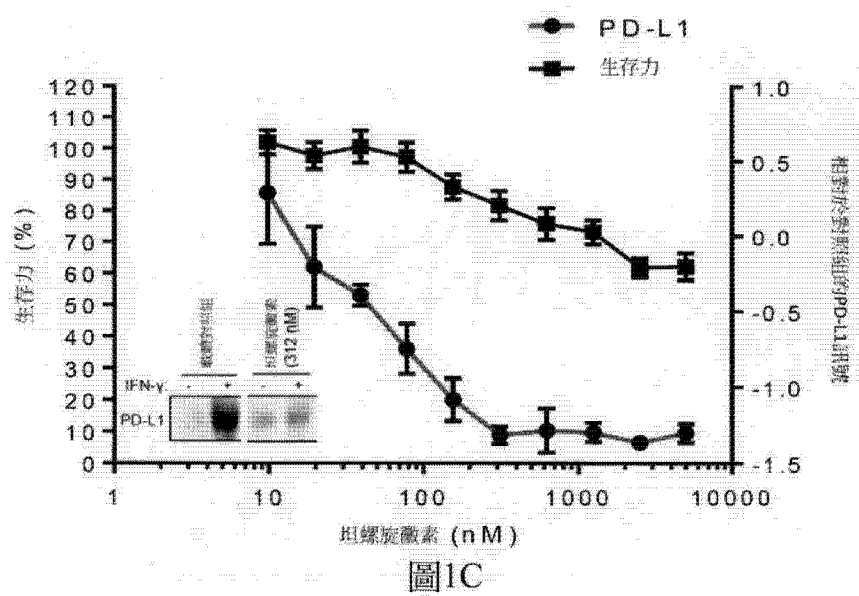


圖1B



【發明說明書】

【中文發明名稱】 使用HSP90抑制劑治療癌症的方法

【英文發明名稱】 METHODS FOR TREATING CANCER USING HSP90
INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於使用HSP90抑制劑以調節免疫系統以用於癌症之治療且係關於組合BCL-2之抑制劑使用其等以用於治療癌症。

【先前技術】

【0002】 利用免疫系統以有效鑑認和隨後撲滅腫瘤細胞的方法係於超過十年前發現。透過近期查核點抗體之產生（特別是該等靶向計畫性細胞死亡蛋白（PD-1）／計畫性死亡-配體1（PD-L1））該潛力才被轉換成臨床上的成功。PD-1係在經活化B細胞、T細胞和骨髓的細胞上表現的細胞表面抑制分子。於1999，B7-H1（PD-L1）蛋白質被發現（Dong等人，1999）且被顯示會於試管內抑制T細胞反應（Dong等人，2002）。隨後的研究顯示PD-L1係PD-1之配體且PD-1／PD-L1交互作用係抑制T細胞反應之關鍵仲介蛋白（Freeman等人，2000）。因此，使用針對PD-1或PD-L1的治療性抗體恢復T細胞反應（Francisco等人，2009）並造成改善的臨床結果（Brahmer等人，2010）。

【0003】 經活化的T細胞分泌干擾素- γ 作為其等之免疫調節功能之部分，但腫瘤細胞往往可藉由上調PD-L1和增加細胞表面表現來籠絡干擾素反應（Dong等人，2002）。增加的PD-L1之表現結合至T細胞上的PD-1並抑制其等之抗腫瘤（細胞溶解）功能。特別地，靶向PD-1或PD-L1的單株抗體（其等有效地破壞PD-1 / PD-L1交互作用）已被食品及藥物管理局（FDA）核准用於一些適應

症。然而，尚無亦影響此交互作用的小分子抑制劑被核准。

【0004】 熱休克蛋白(HSP)係一類涉及種種細胞程序(諸如溫度之提高、外界壓力、和營養缺乏)的伴護蛋白。其等作為伴護蛋白的基本角色係在如此壓力下穩定蛋白質且亦促進客體蛋白質之正確折疊。HSP中有許多蛋白質之成員，包括HSP27、HSP70和HSP90。HSP90係細胞內最充足的家族成員之一且由於其客體蛋白質(其包括種種致癌基因，包括BCR-ABL、BRAF、FLT3、JAK2和其他者)而顯著地涉及癌症(Shrestha等人，2016)。確實，HSP90抑制劑已被用於取多臨床前研究以展現腫瘤細胞如何嚴重地依賴異常的促生存途徑且使用其等如何造成腫瘤生長之抑制。於此臨床前設置中，HSP90抑制劑已於各種各樣的癌症(包括乳癌、結腸直腸癌、胃腸癌、白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌和腎臟癌)顯示活性。

【0005】 HSP90抑制劑已於臨床前和早期臨床研究中針對種種癌症(包括乳癌、結腸直腸癌、胃腸癌、白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌和腎臟癌)測試。至少18種HSP90抑制劑已於臨床試驗中研究，包括BIIB021、IPI-493、MPC-3100、Debio0932、DS-2248、HSP990、XL888、SNX5422、TAS-116、BIIB028、IPI-504、KW-2478、阿螺旋黴素(alvespimycin)、坦螺旋黴素(tanespimycin)、AT-13387、AUY922、PU-H71和根特斯基(ganetespib)。參見Bhat等人，J. Med. Chem 2014 57:8718-8728; Neckers和Workman Clin. Cancer Res. 2012, 18, 64所著的回顧。

【0006】 由於各種藥物之不同化學特性和其等被如何調配(口服或靜脈內)，並不存在用於投予的固定劑量或時程表。然而，適用於其他治療(諸如化學治療、或靶向劑)的普通模範係各種藥物係於第1期試驗中以漸增劑量(劑量累增)測試以建立安全性並最終測定最大耐受劑量，因此鑑認出第2期建議劑量(RP2D)。一旦達成，該藥物接著於第2期試驗對較大群患者以所鑑認的RP2D

測試以測定該藥物是否有效的。

【0007】 HSP90抑制劑於低劑量（相對於已建立的RP2D）是否可有效尚未被解決。儘管已於種種第1、2和3期臨床試驗嘗試，尚無HSP90抑制劑被核准於臨床上使用。鑑於依賴HSP90的客體蛋白質之數目和此等蛋白質調節的細胞程序之數目，毒性之問題仍為可能。因此，使用的臨床劑量（雖然有直接地影響腫瘤細胞的傾向）亦可能負面地影響免疫系統。此隨即可能減低任何免疫介導性抗腫瘤活性。減低可能負面地影響免疫系統的HSP90抑制劑之劑量同時使用足夠劑量以維持HSP90抗腫瘤活性的努力應被探究且形成本申請案之基礎。

【0008】 逐漸浮現的證據暗示HSP90亦可能影響腫瘤免疫性。一些非臨床研究已暗示高HSP90抑制劑劑量可抑制對於腫瘤清除可能係重要的種種免疫系統之組份（Bae等人，J. Immunol. 2007 178: 7730；Bae等人，J. Immunol. 2013 190:1360；Tukaj等人，J. Inflammation 2014 11:10）。此外，許多腫瘤細胞於其等之表面上表現查核點抑制蛋白死亡配體1（PD-L1），其可抑制局部細胞毒性T細胞活性。例如，PD-L1表現在患者AML細胞上被找到，隨著疾病進展和於再發期間增加（Salih等人，Exp. Hematol. 2006 34:888；Chen等人，Cancer Biol. Ther. 2008 7:622；Berthon等人，Cancer Immunol. Immunother 2010 59:1839）且係與較差的整體存活相關聯（Brodska等人，Blood 2016 128:5229）。AML腫瘤細胞上的PD-L1細胞表面表現可由已知於免疫活性腫瘤微環境中表現的IFN- γ 誘發（Berthon等人，Cancer Immunol. Immunother 2010 59:1839；Kronig等人，Eur. J. Hematol. 2013 92:195）。

【0009】 對於改善的用於治療癌症的治療和藥物組合（包括對目前的治療為不應性的癌症或該等於治療後已再發者之治療）有持續的需求。本發明藉由使用HSP90抑制劑，且更特別係其等與BCL-2途徑之抑制劑之組合解決此需求。

【發明內容】

【0010】 本文之揭露內容提供與以下者有關的組成物和方法：使用HSP90抑制劑以治療在需要如此治療的對象（較佳係人類對象）中的癌症。該等方法係大體上關於在用於癌症之治療的醫藥組成物中使用低劑量HSP90抑制劑，單獨或與其他治療劑及／或活性劑組合。該等方法進一步係大體上關於組合BCL-2途徑抑制劑使用HSP90抑制劑。如於以下更詳細地描述的，本文描述的組成物和方法係（部分）基於以下發現：HSP90抑制劑係在種種類型的癌細胞中活化作為躲避免疫反應的機制的干擾素- γ （IFN- γ ）訊息傳導途徑之有效抑制劑。此先前未被報導的HSP90之免疫調節活性於相對低的非細胞毒性劑量發生。此外，本文描述的組成物和方法係（部分）基於以下發現：於癌症中HSP90抑制劑和BCL-2途徑抑制劑間的協同活性。

【0011】 本文之揭露內容提供用於在有需要的對象中治療癌症的方法，該等方法包含將一量的HSP90抑制劑和BCL-2途徑抑制劑投予至該對象，視需要其中該HSP90抑制劑之量係次治療(sub-therapeutic)量。本文之揭露內容亦提供相關的用於治療癌症的醫藥組成物，包括包含一量的HSP90抑制劑和BCL-2途徑抑制劑、和醫藥上可接受的載劑或賦形劑的醫藥組成物，其係用於在有需要的對象中治療癌症，視需要其中該HSP90抑制劑之量係次治療量；和包含一量的HSP90抑制劑的醫藥組成物，其係與包含BCL-2途徑抑制劑的第二醫藥組成物組合使用，其係用於在有需要的對象中治療癌症，視需要其中該HSP90抑制劑之量係次治療量。

【0012】 於一些具體實例中，本文之揭露內容亦提供用於在有需要的對象中治療癌症的方法，該方法包含測定該癌症之生物樣本中的BCL-2表現和將一量的HSP90抑制劑和BCL-2途徑抑制劑投予至具有特徵為基於該癌症之生物樣本中的BCL-2之表現對於BCL-2表現為陽性的癌症的對象，視需要其中該HSP90抑

制劑和該BCL-2途徑抑制劑係以相同劑型或以不同劑型投予，視需要其中該HSP90抑制劑之量係次治療量。

【0013】 根據以上方法和使用，該癌症之特徵可進一步基於該癌症之生物樣本中的BCL-2之表現界定成對於BCL-2表現為陽性。於一些具體實例中，該特徵被界定為對於BCL-2表現為陽性的癌症係其中來自該癌症的生物樣本相較於參考樣本（例如非癌性細胞或組織之樣本）中的BCL-2表現以至少高二倍的水平表現BCL-2的癌症。根據以上方法，該BCL-2表現可係蛋白質表現或基因表現。

【0014】 根據以上方法和使用之具體實例，該HSP90抑制劑之次治療量係該HSP90抑制劑之第2期建議劑量之低於90 %、低於75 %、低於50 %、或低於25 %。

【0015】 根據以上方法和使用之具體實例，該癌症係選自白血病、淋巴瘤、和骨髓瘤的造血系統或淋巴癌症。於一些具體實例中，該癌症係選自急性淋巴母細胞性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、慢性骨髓性白血病（CML）、和急性單核球性白血病的白血病。於一些具體實例中，該癌症係AML。於一些具體實例中，該癌症係選自霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤的淋巴瘤。於一些具體實例中，該癌症係非霍奇金氏B細胞淋巴瘤，較佳係選自瀰漫性大型B細胞淋巴瘤（DLBCL）、勃兒基特氏淋巴瘤、淋巴母細胞性淋巴瘤、和套膜細胞淋巴瘤，且最佳係選自瀰漫性大型B細胞淋巴瘤（DLBCL）和套膜細胞淋巴瘤。於一些具體實例中，該癌症係骨髓瘤。

【0016】 根據以上方法和使用之具體實例，該HSP90抑制劑係選自類嘌呤抑制劑、間苯二酚衍生物、格爾德黴素（geldanamycin）衍生物、吡唑并吡啶衍生物、二氫呋唑酮衍生物、和萆菴烷衍生物。於一些具體實例中，該HSP90抑制劑係選自MPC-0767、AT-13387、坦螺旋黴素、TAS-116、SNX-5422、和XL-888、和其等之醫藥上可接受的鹽。於一些具體實例中，該HSP90抑制劑係MPC-0767

或坦螺旋黴素、和其等之醫藥上可接受的鹽。於一些具體實例中，該HSP90抑制劑係選自由HSP-990、CNF-2024、PF0498473、坦螺旋黴素、STA-9090、MPC-3100、CUDC-305、XL-888、TAS-116、和其等之醫藥上可接受的鹽所組成之群組。於一些具體實例中，該HSP90抑制劑係選自由坦螺旋黴素、阿螺旋黴素、IPI-504、AUY922、AT-13387、根特斯基、KW-2478、CNF2024、MPC3100、BIIB028、SNX5422、PU-H71、MPC-0767、和其等之醫藥上可接受的鹽所組成之群組。

【0017】 根據以上方法和使用之具體實例，該BCL-2途徑抑制劑係選自ABT-737、AT-101（棉子酚）、APG-1252、A1155463、A1210477、涅瓦克拉（navitoclax）、奧巴克拉（obatoclax）、薩步克拉（sabutoclax）、凡尼克拉（venetoclax）、S 55746、WEHI-539、AMG-176、MIK665、和S641315。於一些具體實例中，該BCL-2途徑抑制劑係BCL2、BCLXL、或MCL1之抑制劑。於一些具體實例中，該BCL-2途徑抑制劑係選自AMG-176、MIK665和S641315。於一些具體實例中，該BCL-2途徑抑制劑係選自ABT-737、涅瓦克拉、和凡尼克拉。於一些具體實例中，該BCL-2途徑抑制劑係凡尼克拉。

【0018】 本文之揭露內容亦提供用於在有需要的對象中治療BCL-2表現性造血系統或淋巴癌症的方法，該等方法包含將一量的HSP90抑制劑和BCL-2途徑抑制劑投予至該對象。於一些具體實例中，該BCL-2途徑抑制劑係選自ABT-737、AT-101（棉子酚）、APG-1252、A1155463、A1210477、涅瓦克拉、奧巴克拉、薩步克拉、凡尼克拉、S 55746、WEHI-539、AMG-176、MIK665、和S641315。於一些具體實例中，該BCL-2途徑抑制劑係凡尼克拉。於一些具體實例中，該HSP90抑制劑係選自類嘌呤抑制劑、間苯二酚衍生物、格爾德黴素衍生物、吡唑并吡啶衍生物、二氫吡唑酮衍生物、和莖萆烷衍生物。於一些具體實例中，該HSP90抑制劑係選自MPC-0767、AT-13387、坦螺旋黴素、TAS-116、

SNX-5422、和XL-888。於一些具體實例中，該HSP90抑制劑係MPC-0767或坦螺旋黴素。

【0019】 於該等用於治療BCL-2表現性造血系統或淋巴癌症的方法之進一步具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量。

【0020】 於該等用於治療BCL-2表現性造血系統或淋巴癌症的方法之進一步具體實例中，該癌症係選自白血病、淋巴瘤、和骨髓瘤的造血系統或淋巴癌症。於一些具體實例中，該癌症係選自急性淋巴母細胞性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、慢性骨髓性白血病（CML）、和急性單核球性白血病的白血病。於一些具體實例中，該癌症係AML。於一些具體實例中，該癌症係選自霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤的淋巴瘤。於一些具體實例中，該癌症係非霍奇金氏B細胞淋巴瘤，較佳係選自瀰漫性大型B細胞淋巴瘤（DLBCL）、勃兒基特氏淋巴瘤、淋巴母細胞性淋巴瘤、和套膜細胞淋巴瘤，且最佳係選自瀰漫性大型B細胞淋巴瘤（DLBCL）和套膜細胞淋巴瘤。於一些具體實例中，該癌症係骨髓瘤。

【0021】 於該等用於治療BCL-2表現性造血系統或淋巴癌症的方法之進一步具體實例中，該等方法包含測定該癌症之生物樣本中表現的BCL-2之量。

【0022】 根據以上方法和使用之任何者，該對象可係人類。

【0023】 於進一步的具體實例中，本文之揭露內容提供醫藥組成物，其包含HSP90抑制劑、和醫藥上可接受的載劑或賦形劑，其係用於在有需要的對象中治療癌症，其中該組成物包含低於該HSP90抑制劑之第2期建議劑量之75 %的量的該HSP90抑制劑。

【0024】 於一些具體實例中，本文之揭露內容提供用於在有需要的對象中治療癌症的方法，其包含將包含一量的HSP90抑制劑、和醫藥上可接受的載劑或賦形劑的醫藥組成物投予至該對象，其中該HSP90抑制劑之量係該HSP90抑制劑

之第2期建議劑量之低於90 %或低於75 %。於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之治療有效量係有效於抑制該對象之癌細胞中的IFN- γ 傳訊的量。

【0025】 於本文描述的組成物和方法之具體實例中，該HSP90抑制劑之量係低於該HSP90抑制劑之第2期建議劑量之50%或低於25%。於一些具體實例中，該HSP90抑制劑係選自由HSP-990、CNF-2024、PF0498473、坦螺旋黴素、STA-9090、MPC-3100、CUDC-305、XL-888、TAS-116、和其等之醫藥上可接受的鹽所組成之群組。於一些具體實例中，該HSP90抑制劑係選自由坦螺旋黴素、阿螺旋黴素、IPI-504、AUY922、AT13387、根特斯基、KW-2478、CNF2024、MPC3100、BIIB028、SNX5422、PU-H71、MPC-0767、和其等之醫藥上可接受的鹽所組成之群組。

【0026】 於本文描述的組成物和方法之具體實例中，該醫藥組成物包含第二活性醫藥成分（API）。於一些具體實例中，第二API係選自HDAC抑制劑、ImiD、抗VEGFR抗體、DNA甲基化抑制劑、類固醇激素促效劑（拮抗劑）、代謝性酵素抑制劑、蛋白酶體抑制劑、抗CD20抗體、腺核苷受體2A拮抗劑、toll-受體（促效劑（拮抗劑）、和免疫刺激性細胞介素。於一些具體實例中，第二API係選自順鉑、歐洲紫杉醇（docetaxel）、吉西他濱（gemcitabine）、卡鉑、紫杉醇、培美曲塞（pemetrexed）、伊妥普賽（etoposide）、表阿黴素（epirubicin）、多柔比星（doxorubicin）、環磷醯胺、ddAC、依維莫司（everolimus）、帕比司他（panobinostat）、依西美坦（exemestane）、利妥唑（letrozole）、地西他濱（decitabine）、恩沙替尼（esartinib）、abemacicib、美樂替尼（merestinib）、吉非替尼（gefitinib）、mocetinostat、氮雜胞嘧啶核苷、恩替諾特（etinostat）、motolimod、依魯替尼（ibrutinib）、來那度胺（lenalidomide）、艾代拉里斯（idelalisib）、恩雜魯胺（enzalutamide）、奧拉帕尼（olaparib）、普賴蘇、地塞米松、長春氟寧（vinflunine）、伏立諾他（vorinostat）、galunisertib、苯達莫司汀（bendamustine）、

奧沙利鉑 (oxaliplatin)、菊白葉酸、guadecitabine、達拉非尼 (dabrafenib)、曲美替尼 (trametinib)、威羅菲尼 (vemurafenib)、達卡巴仁 (dacarbazine)、阿帕替尼 (apatinib)、泊馬度胺 (pomalidomide)、卡非佐米 (carfilzomib)、索拉非尼 (sorafenib)、5-氟尿嘧啶、CB-839、CB-1158、GDC-0919、LXH254、AZD4635、AZD9150、PLX3397、LCL161、PBF-509、貝伐單抗 (bevacizumab)、Sym004、雷莫蘆單抗 (ramucirumab)、伊匹單抗 (ipilimumab)、曲妥珠單抗 (trastuzumab)、曲美木單抗 (tremelimumab)、奧濱尤妥珠單抗 (obinutuzumab)、B-701、utomilumab、利妥昔單抗 (rituximab)、貝伐單抗、介白素2、NKTR-214、得尼考新 (denenickin)、PEG干擾素2A、RO7009789、MEDI9447、MK-1248、LY2510924、ARRY-382、MEDI0562、LAG525；NIS793、利麗單抗 (lirilumab)、萬利魯單抗 (varlilumab)、GWN323；JTX-2011；Galunisertib；TSR-022；BMS-986016、雷莫蘆單抗、urelumab、BMS-986016、REGN3767。

【0027】 於本文描述的組成物和方法之具體實例中，該組成物中的第二API係選自由蛋白質激酶抑制劑、PD-1/PDL-1抑制劑、查核點抑制劑、基於鉑的抗贅生物劑、拓撲異構酶抑制劑、核苷代謝抑制劑、烷化劑、嵌入劑、微管蛋白結合劑、DNA修復之抑制劑、和其等之組合所組成之群組。於一些具體實例中，該組成物中的第二API係PD-1/PD-L1抑制劑。於一些具體實例中，該PD-1/PD-L1抑制劑係選自由納武單抗 (nivolumab)、派姆單抗 (pembrolizumab)、AMP-514/MEDI-0680、阿特珠單抗 (atezolizumab)、度伐魯單抗 (durvalumab)、阿維魯單抗 (avelumab)、BMS936559、AMP-224、BGB-A317、SHR-1210、和JTX-4014所組成之群組。於一些具體實例中，該PD-1/PD-L1抑制劑之量係低於該PD-1/PD-L1抑制劑之第2期建議劑量之75 %。

【0028】 於本文描述的組成物和方法之具體實例中，該組成物中的第二API係CTLA-4抑制劑。於一些具體實例中，該CTLA-4抑制劑係選自由曲美木單抗

和伊匹單抗。於一些具體實例中，該組成物中的第二API係查核點抑制劑。於一些具體實例中，該查核點抑制劑係選自由抗CD27抗體、抗B7-H3抗體、抗KIR抗體、抗LAG-3抗體、抗TIM3抗體、抗OX40抗體、抗4-1BB/CD137抗體、抗CD40抗體、抗TRX518抗體、抗CD73抗體、和抗GITR抗體所組成之群組。於一些具體實例中，該查核點抑制劑係選自由萬利魯單抗、MGA217、利麗單抗、BMS-986016、urelumab、MEDI-0562、SEA-CD40、TRX518、和MK-4166所組成之群組。於一些具體實例中，該組成物中的第二API係DNA修復抑制劑選自由奧拉帕尼、魯卡帕尼（rucaparib）、尼拉帕尼（niraparib）、talazoparib 維利帕尼（veliparib）、CEP-9722、和CEP-8983所組成之群組。

【0029】 於本文描述的組成物和方法之具體實例中，該癌症係選自由腦癌、神經膠瘤、肉瘤、乳癌、肺癌、非小細胞肺癌、間皮瘤、闌尾癌、生殖泌尿癌、腎細胞癌、前列腺癌、膀胱癌、睪丸癌、陰莖癌、子宮頸癌、卵巢癌、頭頸癌、胃腸癌、肝細胞癌、膽囊癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、胰臟癌、神經內分泌腫瘤、甲狀腺腫瘤、腦下垂體腫瘤、腎上腺腫瘤、T細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、白血病、和霍奇金氏淋巴瘤所組成之群組。於一些具體實例中，該癌症係選自由黑色素瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、膀胱癌、非霍奇金氏淋巴瘤、白血病、T細胞淋巴瘤、和腎細胞癌所組成之群組。

【0030】 於本文描述的組成物和方法之具體實例中，該癌症係選自己對PD-1/PD-L1治療顯示臨床敏感性的癌症、或利用PD-1 / PD-L1途徑以躲避宿主免疫系統的癌症。於一些具體實例中，該癌症係選自由黑色素瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、膀胱癌、非霍奇金氏淋巴瘤、白血病、T細胞淋巴瘤、和腎細胞癌所組成之群組。

【0031】 於本文描述的組成物和方法之具體實例中，該醫藥組成物包含有

效於抑制該對象之癌細胞中的干擾素- γ 訊息傳導的一量的HSP90抑制劑。

【0032】 於一些具體實例中，該對象係人類。

【0033】 於一些具體實例中，該醫藥組成物適用於口服或口頰投予。於一些具體實例中，該醫藥組成物適用於非經腸投予。

【圖式簡單說明】

【0034】 圖1.於最初的篩選中測試的HSP90抑制劑之驗證劑量反應曲線。圖1A：CNF2024；圖1B：PF04928473；圖1C：坦螺旋黴素；圖1D：HSP-990。以IFN- γ 和以不同濃度的所指出的HSP90抑制劑處理的SK-MEL-28細胞。細胞係於IFN- γ 及／或HSP90抑制劑之處理後48 h時針對細胞生存力（正方形，%生存力，於左軸上）和PD-L1表現（圈圈，Z分數，右軸）作分析。對於細胞生存力和PD-L1表現之測定，使用四重複槽孔。作圖平均值。插圖顯示來自以載體、載體+ IFN- γ 、單獨所指出的HSP90抑制劑、或IFN- γ +所指出的HSP90抑制劑處理的SK-MEL-28細胞的西方印漬數據。溶胞產物係以抗PD-L1抗體探測。

【0035】 圖2. 5種另外的HSP90抑制劑之劑量反應曲線。圖2A：STA-9090、圖2B：CUDC-305、圖2C：MPC-3100、圖2D：XL-888和圖2E：TAS-116。以IFN- γ （50 ng/ml）和以不同濃度的所指出的HSP90抑制劑處理的SK-MEL-28細胞。細胞係於IFN- γ 及／或HSP抑制劑之處理後48 h時針對細胞生存力（正方形，%生存力，於左軸上）和PD-L1表現（圈圈，Z分數，右軸）作分析。對於細胞生存力和PD-L1表現之測定，使用四重複槽孔。作圖平均值。

【0036】 圖3. HSP90抑制劑MPC-3100對IFN- γ 誘發性PD-L1蛋白質表現的功效。以單獨IFN- γ 處理或以魯索替尼（ruxolitinib）（5000 nM）或MPC-3100（10–5000 nM）共處理48 h的人類HCC-38細胞係藉由西方印漬分析分析以測定PD-L1之蛋白質表現水平。魯索替尼充當抑制JAK2的陽性對照組。使用 β 肌動蛋

白作為裝載對照組。

【0037】 圖4. HSP90抑制劑MPC-3100對IFN- γ 誘發性PD-L1表面訊號的功效。圖4A：SK-MEL-28和HCC-38（皆為人類品系）係以IFN- γ （50 ng/ml）、MPC-3100（500 nM或1000 nM）或其等之組合處理48 h。圖4B：EMT-6和B16-F10（皆為小鼠細胞株）亦係以IFN- γ 、MPC-3100或其等之組合處理24 h。藉由流式細胞測量術分析PD-L1細胞表面訊號。實驗係以二重複進行至少獨立2次。

【0038】 圖5.以單獨IFN- γ 處理或以魯索替尼（5000 nM）或MPC-3100（10-5000 nM）共處理的HCC-38細胞係藉由西方印漬分析以測定HSP70和pSTAT1之蛋白質表現水平。使用 β 肌動蛋白作為裝載對照組。

【0039】 圖6. HSP90抑制劑MPC-3100對IFN- γ 誘發性IDO蛋白質水平的功效。以單獨IFN- γ 處理或以魯索替尼（5000 nM）或MPC-3100（100、1000或5000 nM）共處理48 h的人類HCC-38細胞。溶胞產物係藉由西方印漬分析以測定IDO之蛋白質表現水平。

【0040】 圖7. HSP90-抑制劑MPC-3100對PD-L1蛋白質水平的功效。U87細胞係以MPC-3100（500和1000 nM）處理24h並藉由使用所指出的抗體的西方印漬分析。使用 β 肌動蛋白作為裝載對照組。

【0041】 圖8.橫跨HSP90抑制劑第I期試驗的每劑量定群之穩定疾病率。

【0042】 圖9.橫跨HSP90抑制劑第I期試驗的每劑量定群之反應率。

【0043】 圖10.具有穩定的疾病或臨床反應的以不同% RP2D的橫跨所有於第I期試驗中分析的HSP90藥物治療的患者。

【0044】 圖11A-F.以凡尼克拉與以下HSP90抑制劑之各者之組合處理72小時的以下代表4種不同適應症的細胞株之EC75之正規化等效線圖（isobologram）：急性骨髓性白血病（MV-4-11）、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤（OCI-LY-19）、套膜細胞淋巴瘤（Z138）、和多發性骨髓瘤（KMS-28）；A)

MPC-0767 B) AT13387 C)坦螺旋黴素D) SNX5422 E) XL-888 F) TAS-116。細胞生存力係使用CellTiter-Glo評估。各數據點係各個細胞株之2個獨立的實驗之平均。虛線表示「相加性之線」而線下的藥物組合代表協同交互作用。

【0045】 圖12：代表急性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤和套膜細胞淋巴瘤的細胞株係針對BCL-2之基本豐度（Y軸）作分析且高／低閾值係以虛線顯示。如由CellTiter-Glo評估的細胞株於72小時處理後對凡尼克拉的敏感性（X軸）係由括弧內顯示的EC50值表示。於MPC-0767和凡尼克拉之藥物組合處理後，協同之測定係由長條圖以黑色（觀察到協同）或灰色（未觀察到協同）顯示。

【0046】 圖13A-D：MPC-0767在AML細胞中封阻IFN- γ 誘發性PD-L1表現。於收穫細胞以用於PD-L1細胞表面表現之評估前以MPC-0767（2 μ M）、IFN- γ （50 ng/ml）或IFN- γ + MPC-0767處理24h的A) PL-21、B) TUR、C) MOLM-14、D) MV-4-11細胞。

【實施方式】

【0047】 槓桿調節免疫系統已證實於一些癌症具有臨床功效。藉由解開T細胞和腫瘤細胞間的PD-1 / PD-L1之抑制性交互作用，查核點抗體治療已改變一些癌症如何被治療的模範。於一些具體實例中，本文之揭露內容提供用於在需要的對象中治療或預防癌症的組成物和方法，其中該癌症正利用PD-1 / PD-L1途徑以躲避宿主免疫系統。該等方法包含將有效量的HSP90抑制劑（單獨或與第二活性醫藥劑（API）（諸如查核點抑制劑）組合）投予至該對象。本文描述的組成物和方法係（部分）基於以下發現：HSP90抑制劑於低的非細胞毒性劑量下係有效於封阻腫瘤細胞之干擾素- γ （IFN- γ ）訊息傳導反應。腫瘤細胞利用IFN- γ 傳訊以誘發PD-L1，其係用於逃避宿主免疫反應的機制。因此，於一些具體實例

中，本文描述的組成物和方法利用HSP90抑制劑之此特性以提供新穎的用於癌症治療的治療和治療攝生法。於一些具體實例中，所提供者係與使用HSP90抑制劑以在需要如此治療的對象（較佳係人類對象）中治療癌症有關的組成物和方法。本文之揭露內容一般係關於以低於該等之前被預期會係有效者的劑量使用HSP90抑制劑以治療癌症。例如，以該HSP90抑制劑之第2期建議劑量（「RP2D」）之低於90 %、或該HSP90抑制劑之第2期建議劑量之低於75 %、或低於50%、或低於25%的劑量。於本文之揭露內容之前後文中，如此劑量亦可被稱為該HSP90抑制劑之「次治療」劑量，因為其等係低於基於先前的第2期研究被預期當該HSP90抑制劑被投予作為癌症之治療中的單治療時為治療有效的劑量。於一些具體實例中，HSP90抑制劑之「次治療劑量」係論及範圍在該抑制劑之RP2D之0-25%、25-50%、50-75%或75-90%的劑量。

【0048】 此外，本文之揭露內容提供與HSP90抑制劑一般與BCL-2傳訊途徑之抑制劑之協同抗癌症活性有關的組成物和方法。如於以下更詳細地描述的，六種不同結構類型的HSP90抑制劑（根據分子支架定義）於造血系統和淋巴癌症中與BCL-2抑制劑凡尼克拉協同起作用以抑制細胞生存力。此外，癌細胞中的BCL-2表現之水平與該組合之抗癌症活性相關聯。因此，本文之揭露內容亦提供與使用HSP90抑制劑和BCL-2途徑抑制劑的組合治療有關的組成物和方法（基於此等劑之協同抗癌症活性），包括藉由評估癌細胞之BCL-2表現來鑑認可能受益於此組合治療的癌症的方法。

HSP90抑制劑

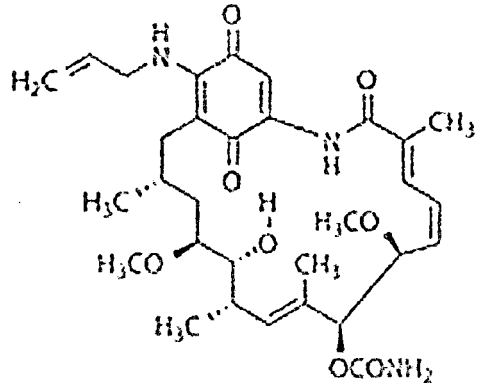
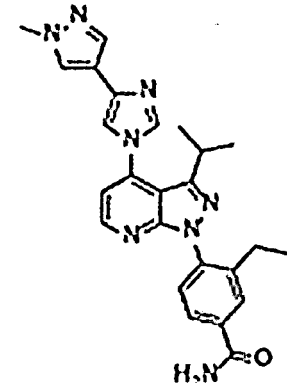
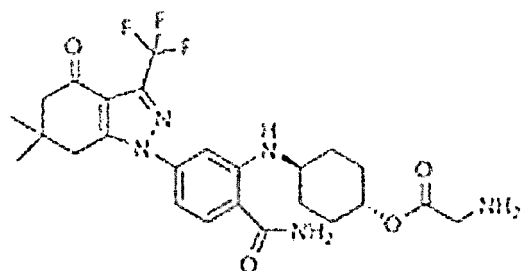
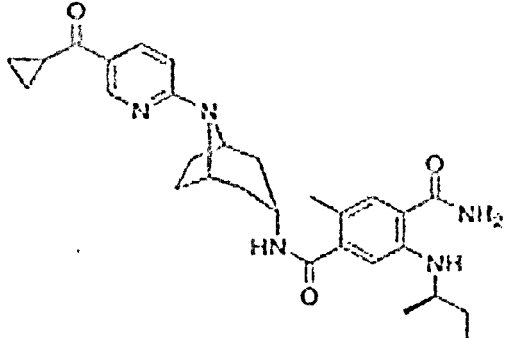
【0049】 根據本文描述的方法和組成物，該HSP90抑制劑可係任何HSP90之抑制劑，例如任何廢除HSP90之ATP酶活性的抑制劑。於一些具體實例中，該HSP90抑制劑係選自類嘌呤抑制劑，諸如MPC-0767、間苯二酚衍生物，諸如

AT-13387、格爾德黴素衍生物，諸如坦螺旋黴素、吡唑并吡啶衍生物，諸如TAS-116、二氫呋唑酮衍生物，諸如SNX-5422、和莨菪烷衍生物，諸如XL-888。以下表1顯示此等結構類型的HSP90抑制劑之各者之代表物之化學結構。

【0050】 因此，於一些具體實例中，該HSP90抑制劑可選自AT-13387、AUY922、BIIB028、CNF-2024、CUDC-305、根特斯基、HSP-990、IPI-504、KW-2478、MPC-0767、MPC-3100、PF0498473、PU-H71、STA-9090、SNX-5422、TAS-116、XL-888、坦螺旋黴素、阿螺旋黴素、和其等之醫藥上可接受的鹽。

表1：六種化學類型之各者之代表性HSP90抑制劑

HSP90 抑制劑	種類	結構
MPC-0767	類嘌呤	
AT-13387	間苯二酚衍生物	

坦螺旋黴素	格爾德黴素衍生物	
TAS-116	吡唑并吡啶衍生物	
SNX-5422	二氫呋唑酮衍生物	
XL-888	莧蓉烷衍生物	

方法

【0051】 本文之揭露內容提供基於利用HSP90抑制劑和BCL-2途徑抑制劑的組合治療治療癌症的獨特治療方法。本文描述的與使用HSP90抑制劑和

BCL-2途徑抑制劑的組合治療有關的組成物和方法利用此二類型的治療劑之協同抗癌症活性，如於本文中描述的。亦提供與鑑認患者以用於使用HSP90抑制劑和BCL-2途徑抑制劑之組合的靶向治療有關的方法。於一些具體實例中，該等方法包含在來自患者的癌症生檢或生物樣本或癌症中測量、測定、或分析BCL-2之表現。該BCL-2表現可係蛋白質表現或基因表現，且可根據所屬技術領域中已知的例行方法測量。例如，基因表現可藉由包含定量性逆轉錄聚合酶連鎖反應（RT-PCR）的方法測量。BCL-2蛋白質表現可藉由包括（例如）諸如該等包含免疫組織化學法、免疫細胞化學法、酶連免疫吸附分析法（ELISA）、和流式細胞測量術者的基於抗體的偵測方法的方法測量。

【0052】 本文之揭露內容亦提供基於發明人之以下發現使用「低劑量」或「次治療劑量」的HSP90抑制劑治療癌症的方法：如此量的HSP90抑制劑有效於抑制為種種類型的癌症利用以躲避宿主免疫反應的 $\text{INF}\gamma$ 傳訊途徑。因此，於一些具體實例中，根據本文描述的方法藉由「低劑量」或「次治療劑量」的HSP90抑制劑治療的癌症之特徵在於其利用PD-1 / PD-L1途徑以躲避宿主免疫系統。如此癌症之非限制性實例包括黑色素瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、膀胱癌、非霍奇金氏淋巴瘤、白血病、T細胞淋巴瘤、和腎細胞癌。

【0053】 此外，本文之揭露內容提供基於利用「低劑量」或「次治療劑量」的HSP90抑制劑和至少一種另外的治療劑的組合治療治療癌症的獨特治療方法。於一些具體實例中，本文中描述的組合治療利用本文描述的HSP90抑制劑之獨特免疫調節活性，其係於次治療劑量的HSP90抑制劑達成，且預期其當於癌症之治療中與其他治療劑組合時會提供協同功效。

【0054】 使用HSP90抑制劑治療癌症的單治療和組合治療方法兩者皆為本文之揭露內容設想。組合治療係於以下討論。於單治療之前後文中，於一些具體實例中該HSP90抑制劑係以特徵為係HSP90抑制劑之第2期建議劑量之低於

約75 %的HSP90抑制劑之量的「低劑量」或「次治療劑量」投予。術語「低劑量」和「次治療劑量」於本文中係可互換地使用以論及用於本文描述的方法中的HSP90抑制劑之量。

【0055】 於本文描述的方法之具體實例中，需要治療的對象可係具有表現BCL-2的癌症，較佳係相較於包含非癌細胞或組織的參考樣本至少高二倍表現BCL-2的癌症者。

【0056】 於本文描述的方法之具體實例中，需要治療的對象可係具有利用PD-1 / PD-L1途徑以躲避宿主免疫系統的癌症者。

【0057】 於本文描述的方法之具體實例中，需要治療的對象可係具有對使用「醫療常規 (standard of care)」或第一線治療劑的治療為非反應性或不應性或已經於該治療後再發的癌症者。於此前後文中，術語「非反應性」和「不應性」係可互換地使用且係論及該對象對治療的反應對於例如以下者為非臨床上適當：穩定或減小一或多個固態腫瘤之大小、延遲腫瘤進展、預防、減低或減少新腫瘤轉移之發生、或減輕一或多種與癌症連結的症狀。對特殊藥物治療為不應性的癌症亦可被描述成藥物抗性癌症。於癌症之標準治療中，不應性癌症包括儘管有積極治療但仍進展的疾病而「再發」癌症包括在缺乏任何目前的治療下但於成功的初步治療後進展的癌症。因此，於一些具體實例中，該對象係已經歷使用一或多種「醫療常規」治療劑的先前的一或多種治療攝生法者。於如此例子中，該對象之癌症可被視為不應性或再發。

【0058】 根據於本文中描述的方法，「對象」包括哺乳動物。該哺乳動物可係（例如）任何哺乳動物，例如人類、靈長動物、小鼠、大鼠、狗、貓、乳牛、馬、山羊、駱駝、綿羊或豬。較佳地，該對象係人類。術語「患者」係論及人類對象。

【0059】 於一些具體實例中，根據本文描述的方法治療的癌症係選自由以

下者所組成之群組：腦癌、神經膠瘤、肉瘤、乳癌、肺癌、非小細胞肺癌、間皮瘤、闌尾癌、生殖泌尿癌、腎細胞癌、前列腺癌、膀胱癌、睪丸癌、陰莖癌、子宮頸癌、卵巢癌、頭頸癌、胃腸癌、肝細胞癌、膽囊癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、胰臟癌、神經內分泌腫瘤、甲狀腺腫瘤、腦下垂體腫瘤、腎上腺腫瘤、T細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、白血病、和霍奇金氏淋巴瘤。

【0060】 於一些具體實例中，該癌症係選自表現BCL-2的癌症，較佳係相較於參考非癌性組織至少高二倍表現BCL-2者。

【0061】 於一些具體實例中，該癌症係選自白血病、淋巴瘤、和骨髓瘤的造血系統或淋巴癌症。於一些具體實例中，該癌症係選自急性淋巴母細胞性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、慢性骨髓性白血病（CML）、和急性單核球性白血病的白血病。於一些具體實例中，該癌症係AML。於一些具體實例中，該癌症係選自霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤的淋巴瘤。於一些具體實例中，該癌症係非霍奇金氏B細胞淋巴瘤，較佳係選自瀰漫性大型B細胞淋巴瘤（DLBCL）、勃兒基特氏淋巴瘤、淋巴母細胞性淋巴瘤、和套膜細胞淋巴瘤，且最佳係選自瀰漫性大型B細胞淋巴瘤（DLBCL）和套膜細胞淋巴瘤。於一些具體實例中，該癌症係骨髓瘤。

【0062】 用於本文中，「組合治療」或「共治療」包括投予治療有效量的HSP90抑制劑作為意欲提供來自HSP90抑制劑和至少一種另外的「活性醫藥成分」（「API」）之共作用的有益功效的治療攝生法之部分。「組合治療」非意欲涵蓋投予二或多種治療化合物作為偶然和任意地造成非所意欲或預期的有益功效的分開的單治療攝生法之部分。

【0063】 較佳地，如於本文中討論的包含與一或多種另外的API（諸如BCL-2途徑抑制劑）組合的HSP90抑制劑的組成物之投予在正治療的對象中提供

協同反應。於此前後文中，術語「協同」係論及比單獨的任一單一治療之功效之相加更有效的組合之功效。根據本文之揭露內容的組合治療之協同功效可允許使用於該組合中的至少一種藥劑之較低的劑量（例如低劑量的該HSP90抑制劑（如本文描述的））及／或較低頻率投予（相較於其在該組合以外的劑量及／或頻率）。該組合之另外的有益功效可以與單獨使用該組合中的治療之任一者（亦稱為單治療）聯結的不良或不欲的副作用之避免或減低之形式顯現。

【0064】 於組合治療之前後文中，該HSP90抑制劑組成物之投予可與一或多種另外的活性劑（諸如該BCL-2途徑抑制劑）之投予同時或連續。於另一個具體實例中，組合治療之不同組份之投予可係以不同的頻率。

【0065】 可調配該（等）另外的API以用於與該HSP90抑制劑組成物以單一劑型共投予。該（等）另外的API亦可與包含該HSP90抑制劑的劑型分開投予。當該另外的活性劑係與HSP90抑制劑分開地投予時，其可藉由相同或不同的投予途徑、及／或於相同或不同的時間。

【0066】 於一些具體實例中，該至少一種另外的API可係BCL-2途徑抑制劑、蛋白質激酶抑制劑、PD-1/PD-L1抑制劑、查核點抑制劑、基於鉑的抗贅生物劑、拓撲異構酶抑制劑、核苷代謝抑制劑、烷化劑、嵌入劑、微管蛋白結合劑、DNA修復之抑制劑、和其等之組合。於一些具體實例中，該至少一種另外的API係BCL-2途徑抑制劑或PD-1/PD-L1抑制劑。於一些具體實例中，次治療量的該HSP90抑制劑係與該BCL-2途徑抑制劑或該PD-1/PD-L1抑制劑一起投予。

【0067】 於一些具體實例中，該至少一種另外的API係PD-1/PD-L1抑制劑。於一些具體實例中，該PD-1/PD-L1抑制劑係選自AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、阿特珠單抗（MPDL3280A）、阿維魯單抗（MSB0010718C）、BGB-A317、BMS936559、cemiplimab（REGN2810）、度伐魯單抗（MEDI-4736）、JTX-4014、納武單抗（BMS-936558）、派姆單抗（Keytruda、

MK-3475)、GLS-010、和SHR-1210。

【0068】 於一些具體實例中，該至少一種另外的API係BCL-2途徑抑制劑。於一些具體實例中，該BCL-2途徑抑制劑係選自ABT-737、AT-101(棉子酚)、APG-1252、A1155463、A1210477、涅瓦克拉、奧巴克拉、薩步克拉、凡尼克拉、S 55746、和WEHI-539。於一些具體實例中，該BCL-2途徑抑制劑係BCL2、BCLXL、或MCL1之抑制劑。於一些具體實例中，該BCL-2途徑抑制劑係選自AMG-176、MIK665和S641315。於一些具體實例中，該BCL-2途徑抑制劑係選自ABT-737、涅瓦克拉、和凡尼克拉。於一些具體實例中，該BCL-2途徑抑制劑係凡尼克拉。

【0069】 於一些具體實例中，該至少一種另外的API係CTLA-4抑制劑。於一些具體實例中，該CTLA-4抑制劑係選自曲美木單抗和伊匹單抗。

【0070】 於一些具體實例中，該至少一種另外的API係查核點抑制劑。使用此等化合物的治療藉由靶向充當免疫反應之檢查和平衡的分子來起作用。藉由封阻此等抑制性分子或(供選擇地)活化刺激性分子，此等治療被設計成釋放或增強原先存在的抗癌症免疫反應。於一些具體實例中，該查核點抑制劑可係選自抗體，諸如抗CD27抗體、抗B7-H3抗體、抗KIR抗體、抗LAG-3抗體、抗4-1BB/CD137抗體、抗GITR抗體(例如TRX518、MK-4166)、派姆單抗(Keytruda™, PD-1抗體)、MPDL3280A(PD-L1抗體)、萬利魯單抗(CDX-1127, 抗CD27抗體)、MGA217(靶向B7-H3的抗體)、利麗單抗(KIR抗體)、BMS-986016(LAG-3抗體)、urelumab(4-1BB/CD137抗體)、抗TIM3抗體、MEDI-0562(OX40抗體)、SEA-CD40(抗CD40抗體)、曲美木單抗(抗CTLA4抗體)、抗OX40抗體、和抗CD73抗體。於一些具體實例中，該查核點抑制劑係選自CD73之小分子抑制劑(如於(例如) *Cancer Immunol Res* 2016; 4 (11 Suppl):Abstract nr PR10中描述的)。於一些具體實例中，該查核點抑制劑係選自萬利魯單抗、MGA217、

利麗單抗、BMS-986016、urelumab、MEDI-0562、SEA-CD40、TRX518、或MK-4166。於一些具體實例中，該至少一種另外的API係DNA修復抑制劑。於一些具體實例中，該DNA修復抑制劑係選自由奧拉帕尼、魯卡帕尼、尼拉帕尼、talazoparib 維利帕尼、CEP-9722、和CEP-8983所組成之群組。

【0071】 於一些具體實例中，該至少一種另外的API係DNA修復抑制劑選自奧拉帕尼、魯卡帕尼、尼拉帕尼、talazoparib 維利帕尼、CEP-9722、和CEP-8983。

【0072】 於一些具體實例中，該至少一種另外的API係VEGF抑制劑。於一些具體實例中，該VEGF抑制劑係選自舒尼替尼（sunitinib）、pazopanib、貝伐單抗、索拉非尼、卡博替尼（cabozantinb）、和阿昔替尼（axitinib）。

【0073】 於一些具體實例中，至少一種另外的API係選自ddAC、帕比司他、依西美坦、利妥唑、恩沙替尼、美樂替尼、mocetinostat、恩替諾特、motolimod、依魯替尼、來那度胺、艾代拉里斯、恩雜魯胺、普賴蘇、地塞米松、長春氟寧、伏立諾他、galunisertib、苯達莫司汀、奧沙利鉑、菊白葉酸、guadecitabine、曲美替尼、威羅菲尼、達卡巴仁、阿帕替尼、泊馬度胺、卡非佐米、索拉非尼、5-氟尿嘧啶、CB-839、CB-1158、GDC-0919、LXH254、AZD4635、AZD9150、PLX3397、LCL161、PBF-509、Sym004、曲妥珠單抗、奧濱尤妥珠單抗、B-701、utumilumab、利妥昔單抗、NKTR-214、PEG干擾素2A、RO7009789、MEDI9447、MK-1248、LY2510924、ARRY-382、MEDI0562、LAG525、NIS793、GWN323、JTX-2011、TSR-022、和REGN3767。

【0074】 於一些具體實例中，該至少一種另外的API係指靶向治療，其中該治療靶向該癌症之對癌症生長和存活有貢獻的特定基因、蛋白質、或組織環境。此類型的治療封阻癌細胞之生長和擴散同時限制對健康細胞的損害。於一些具體實例中，該至少一種另外的API係指抗血管生成治療，其中該治療聚焦於

停止血管生成，其係製造新血管的過程。因為腫瘤需要由血管遞送的養分以生長和擴散，抗血管生成治療之目標係將腫瘤「餓死」。一種抗血管生成的藥物（貝伐單抗（癌思停（Avastin）））已被顯示會減緩患有轉移性腎臟癌的人之腫瘤生長。與干擾素組合的貝伐單抗減緩腫瘤生長和擴散。

【0075】 於一些具體實例中，該至少一種另外的API係指免疫治療，其亦被稱為生物治療，其被設計成會促升身體的天然防禦以對抗癌症。其使用由身體製造或在實驗室製造的物質以改善、靶向、或恢復免疫系統功能。例如，介白素-2（IL-2）以及AM0010、和介白素-15係已被用以治療腎臟癌的藥物。其等係由白血球製造的稱為細胞介素的細胞激素且於免疫系統功能（包括腫瘤細胞之破壞）中重要。 α 干擾素係用於治療已擴散的腎臟癌的另一類型的免疫治療。干擾素似乎會在癌細胞之表面改變蛋白質並延緩其等之生長。許多用於具有晚期腎臟癌的患者的與化學治療組合的IL-2和 α -干擾素之組合治療比單獨IL-2或干擾素更有效。

【0076】 於一些具體實例中，該至少一種另外的API係癌症疫苗，其經設計以引起對抗腫瘤專一性或腫瘤關聯性抗原的免疫反應，激勵免疫系統攻擊帶有此等抗原的癌細胞。於一些具體實例中，該癌症疫苗係AGS-003、DCVax、NY-ESO-1或自患者之癌細胞衍生的個人化疫苗。

【0077】 於一些具體實例中，該至少一種另外的API係用於活化免疫系統以攻擊癌細胞的免疫刺激劑，諸如重組蛋白質。於一些具體實例中，該免疫刺激劑係得尼考新（重組IL-21）。

【0078】 於一些具體實例中，該至少一種另外的API係調節免疫系統以激勵癌細胞之消除的小分子。於一些具體實例中，該小分子係epacadostat或navoximod（二者皆為IDO抑制劑）、或PLX3397（CSF-1R之抑制劑）。

【0079】 於一些具體實例中，該至少一種另外的API係選自汰癌勝

(Taxol)、長春新鹼、多柔比星、艾達黴素(idarubicin)、坦羅莫司(temsirolimus)、卡鉑、奧法木單抗(ofatumumab)、利妥昔單抗、和其等之組合。

【0080】 於一些具體實例中，該至少一種另外的API係選自氯芥苯丁酸、異環磷醯胺(ifosphamide)、多柔比星、美沙拉嗪(mesalazine)、沙利多邁、來那度胺、坦羅莫司、依維莫司、氟達拉濱(fludarabine)、阿糖胞苷、米托蒽醌(mitoxantrone)、fostamatinib、紫杉醇、歐洲紫杉醇、奧法木單抗、利妥昔單抗、地塞米松、普賴蘇、CAL-101、ibritumomab、托西莫單抗(tositumomab)、硼替佐米(bortezomib)、噴司他丁(pentostatin)、內皮抑素(endostatin)、或其等之組合。

【0081】 於一些具體實例中，該至少一種另外的API可係患者自己之免疫細胞，其已從患者移出，經基因修改或以化學品處理以增強其等之活性，並接著再導入至患者，其目標為改善免疫系統之抗癌反應。

【0082】 「組合治療」亦包含進一步與非藥物治療(例如手術或放射線治療)組合來投予如於本文中描述的HSP90抑制劑。當該組合治療進一步包含非藥物治療時，該非藥物治療可於任何適合的時間進行，只要達成來自該治療化合物和非藥物治療之組合之共作用的有益功效。例如，於適當的例子中，當該非藥物治療係暫時自該治療化合物之投予移除(也許數日或甚至數週)時，該有益功效仍然達成。

【0083】 該非藥物治療可係選自化學治療、放射線治療、激素治療、抗動情素治療、基因治療、手術(例如全腎切除、部分腎切除、腹腔鏡和機器人手術)、放射頻率消融、和冷凍消融。例如，非藥物治療係卵巢之移除(例如以減低體內的動情素之水平)、胸腔穿刺術(例如以自胸部移除液體)、腹腔穿刺術(例如以自腹部移除液體)、手術(以移除或縮小血管肌肉脂瘤)、肺臟移植(且視需要加上抗生素以預防導因於移植的感染)、或氧氣治療(例如透過含有被放

置在兩個鼻孔中的二個小型塑膠管或叉狀物的鼻插管、透過適合放在鼻部或口部上的面罩、或透過通過頸部前面插入至氣管中的小型管，亦稱為經氣管氧氣治療）。

【0084】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係選自非小細胞肺癌（NSCLC）且該至少一種另外的API係選自順鉑／歐洲紫杉醇、貝伐單抗、吉西他濱、卡鉑、（nab-）紫杉醇、培美曲塞、伊妥普賽、Sym004（抗EGFR）、吉非替尼、mocetinostat、PLX3397、恩替諾特、AZD4635（A2aR拮抗劑）、曲美木單抗、伊匹單抗、和PBF-509（A2AR拮抗劑）。

【0085】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係選自固態腫瘤且該至少一種另外的API係選自雷莫蘆單抗、abemacicib、美樂替尼、RO7009789（抗CD40）、MEDI9447（抗CD73）、MK-1248（抗GITR）、奧拉帕尼、西地尼布（cediranib）、5FU、菊白葉酸、奧沙利鉑、依魯替尼、LY2510924（CXCR4拮抗劑）、ARRY-382（CSFR1i）、MEDI0562（抗OX40）、LAG525（抗LAG3）、NIS793、利麗單抗（抗KIR）、NKTR-214（選擇性IL-2）；萬利魯單抗（抗CD27）、IL-21（得尼考新）；GWN323（抗GITR）；JTX-2011（抗ICOS）、galunisertib；TSR-022（抗TIM3）；BMS-986016（抗LAG3）、REGN3767（抗LAG3）；GDC-0919（IDO inh）、CB-1158（精胺酸酶inh）、和AZD4635（A2aR拮抗劑）。

【0086】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係選自間皮瘤、結腸直腸癌、泌尿上皮癌、胃癌、和肝癌且該至少一種另外的API係選自曲美木單抗和伊匹單抗。

【0087】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係選自乳癌且該至少一種另外的API係選自nab-紫杉醇、表阿黴素、多柔比星、環磷醯胺、ddAC、依維莫司、帕比司他、LCL161（IAP inh）、抗動情素治療（依

西美坦)、利妥唑、地西他濱、和曲妥珠單抗。

【0088】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係ALK陽性癌症，諸如ALK陽性肺癌，包括NSCLC之一些形式，且該至少一種另外的API係選自恩沙替尼。

【0089】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係泌尿上皮癌且該至少一種另外的API係選自吉西他濱/卡鉑、歐洲紫杉醇、紫杉醇、長春氟寧、B-701（抗FGFR3）和伏立諾他。

【0090】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係卵巢癌且該至少一種另外的API係選自多表位抗葉酸 疫苗、motolimod、卡鉑、和紫杉醇。

【0091】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係腎細胞癌（RCC）且該至少一種另外的API係選自恩替諾特、貝伐單抗、IL-2、伏立諾他、和CB-839（麩醯胺酸酶inh）。

【0092】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係胰臟癌且該至少一種另外的API係galunisertib。

【0093】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係胃癌且該至少一種另外的API係選自曲妥珠單抗、卡培他濱（capecitabine）、順鉑、馬妥昔單抗（margetuximab）、和阿帕替尼。

【0094】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係肝癌且該至少一種另外的API係選自阿帕替尼、和索拉非尼。

【0095】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係骨髓發育不全症候群（MDS）且該至少一種另外的API係選自氮雜胞嘧啶核苷、曲美木單抗、和恩替諾特。

【0096】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係

慢性淋巴球性白血病（CLL）且該至少一種另外的API係選自奧濱尤妥珠單抗、依魯替尼、來那度胺、利妥昔單抗、和苯達莫司汀。

【0097】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係轉移性結腸直腸癌或前列腺癌且該至少一種另外的API係選自sipuleucel-T、恩雜魯胺、奧拉帕尼、歐洲紫杉醇、普賴蘇、和地塞米松。

【0098】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係瀰漫性大型B細胞淋巴瘤（DLBCL）且該至少一種另外的API係選自KTE-19、AZD9150（STAT3 inh）、utomilumab、利妥昔單抗、氮雜胞嘧啶核苷、苯達莫司汀、吉西他濱、奧沙利鉑、和R-CHOP。

【0099】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係神經膠母細胞瘤且該至少一種另外的API係選自urelumab（抗4-1BB）和BMS 986016（抗LAG-3）。

【0100】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係多發性骨髓瘤（MM）且該至少一種另外的API係選自來那度胺、地塞米松、卡非佐米、達雷木單抗（daratumumab，抗CD38）、和泊馬度胺。

【0101】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係胃腸癌症或胸部癌症且該至少一種另外的API係雷莫蘆單抗（抗VEGFR2）。

【0102】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係頭頸癌且該至少一種另外的API係選自順鉑／卡鉑、5FU、西妥昔單抗（cetuximab）、和SD-101（抗TLR9）。

【0103】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量，該癌症係急性骨髓性白血病（AML）且該至少一種另外的API係選自氮雜胞嘧啶核苷、克萊拉尼（crenolanib）、阿糖胞苷、道諾黴素、伊妥普賽、gilteritinib、guadecitabine、艾達黴素、米哌妥林（midostaurin）、米托蒽醌、奎扎替尼（quizartinib）、索拉

非尼、坦度替尼 (tandutinib)、和凡尼克拉。於一些具體實例中，該至少一種另外的API係選自克萊拉尼、阿糖胞苷、道諾黴素、gilteritinib、索拉非尼、和凡尼克拉。於一些具體實例中，該至少一種另外的API係凡尼克拉。於一些具體實例中，該至少一種另外的API係選自蔥環，諸如道諾黴素、多柔比星、表阿黴素、米托蔥醌、和艾達黴素；阿糖胞苷；酪胺酸激酶抑制劑 (TKI)，諸如米哌妥林、sorefenib、克萊拉尼、奎扎替尼、坦度替尼、gilteritinib、來他替尼 (lestaurtinib)、多韋替尼 (dovitinib)、pacritinib、和XL999；伊妥普賽、氟達拉濱、G-CSF、氮雜胞嘧啶核苷、地西他濱、凡尼克拉、ABT-737、涅瓦克拉、奧巴克拉、薩步克拉、S 55746、AT-101 (棉子酚)、和APG-1252、和以上者之任何者之組合。於一些具體實例中，該至少一種另外的API係選自三氧化二砷 (trisenox)、司比定 (cerubidine)(鹽酸道諾黴素)、clafen(環磷醯胺)、環磷醯胺、阿糖胞苷 (tarabine PFS)、賽德薩-U (cytosar-U)(阿糖胞苷)、治多善 (cytoxan)(環磷醯胺)、鹽酸道諾黴素 (紅比黴素 (rubidomycin))、鹽酸多柔比星、甲磺酸恩西地替 (enasidenib)、idamycin (鹽酸艾達黴素)、鹽酸艾達黴素idhifa (甲磺酸恩西地替)、米哌妥林 (Rydapt)、鹽酸米托蔥醌、neosar (環磷醯胺)、硫鳥嘌呤 (片錠)、硫酸長春新鹼 (vincasar PFS)、氮雜胞嘧啶核苷、和地西他濱、和以上者之任何者之組合。於一些具體實例中，該至少一種另外的API係選自由以下者所組成之群組的PD-1/PD-L1抑制劑：AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、阿特珠單抗 (MPDL3280A)、阿維魯單抗 (MSB0010718C)、BGB-A317、BMS936559、cemiplimab (REGN2810)、度伐魯單抗 (MEDI-4736)、JTX-4014、納武單抗 (BMS-936558)、派姆單抗 (Keytruda、MK-3475)、GLS-010和SHR-1210。於一些具體實例中，該至少一種另外的API係選自由以下者所組成之群組的BCL-2途徑抑制劑：ABT-737、AT-101 (棉子酚)、APG-1252、A1155463、A1210477、涅瓦克拉、奧巴克拉、薩步克拉、凡尼克拉、S 55746、和WEHI-539。於一些具

體實例中，該BCL-2途徑抑制劑係BCL2、BCLXL、或MCL1之抑制劑。於一些具體實例中，該BCL-2途徑抑制劑係選自AMG-176、MIK665和S641315。於一些具體實例中，該BCL-2途徑抑制劑係選自ABT-737、涅瓦克拉、和凡尼克拉。

【0104】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係黑色素瘤且該至少一種另外的API係選自達拉非尼、曲美替尼、PLX3397(CSF-R1 inh)、威羅菲尼、IFN α 2B、達卡巴仁、卡鉑、紫杉醇、和SD-101(抗TLR9)。

【0105】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量且該癌症係非霍奇金氏淋巴瘤且該至少一種另外的API係選自JCAR014。

【0106】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係次治療量、該癌症係腎臟癌，且該抗癌劑可係選自VEGF抑制劑(諸如舒尼替尼、帕唑帕尼(pazopanib)、貝伐單抗、索拉非尼、卡博替尼和阿昔替尼)或mTOR抑制劑(諸如依維莫司或坦羅莫司)。

【0107】 一般地，當投予二種不同的API時，一者被視為主藥劑且另一者係對於該主藥劑的添加劑。於本文描述的方法之具體實例中，該HSP90抑制劑可係治療攝生法中的主藥劑或添加劑。於一些具體實例中，於該治療攝生法中該添加劑係於該主藥劑之投予前投予(例如5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週、或12週前)、與該主藥劑之投予相伴地投予、於該主藥劑之投予後投予(例如5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週、或12週後)。

【0108】 於在本文中描述的方法之前後文中，投予至該對象的HSP90抑制劑之量係治療有效量。術語「治療有效量」係論及於該對象中足以治療正治療的疾病或病症、改善其症狀、減輕其嚴重性、或減低其持續期間或增強或改善

另一種治療之治療功效、或足以顯現可偵測的治療功效的量。於一些具體實例中，本文描述的方法中的HSP90抑制劑之治療有效量係會被視為「次治療」的劑量或低於基於該HSP90抑制劑之第2期臨床研究被預期為有效的劑量的劑量。於一些具體實例中，HSP90抑制劑之次治療劑量係該HSP90抑制劑之第2期建議劑量之低於75%，或該HSP90抑制劑之第2期建議劑量之低於50%、或低於25%。於一個具體實例中，HSP90抑制劑之治療有效量係有效於抑制該對象之癌細胞中的IFN- γ 傳訊的量。於一些具體實例中，該等方法包含投予次治療劑量的HSP90抑制劑（單獨或與一或多種另外的API組合）。

【0109】 用於本文中，「治療（treatment）」、「治療（treating）」或「治療（treat）」描述患者之管理和照護，其係為了對抗疾病、病況、或病症且包括投予HSP90抑制劑（如本文描述地單獨作為單治療（例如，利用低劑量HSP90）或與至少一種另外的API組合）以減輕疾病、病況或病症之症狀或併發症、或以消除該疾病、病況或病症。

【0110】 於一些具體實例中，包括使用HSP90抑制劑的單治療和使用一或多種另外的API的組合治療兩者，HSP90抑制劑之投予導致正治療的癌症之症狀或併發症之消除，然而癌症之消除並非必要的。於一個具體實例中，症狀之嚴重性被減低。於癌症之前後文中，如此症狀可包括嚴重性或進展之臨床標記，包括腫瘤分泌生長因子、降解胞外基質、變得經血管化、喪失與相鄰組織之附著、或轉移之程度、以及轉移之數目和腫瘤大小及／或體積之減小。

【0111】 根據於本文中描述的方法治療癌症可造成腫瘤大小之減小。腫瘤大小之減小亦可被稱為「腫瘤消退」。較佳地，於治療後，腫瘤大小相對於其治療前的大小減小達5%或更大；更佳地，腫瘤大小減小達10%或更大；更佳地，減小達20%或更大；更佳地，減小達30%或更大；更佳地，減小達40%或更大；又更佳地，減小達50%或更大；且最佳地，減小達大於75%或更大。腫瘤大小可

藉由任何可再現的測量方法測量。腫瘤大小可以腫瘤之直徑的形式測量。

【0112】 根據於本文中描述的方法治療癌症可造成腫瘤體積之減小。較佳地，於治療後，腫瘤體積相對於其治療前的大小減小達5%或更大；更佳地，腫瘤體積減小達10%或更大；更佳地，減小達20%或更大；更佳地，減小達30%或更大；更佳地，減小達40%或更大；又更佳地，減小達50%或更大；且最佳地，減小達大於75%或更大。腫瘤體積可藉由任何可再現的測量方法測量。

【0113】 根據於本文中描述的方法治療癌症可造成腫瘤數目之減少。較佳地，於治療後，腫瘤數目相對於治療前的數目減少達5%或更大；更佳地，腫瘤數目減少達10%或更大；更佳地，減少達20%或更大；更佳地，減少達30%或更大；更佳地，減少達40%或更大；又更佳地，減少達50%或更大；且最佳地，減少達大於75%。腫瘤數目可藉由任何可再現的測量方法測量。腫瘤數目可藉由計數肉眼可見的腫瘤或於指定的放大率下計數腫瘤來測量。較佳地，該指定的放大率係2x、3x、4x、5x、10x、或50x。對於血液癌症，計數可係血液之樣本中與癌症相關的細胞（例如淋巴瘤或白血病細胞）之數目。

【0114】 根據於本文中描述的方法治療癌症可造成在遠離原發性腫瘤位置的其他組織或器官中的轉移性病灶之數目之減少。較佳地，於治療後，轉移性病灶之數目相對於治療前之數目減少達5%或更大；更佳地，轉移性病灶之數目減少達10%或更大；更佳地，減少達20%或更大；更佳地，減少達30%或更大；更佳地，減少達40%或更大；又更佳地，減少達50%或更大；且最佳地，減少達大於75%。轉移性病灶之數目可藉由任何可再現的測量方法測量。轉移性病灶之數目可藉由計數肉眼可見的轉移性病灶或於指定的放大率下計數轉移性病灶來測量。較佳地，該指定的放大率係2x、3x、4x、5x、10x、或50x。

【0115】 根據於本文中描述的方法治療癌症可造成相較於單單接受載劑的群體所治療的對象之群體之平均存活時間之增加。較佳地，該平均存活時間

增加達超過30日；更佳地，達超過60日；更佳地，達超過90日；且最佳地，達超過120日。群體之平均存活時間之增加可藉由任何可再現的方法測量。群體之平均存活時間之增加可（例如）藉由對群體計算於治療之起始後的存活之平均長度來測量。群體之平均存活時間之增加亦可（例如）藉由對群體計算於第一回合的治療之完成後的存活之平均長度來測量。

【0116】 根據於本文中描述的方法治療癌症可造成相較於未經治療的對象之群體所治療的對象之群體之平均存活時間之增加。較佳地，該平均存活時間增加達超過30日；更佳地，達超過60日；更佳地，達超過90日；且最佳地，達超過120日。群體之平均存活時間之增加可藉由任何可再現的方法測量。群體之平均存活時間之增加可（例如）藉由對群體計算於治療之起始後的存活之平均長度來測量。群體之平均存活時間之增加亦可（例如）藉由對群體計算於第一回合的治療之完成後的存活之平均長度來測量。

【0117】 根據於本文中描述的方法治療癌症可造成相較於接受使用非為HSP90抑制劑的藥物的單治療的群體所治療的對象之群體之平均存活時間之增加。較佳地，該平均存活時間增加達超過30日；更佳地，達超過60日；更佳地，達超過90日；且最佳地，達超過120日。群體之平均存活時間之增加可藉由任何可再現的方法測量。群體之平均存活時間之增加可（例如）藉由對群體計算於治療之起始後的存活之平均長度來測量。群體之平均存活時間之增加亦可（例如）藉由對群體計算於第一回合的治療之完成後的存活之平均長度來測量。

【0118】 根據於本文中描述的方法治療癌症可造成相較於單單接受載劑的群體所治療的對象之群體之死亡率之減低。根據於本文中描述的方法治療病症、疾病或病況可造成相較於未經治療的群體所治療的對象之群體之死亡率之減低。根據於本文中描述的方法治療病症、疾病或病況可造成相較於接受使用非為HSP90抑制劑的藥物的單治療的群體所治療的對象之群體之死亡率之減

低。較佳地，該死亡率減低達超過2%；更佳地，達超過5%；更佳地，達超過10%；且最佳地，達超過25%。所治療的對象之群體之死亡率之減低可藉由任何可再現的方法測量。群體之死亡率之減低可（例如）藉由對群體計算於治療之起始後的每單位時間與疾病相關的死亡之平均數來測量。群體之死亡率之減低亦可（例如）藉由對群體計算於第一回合的治療之完成後的每單位時間與疾病相關的死亡之平均數來測量。

【0119】 根據於本文中描述的方法治療癌症可造成腫瘤生長率之減低。較佳地，於治療後，腫瘤生長率相對於治療前的數目減低達至少5%；更佳地，腫瘤生長率減低達至少10%；更佳地，減低達至少20%；更佳地，減低達至少30%；更佳地，減低達至少40%；更佳地，減低達至少50%；又更佳地，減低達至少50%；且最佳地，減低達至少75%。腫瘤生長率可藉由任何可再現的測量方法測量。腫瘤生長率可根據每單位時間腫瘤直徑之改變測量。於一個具體實例中，於治療後腫瘤生長率可係約零且被測定為維持相同大小，例如腫瘤已停止生長。

【0120】 根據於本文中描述的方法治療癌症可造成腫瘤再生長之減低。較佳地，於治療後，腫瘤再生長係低於5%；更佳地，腫瘤再生長係低於10%；更佳地，低於20%；更佳地，低於30%；更佳地，低於40%；更佳地，低於50%；又更佳地，低於50%；且最佳地，低於75%。腫瘤再生長可藉由任何可再現的測量方法測量。腫瘤再生長係（例如）藉由測量於先前接著治療的腫瘤縮小後的腫瘤之直徑之增加來測量。腫瘤再生長之減低係由腫瘤無法於治療已停止後再發來指出。

醫藥組成物和調配物

【0121】 本文之揭露內容提供醫藥組成物，其包含一量的HSP90抑制劑，單獨或與至少一種另外的API（諸如BCL-2途徑抑制劑）組合。於一些具體實例

中，該HSP90抑制劑之量係該HSP90抑制劑之第2期建議劑量之低於75 %。於一些具體實例中，該HSP90抑制劑之量係該HSP90抑制劑之第2期建議劑量之低於75 %。根據本文描述的具體實例之任何者，可使該醫藥組成物適用於口服、口頰、或非經腸投予。於一些具體實例中，可使該醫藥組成物適用於肺臟投予，例如藉由吸入。於一些具體實例中，使該醫藥組成物適用於口服投予。於一些具體實例中，使該醫藥組成物適用於非經腸投予。

【0122】 於一些具體實例中，該HSP90抑制劑係在單一劑型中與至少一種另外的API組合。於一些具體實例中，該至少一種另外的API係選自以上連結使用組合治療的治療方法描述的藥劑。

【0123】 「醫藥組成物」係呈適用於投予至一對象的醫藥上可接受的形式，含有於本文中描述的化合物的調配物。用於本文中，語詞「醫藥上可接受的」係論及該等（於合理醫療判斷之範圍內）適用於與人類和動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、或其他問題或併發症且與合理的利弊比率相稱的化合物、物質、組成物、載劑、及／或劑型。

【0124】 「醫藥上可接受的賦形劑」意謂有用於製備醫藥組成物的賦形劑，其一般係安全的、非毒性的且既非生物上非所欲的且亦非於其他方面非所欲的，且包括對於獸醫使用以及人類醫藥使用可接受的賦形劑。醫藥上可接受的賦形劑之實例包括（不限於）無菌液體、水、緩衝食鹽水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇、液體聚乙二醇和類似者）、油、清潔劑、懸浮劑、碳水化合物（例如葡萄糖、乳糖、蔗糖或聚葡萄糖）、抗氧化劑（例如抗壞血酸或麩胱甘肽）、螯合劑、低分子量蛋白質、或其等之適合的混合物。

【0125】 醫藥組成物可以散裝或以劑量單位形式提供。對於投予之容易性和劑量之均勻度，以劑量單位形式調配醫藥組成物係特別有利的。術語「劑量單位形式」用於本文中係論及物理上分開的單位，其適合作為用於欲治療的對

象的單位劑量；各單位含有預決定量的活性化合物，其經計算以與所需的醫藥載劑聯結產生所欲的治療功效。本文之揭露內容之劑量單位形式之規格係由活性化合物之獨特的特徵和欲達成的特殊治療功效支配且直接取決於其等。劑量單位形式可係安瓿、小瓶、栓劑、糖衣錠、錠劑、膠囊、IV袋、或噴霧劑吸入器上的單一泵。

【0126】 於治療應用中，該等劑量基於藥劑、受藥患者之年齡、重量、和臨床狀況、和投予該治療的臨床醫師或行醫者之經驗和判斷、以及其他影響所選擇的劑量的因子而變化。一般地，該劑量應係治療有效量。劑量可以測量之mg/kg/日單位提供（該劑量可針對患者以kg計的重量、以以m²計的體表面積、和以年計的年齡作調整）。醫藥組成物之有效量係提供由臨床醫師或其他合格的觀察者注意到的客觀上可鑑認的改善者。例如，病症、疾病或病況之症狀之減輕。用於本文中，術語「劑量有效方式」係論及在一對象或細胞中產生所欲的生物功效的醫藥組成物之量。

【0127】 例如，該劑量單位形式可包含1毫微克至2毫克，或0.1毫克至2克；或10毫克至1克、或50毫克至500毫克或1微克至20毫克；或1微克至10毫克；或0.1毫克至2毫克。

【0128】 該等醫藥組成物可採取用於藉由任何所欲的途徑（例如肺臟、吸入、鼻內、口服、口頰、舌下、非經腸、皮下、靜脈內、肌肉內、腹膜內、胸膜內、鞘內、跨皮、跨黏膜、直腸、和類似者）投予的任何適合的形式（例如液體、噴霧劑、溶液、吸入劑、煙霧、噴霧；或固體、粉末、軟膏、糊劑、乳霜、洗劑、凝膠、貼片和類似者）。例如，本文之揭露內容之醫藥組成物可呈用於藉由吸入或吹入（通過口或鼻）噴霧劑投予的水溶液或粉末的形式、呈用於口服投予的錠劑或膠囊；；呈適用於藉由直接注射或藉由加至用於靜脈內輸注的無菌輸注液投予的無菌水溶液或分散液的形式；或呈用於跨皮或跨黏膜投予

的洗劑、乳霜、泡沫、貼片、懸浮液、溶液、或栓劑的形式。

【0129】 醫藥組成物可呈口服可接受的劑型的形式，包括（但不限於）膠囊、錠劑、口頰形式、喉錠、口含錠、和呈乳劑、水性懸浮液、分散液或溶液形式的口服液體。膠囊可含有本文之揭露內容之化合物與諸如以下者的惰性填充劑及／或稀釋劑的混合物：醫藥上可接受的澱粉（例如玉米、馬鈴薯或樹薯澱粉）、糖、人工甜味劑、粉末化纖維素，諸如結晶和微晶纖維素、麵粉、明膠、樹膠、等等。於供口服使用的錠劑之例子中，一般使用的載劑包括乳糖和玉米澱粉。亦可添加潤滑劑（諸如硬脂酸鎂）。對於以膠囊形式口服投予，有用的稀釋劑包括乳糖和乾燥玉米澱粉。當口服投予水性懸浮液及／或乳劑時，本文之揭露內容之化合物可懸浮或溶解在油相中係與乳化劑及／或懸浮劑組合。若所欲，可添加某些甜味劑及／或風味劑及／或著色劑。

【0130】 醫藥組成物可呈錠劑的形式。該錠劑可包含單位劑量的本文之揭露內容之化合物加上惰性稀釋劑或載劑，諸如糖或糖醇，例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇或甘露糖醇。該錠劑可進一步包含非衍生自糖的稀釋劑，諸如碳酸鈉、磷酸鈣、碳酸鈣、或纖維素或其衍生物，諸如甲基纖維素、乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、和澱粉，諸如玉米澱粉。該錠劑可進一步包含結合劑和粒化劑，諸如聚乙烯吡咯烷酮、崩散劑（例如可膨脹的交聯聚合物，諸如交聯羧基甲基纖維素）、潤滑劑（例如硬脂酸鹽）、防腐劑（例如對羥苯甲酸酯）、抗氧化劑（例如BHT）、緩衝劑（例如磷酸鹽或檸檬酸鹽緩衝劑）、和發泡劑，諸如檸檬酸鹽／重碳酸鹽混合物。

【0131】 該錠劑可係經塗覆的錠劑。該塗層可係保護性薄膜塗層（例如蠟或清漆）或經設計以控制活性劑之釋放（例如延遲釋放（接著攝取於預決定的延遲時間後的活性之釋放）或在胃腸道中的特殊位置的釋放）的塗層。後者可（例如）使用腸薄膜塗層（諸如該等以品名Eudragit[®]販售者）達成。

【0132】 錠劑調配物可藉由習用壓縮、濕式造粒或乾式造粒方法和利用包括（但不限於）以下者的醫藥上可接受的稀釋劑、結合劑、潤滑劑、崩散劑、表面改質劑（包括界面活性劑）、懸浮劑或穩定劑製造：硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、月桂基硫酸鈉、微晶纖維素、羧基甲基纖維素鈣、聚乙烯吡咯烷酮、明膠、藻酸、亞拉伯樹膠、三仙膠、檸檬酸鈉、錯合矽酸鹽、碳酸鈣、甘胺酸、糊精、蔗糖、山梨糖醇、磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、高嶺土、甘露糖醇、氯化鈉、滑石、乾燥澱粉和粉末化糖。較佳的表面改質劑包括非離子性和陰離子性表面改質劑。表面改質劑之代表性實例包括（但不限於）泊洛沙姆（poloxamer）188、殺藻胺、硬脂酸鈣、鯨蠟硬脂醇、聚西托醇（cetomacrogol）乳化蠟、去水山梨醇酯、膠態二氧化矽、磷酸鹽、十二基硫酸鈉、矽酸鎂鋁、和三乙胺。

【0133】 醫藥組成物可呈硬或軟明膠膠囊的形式。根據此調配物，本文之揭露內容之化合物可呈固體、半固體、或液體形式。

【0134】 醫藥組成物可呈適用於非經腸投予的無菌水溶液或分散液形式。術語非經腸用於本文中包括皮下、皮內、靜脈內、肌肉內、關節內、動脈內、滑液膜內、胸骨內、鞘內、病灶內和顱內注射或輸注技術。

【0135】 醫藥組成物可呈適用於藉由直接注射或藉由加至用於靜脈內輸注的無菌輸注液投予的無菌水溶液或分散液的形式，且包含含有以下者的溶劑或分散液介質：水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇和液體聚乙二醇）、其等之適合的混合物、或一或多種植物油。呈自由鹼或醫藥上可接受的鹽的本文之揭露內容之化合物之溶液或懸浮液可在與界面活性劑適合地混合的水中製備。適合的界面活性劑之實例係於以下給出。分散液亦可（例如）在甘油、液體聚乙二醇和相同者在油中之混合物中製備。

【0136】 用於本文之揭露內容之方法的醫藥組成物除了在該調配物中存在的任何載劑或稀釋劑（諸如乳糖或甘露糖醇）以外可進一步包含一或多種添

加物。該一或多種添加物可包含一或多種界面活性劑或由一或多種界面活性劑所組成。界面活性劑典型具有一或多個長脂肪鏈，諸如脂肪酸，其使其等可直接插入至細胞之脂質結構中以增強藥物穿透和吸收。一般用以界定界面活性劑之相對親水性和疏水性特徵的經驗性參數係親水性-親脂性平衡（「HLB」值）。具有較低HLB值的界面活性劑係較疏水性，且在油中具有較大的溶解度，而具有較高的HLB值的界面活性劑係較親水性，且在水性溶液中具有較大的溶解度。因此，親水性界面活性劑一般被視為該等具有大於約10的HLB值的化合物，且疏水性界面活性劑一般係該等具有低於約10的HLB值者。然而，此等HLB值僅僅係指引，因為對於許多界面活性劑，取決於被選用以測定HLB值的實驗方法，HLB值可差異多達約8 HLB單位。

【0137】 用於本文之揭露內容之組成物的界面活性劑中包括聚乙二醇（PEG）-脂肪酸和PEG-脂肪酸單和二酯、PEG甘油酯、醇-油轉酯化產物、聚脂肪酸甘油酯、丙二醇脂肪酸酯、固醇和固醇衍生物、聚乙二醇去水山梨醇脂肪酸酯、聚乙二醇烷基醚、糖和其衍生物、聚乙二醇烷基酚、聚氧乙烯-聚氧丙烯（POE-POP）嵌段共聚物、去水山梨醇脂肪酸酯、離子性界面活性劑、脂溶性維生素和其等之鹽、水溶性維生素和其等之兩親衍生物、胺氨酸和其等之鹽、和有機酸和其等之酯和酐。

【0138】 本文之揭露內容亦提供包含用於本文之揭露內容之方法的藥組成物的包裝和套組。該套組可包含一或多個選自由瓶子、小瓶、安瓿、泡鼓包裝、和注射器所組成之群組的容器。該套組可進一步包括用於治療及／或預防本文之揭露內容之疾病、病況或病症的指引、一或多個注射器、一或多個施用器、或適用於復水本文之揭露內容之醫藥組成物的無菌溶液之一或多者。

【0139】 除非另加指出，所有於本文中使用的百分比和比率皆係以重量計。本文之揭露內容之其他特徵和優點基於不同的實施例會係明顯的。所提供

的實施例闡明可用於實現本文之揭露內容的不同組份和方法學。該等實施例不限制所請的揭露內容。基於本文之揭露內容，所屬技術領域中具有通常知識者可鑑認和利用可用於實現本文之揭露內容的其他組份和方法學。

【0140】 於一些具體實例中，本文之揭露內容提供以下者。

【0141】 1.一種醫藥組成物，其包含HSP90抑制劑、和醫藥上可接受的載劑或賦形劑，其係用於在有需要的對象中治療癌症，其中該組成物包含該HSP90抑制劑之第2期建議劑量之低於75%的量的該HSP90抑制劑。

【0142】 2.一種用於在有需要的對象中治療癌症的方法，其包含將包含一定量的HSP90抑制劑、和醫藥上可接受的載劑或賦形劑的醫藥組成物投予至該對象，其中該HSP90抑制劑之量係該HSP90抑制劑之第2期建議劑量之低於75%。

【0143】 3.根據申請專利範圍第1或2項的方法，其中該HSP90抑制劑之量係該HSP90抑制劑之第2期建議劑量之低於50%或低於25%。

【0144】 4.根據申請專利範圍第1-3項中之任一項的方法，其中該HSP90抑制劑係選自由HSP-990、CNF-2024、PF0498473、坦螺旋黴素、STA-9090、MPC-3100、CUDC-305、XL-888、TAS-116、和其等之醫藥上可接受的鹽所組成之群組。

【0145】 5.根據申請專利範圍第1-3項中之任一項的方法，其中該HSP90抑制劑係選自由坦螺旋黴素、阿螺旋黴素、IPI-504、AUY922、AT13387、根特斯基、KW-2478、CNF2024、MPC3100、BIIB028、SNX5422、PU-H71、MPC-0767、和其等之醫藥上可接受的鹽所組成之群組。

【0146】 6.根據申請專利範圍第1-5項中之任一項的方法，其中該醫藥組成物包含第二活性醫藥成分（API）。

【0147】 7.根據申請專利範圍第6項的方法，其中該第二API係選自HDAC抑制劑、ImiD、抗VEGFR抗體、DNA甲基化抑制劑、類固醇激素促效劑（拮抗

劑)、代謝性酵素抑制劑、蛋白酶體抑制劑、抗CD20抗體、腺核苷受體2A拮抗劑、toll-受體(促效劑(拮抗劑)、免疫刺激性細胞介素、和其等之組合。

【0148】 8.根據申請專利範圍第6項的方法，其中該第二API係選自順鉑、歐洲紫杉醇、吉西他濱、卡鉑、紫杉醇、培美曲塞、伊妥普賽、表阿黴素、多柔比星、環磷醯胺、ddAC、依維莫司、帕比司他、依西美坦、利妥唑、地西他濱、恩沙替尼、abemacicib、美樂替尼、吉非替尼、mocetinostat、氮雜胞嘧啶核苷、恩替諾特、motolimod、依魯替尼、來那度胺、艾代拉里斯、恩雜魯胺、奧拉帕尼、普賴蘇、地塞米松、長春氟寧、伏立諾他、galunisertib、苯達莫司汀、奧沙利鉑、菊白葉酸、guadecitabine、達拉非尼、曲美替尼、威羅菲尼、達卡巴仁、阿帕替尼、泊馬度胺、卡非佐米、索拉非尼、5-氟尿嘧啶、CB-839、CB-1158、GDC-0919、LXH254、AZD4635、AZD9150、PLX3397、LCL161、PBF-509、貝伐單抗、Sym004、雷莫蘆單抗、伊匹單抗、曲妥珠單抗、曲美木單抗、奧濱尤妥珠單抗、B-701、utomilumab、利妥昔單抗、貝伐單抗、介白素2、NKTR-214、得尼考新、PEG干擾素2A、RO7009789、MEDI9447、MK-1248、LY2510924、ARRY-382、MEDI0562、LAG525；NIS793、利麗單抗、萬利魯單抗、GWN323；JTX-2011；Galunisertib；TSR-022；BMS-986016、雷莫蘆單抗、urelumab、BMS-986016、和REGN3767。

【0149】 9.根據申請專利範圍第6項的方法，其中該組成物中的第二API係選自由蛋白質激酶抑制劑、PD-1/PD-L1抑制劑、查核點抑制劑、基於鉑的抗贅生物劑、拓撲異構酶抑制劑、核苷代謝抑制劑、烷化劑、嵌入劑、微管蛋白結合劑、DNA修復之抑制劑、和其等之組合所組成之群組。

【0150】 10.根據申請專利範圍第9項的方法，其中該組成物中的第二API係PD-1/PD-L1抑制劑。

【0151】 11.根據申請專利範圍第10項的方法，其中該PD-1/PD-L1抑制劑

係選自由納武單抗、派姆單抗、AMP-514/MEDI-0680、阿特珠單抗、度伐魯單抗、阿維魯單抗、BMS936559、AMP-224、BGB-A317、SHR-1210、和JTX-4014所組成之群組。

【0152】 12.根據申請專利範圍第10或11項的方法，其中該PD-1/PD-L1抑制劑之量係該PD-1/PD-L1抑制劑之第2期建議劑量之低於75%。

【0153】 13.根據申請專利範圍第6項的方法，其中該組成物中的第二API係CTLA-4抑制劑。

【0154】 14.根據申請專利範圍第13項的方法，其中該CTLA-4抑制劑係選自由曲美木單抗和伊匹單抗。

【0155】 15.根據申請專利範圍第9項的方法，其中該組成物中的第二API係查核點抑制劑。

【0156】 16.根據申請專利範圍第15項的方法，其中該查核點抑制劑係選自由抗CD27抗體、抗B7-H3抗體、抗KIR抗體、抗LAG-3抗體、抗TIM3抗體、抗OX40抗體、抗4-1BB/CD137抗體、抗CD40抗體、抗TRX518抗體、抗CD73抗體、和抗GITR抗體所組成之群組。

【0157】 17.根據申請專利範圍第15項的方法，其中該查核點抑制劑係選自由萬利魯單抗、MGA217、利麗單抗、BMS-986016、urelumab、MEDI-0562、SEA-CD40、TRX518、和MK-4166所組成之群組。

【0158】 18.根據申請專利範圍第9項的方法，其中該組成物中的第二API係選自由奧拉帕尼、魯卡帕尼、尼拉帕尼、talazoparib 維利帕尼、CEP-9722、和CEP-8983所組成之群組的DNA修復抑制劑。

【0159】 19.根據申請專利範圍第1-18項中之任一項的方法，其中該癌症係選自由以下者所組成之群組：腦癌、神經膠瘤、肉瘤、乳癌、肺癌、非小細胞肺癌、間皮瘤、闌尾癌、生殖泌尿癌、腎細胞癌、前列腺癌、膀胱癌、睪丸

癌、陰莖癌、子宮頸癌、卵巢癌、頭頸癌、胃腸癌、肝細胞癌、膽囊癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、胰臟癌、神經內分泌腫瘤、甲狀腺腫瘤、腦下垂體腫瘤、腎上腺腫瘤、T細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、白血病、和霍奇金氏淋巴瘤。

【0160】 20.根據申請專利範圍第19項的方法，其中該癌症係選自由黑色素瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、膀胱癌、非霍奇金氏淋巴瘤、白血病、T細胞淋巴瘤、和腎細胞癌所組成之群組。

【0161】 21.根據申請專利範圍第10、11、或12項的方法，其中該癌症係選自由黑色素瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、膀胱癌、非霍奇金氏淋巴瘤、白血病、T細胞淋巴瘤、和腎細胞癌所組成之群組。

【0162】 22.根據申請專利範圍第1-21項中之任一項的方法，其中該醫藥組成物包含有效於抑制該對象之癌細胞中的干擾素- γ 訊息傳導的量的HSP90抑制劑。

【0163】 23.根據申請專利範圍第1-22項中之任一項的方法，其中該對象係人類。

【0164】 24.根據申請專利範圍第1-23項中之任一項的方法，其中使該醫藥組成物適用於口服或口頰投予。

【0165】 25.根據申請專利範圍第1-23項中之任一項的方法，其中使該醫藥組成物適用於非經腸投予。

實施例

實施例1—鑑認PD-L1細胞表面表現之小分子抑制劑的篩選

【0166】 將SK-MEL-28細胞（黑色素瘤細胞株；ATCC® HTB-72™）用於進行高內涵篩選以鑑認減低干擾素- γ （IFN- γ ）（Shenandoah Biotechnology）誘發

性PD-L1表現的小分子。

【0167】 細胞係在含有10% FBS (Sigma) 和2mM L-麩醯胺酸的MEM (Corning) 中擴增。製備細胞之冷凍原種以直接用於高通量篩選 (HTS) 分析。收穫細胞，將其等沈澱成小丸並接著以濃度 1×10^7 個細胞/ml再懸浮於95% FBS & 5% DMSO中。將一ml等分試樣每分鐘1度的速率速率冷凍至-80°C。接著將此等原種轉移至蒸氣相液態氮以用於長期儲存。

【0168】 對於篩選，將冷凍細胞小瓶利用在37°C水浴中持續攪動來快速解凍，接著再懸浮在於室溫下的分析培養基中並以1,000 rpm離心5分鐘。將所得的沈澱小丸以適當的體積再懸浮並使用自動細胞計數器計數並據以稀釋。

【0169】 使用經人工選列的 (manually curated) 大約2500種個別藥物之藥物庫 (library) (2000種經核准的藥物、500種未經核准的藥物)，將來自來源盤的藥物使用ECHO 550液體搬運機 (Labcyte) 轉移至目標盤 (384槽孔分析盤-Corning #3712)。將以IFN-g (50 ng/ml最終) 處理的SK-MEL-28細胞 (每槽孔1750個細胞，在30 μ L的培養基中) 使用Multidrop™ Combi試劑分配器 (Thermofisher) 加至此等預先格式化的盤子。藥物之最終濃度係40、480和5000 nM。以盤子左邊和盤子右邊的最外面2行 (行1、2、23、24) 充當陽性和陰性對照組並以分別使用和不使用IFN- γ 處理。將盤子於800 rpm下離心一分鐘，之後於37°C下在5% CO₂經加濕培養器中培養。

【0170】 於44 h後，細胞生存力係使用alarmarBlue™細胞生存力試劑 (Thermofisher) 根據製造商之方案測定。簡言之，將3 μ L的alarmarBlue™試劑加至各槽孔並將盤子培養另外4 h。在Victor ³V讀盤機 (Perkin Elmer) 上讀取盤子。藉由比較經藥物處理的細胞和未經處理的對照組細胞 (設為100%) 將對於各藥物的生存力表現成百分比。

【0171】 於針對生存力的評估後，接著準備盤子以用於免疫染色。簡言

之，將16%三聚甲醛（Electron Microscopy Sciences）加至各槽孔至4%的最終濃度，於室溫下10分鐘。於此時間後，吸出固定物並將細胞以PBS洗滌3次。使用封阻溶液（PBS中的1%牛血清白蛋白）封阻細胞30分鐘。於此時間後，吸出封阻試劑並添加免疫染色試劑。免疫染色試劑係由在封阻緩衝液中稀釋的與生物素綴合的PD-L1抗體（eBioscience）所組成。將盤子封好並保持於4C下過夜。次日，將盤子以PBS洗滌3次，接著添加在封阻緩衝液中稀釋的鏈黴親和素-螢光素酶融合蛋白質（Invivogen），於室溫下1 h。於此步驟後，將盤子以PBS洗滌3次。於最終洗滌後，吸出PBS並每槽孔添加30 uL的QUANTI-Luc™（Invivogen）。將盤子立刻在讀盤機（Victor 3V讀盤機，0.1s）上讀取並測量螢光素酶活性。

【0172】 將對應於藥物篩選盤的原始PD-L1強度（螢光素酶讀出）針對僅含有經IFN- γ 處理的槽孔的空白盤作正規化，並將所得的比率用於Z分數之計算。

【0173】 根據以下方程式，將針對空白作修正的PD-L1強度和各藥物盤子中經對照組+IFN- γ 處理的槽孔納入考量，針對各藥物計算Z分數：

$$Z\text{分數} = \frac{I^{\text{藥物}} - \text{平均}(I^{+IFN})}{sd(I^{+IFN})}$$

其中 $I^{\text{藥物}}$ 係各藥物之針對空白作修正的PD-L1強度。因此，Z分數值對該等相較於經IFN- γ 處理的槽孔減少PD-L1水平的藥物會係負的。

【0174】 為了橫跨不同盤比較所測試的不同藥物劑量之PD-L1功效，吾人定義了一個相對Z分數，其將藥物Z分數和相對於未經IFN- γ 處理的對照組槽孔的Z分數之分佈納入考量。

$$\text{相對Z分數} = \frac{Z\text{分數}^{\text{藥物}}}{\text{平均}(Z\text{分數}^{-IFN})}$$

【0175】 相對Z分數係相對於基線PD-L1訊號的藥物PD-L1水平功效之量度。

【0176】 於吾人對於篩選中測試的所有藥物和所有濃度計算出相對Z分

數後，吾人使用三個過濾基準以縮小藥物列表和選擇高可信度命中，如下：

#1選擇對於三種所測試的濃度具有相對Z分數 $\leq -1 + \text{sd}$ （Z分數^{-IFN- γ} ）和生存力百分比 $> 75\%$ 的藥物。此於40 nM給出10種藥物、於480 nM給出27種藥物且於5000 nM給出196種藥物（從總共4126種藥物）。

#2選擇於5000 nM顯示命中百分比 $> 50\%$ 的藥物。此於5000 nM得到110種藥物（從於#1獲得的196種）。

#3選擇顯示劑量反應性相對Z分數的藥物。得到47種藥物。

【0177】 總結來自初步篩選的結果，47種藥物減低IFN- γ 誘發性PD-L1表現。特別地，此等包括JAK2之小分子抑制劑，其等先前已被顯示會廢除PD-L1表現（Green等人，2010）。

【0178】 在47種於初步篩選中鑑認的藥物中，吾人將吾人之研究聚焦於HSP90抑制劑類型的藥物，因為於吾人之~2500種藥物的藥物庫中有4種靶向HSP90的單獨的小分子抑制劑（HSP-990、CNF-2024、PF0498473和坦螺旋黴素），且該4種皆於初步篩選中被鑑認為命中。

【0179】 此4種HSP90抑制劑係使用與以上利用者相同的實驗方案（使用SK-MEL-28細胞 $\pm$ IFN- γ ，在384槽孔盤中）驗證，而與原始分析設計的唯一差異係各藥物現係以其中所測試的藥物之濃度係9.8 – 5000 nM（2倍連續稀釋）的10點劑量反應分析測試。以四重複接種並處理細胞。生存力係於48h的四種HSP 90抑制劑之處理後和收穫細胞以用於測試PD-L1訊號前評估，如以上描述的。

【0180】 於此第二分析中，4種HSP90藥物（HSP-990、CNF-2024、PF0498473和坦螺旋黴素）之每一者皆係藉由確認IFN- γ 誘發性PD-L1訊號被封阻而驗證（圖1）。

【0181】 因此，此等發現展現吾人已揭露HSP90之抑制和廢除IFN- γ 誘發性PD-L1表現間的機制性連結。

【0182】 先前的研究注意到HSP90之抑制減低JAK2水平並暗示JAK2可能係HSP90之客體蛋白質（Marubayashi等人，2010）（Proia等人，2011）。然而，迄今，尚未作出HSP90抑制和PD-L1表現之直接連結。本文報導的結果提出HSP90抑制劑可藉由調節免疫反應針對其中PD-1/PD-L1軸被奪取以躲避免疫監察的情況而具有治療功效。可如於本文中描述地利用此機制以提供使用低劑量HSP90抑制劑（單獨或與其他活性劑組合）癌症治療的新穎方法。

【0183】 當比較HSP90抑制劑發揮其等對PD-L1的免疫調節性功效和其等之抗增殖性功效的濃度時，很明顯的HSP90抑制劑對IFN- γ 誘發性PD-L1表現之抑制的功效於遠低於該等抗增殖性活性所需者的濃度發生（參見圖1）。

【0184】 吾人因此尋求藉由測試吾人之~2500種藥物的藥物庫中不存在的其他HSP90抑制劑來延伸來自吾人之HTS篩選的初步發現。STA-9090、MPC-3100、CUDC-305、XL-888和TAS-116，係針對其等抑制IFN- γ 誘發性PD-L1表現的能力作測試。如在圖2中顯示的，該5種另外測試的HSP90抑制劑顯示相同的趨勢—抑制IFN- γ 誘發性PD-L1表現所需的濃度（紅線）遠低於影響細胞增殖所需的濃度，因為生存力於所測試的最高濃度（1000 nM）維持高於80%。

【0185】 為確認吾人之發現可應用於其他細胞類型，使用另外的人類乳癌細胞株HCC-38。HCC-38細胞係以IFN- γ （50 ng/ml）處理和以10、100、1000和5000 nM的MPC-3100共處理48 h。如在圖3中顯示的，IFN- γ 誘發性PD-L1表現被100nM的MPC-3100減低和被1000 nM的MPC-3100完全廢除。

【0186】 考慮到MPC-3100在以第2期建議劑量給藥的患者之血漿中的最大濃度（C_{max}，幾何平均數）係~ 13 μ M，MPC-3100引起針對PD-L1的免疫調節活性的濃度係至少低10倍。

【0187】 為証實如由西方印漬法（其測量總細胞內蛋白質）偵測的MPC-3100對於廢除IFN- γ 誘發性PD-L1表現的活性造成細胞表面表現之減少，進

行流式細胞測量術。使用二種人類細胞株（SK-MEL-28和HCC-38細胞）和使用二種鼠類細胞株（B16-F10，黑色素瘤細胞株和EMT-6，乳癌細胞株）。所有的細胞株皆以IFN- γ （50 ng/nl）處理和以所指出的濃度的MPC-3100共處理48 h。如在圖4中顯示的，所有所測試的細胞株皆顯示MPC-3100有效地抑制PD-L1之IFN- γ 誘發性細胞表面表現。

【0188】 因為IFN- γ 刺激其目標基因（諸如PD-L1）之表現（其係透過JAK/STAT-1傳訊介導），使用人類HCC-38細胞株以探測對於IFN- γ 誘發性PD-L1表現的機制。如在圖5中顯示的，MPC-3100封阻IFN誘發性p-STAT1，意謂此係MPC-3100如何封阻IFN- γ 誘發性PD-L1表現的機制。再次的，此發生的濃度相較於該藥物之第2期建議劑量之C_{max}係至少低10倍。

【0189】 與以上發現一致，藥物魯索替尼（JAK2抑制劑）亦透過其針對JAK2的抑制活性封阻IFN誘發性PD-L1表現，如藉由p-STAT之抑制測量的。

【0190】 數目眾多的研究已顯示將細胞暴露至HSP90抑制劑於試管內和活體內皆造成矛盾的HSP70表現之增加。如在圖5中顯示的，以MPC-3100處理HCC-38細胞亦顯示HSP70表現之增加。

【0191】 基於此等發現，吾人測試吡嗪胺2,3-二氧酶（IDO）（另一種IFN- γ 誘發性蛋白質，其牽涉免疫抑制（Curti等人，2009））是否可被HSP90抑制劑封阻。如預期的，以單獨IFN- γ 處理的HCC-38細胞誘發IDO之表現。然而，當HCC-38細胞係以IFN- γ 和MPC-3100（1000 nM或5000 nM）共處理時IDO表現被抑制（圖6）。

【0192】 一起，此等發現建立以下者：HSP90抑制劑（透過封阻STAT-1傳訊）可有效地封阻IFN- γ 誘發性PD-L1和IDO表現。雖然HSP90抑制劑展現抗增殖性活性，對於廢除IFN- γ 誘發性PD-L1表現的功效係於非為細胞毒性的濃度發生。此發現係在不同細胞類型中以及在不同物種中顯示，意謂此現象應可被廣

泛地轉譯。此外，此等發現顯示MPC-3100於不減低細胞生存力且亦為於次細胞毒性濃度的濃度在封阻IFN- γ 介導性傳訊方面有生物活性。

【0193】 除了PD-L1表現以可誘發的方式被IFN- γ 調節以外，數個研究已顯示基因擾動可導致PD-L1之構成性表現（Parsa等人，2007）。確實，於PTEN具有突變的神經膠瘤株展現Akt之超活化，造成構成性PD-L1表現。PD-L1之水平相較於具有野生型PTEN的神經膠瘤細胞株顯著更高（Parsa等人，2007）。

【0194】 為測試HSP90抑制劑是否有效於減低PD-L1之構成性表現，將U87細胞（人類神經膠瘤）以500或1000 nM的MPC-3100處理24h。接著製備溶胞產物並使用西方印漬分析尋求其蛋白質表現。如在圖7中顯示的，如由可偵測的p-STAT之缺乏所證實的，U87細胞不具有JAK-STAT-1傳訊之基線活化。然而，因為此等細胞帶有突變體PTEN，如由pAkt證明的，有AKT傳訊之超活化。此外，如自Parsa等人之研究預期的，有PD-L1之高基礎表現。然而，在以MPC-3100處理的U87細胞中，有pAkt之減低和PD-L1之減少。此等數據展現於其中致癌基因誘發PD-L1之表現的情況下，MPC-3100能夠封阻抑制PD-L1表現。此外，PD-L1表現之抑制係於相較於治療劑量低~ 10倍的濃度發生。

【0195】 為了瞭解低劑量的HSP90抑制劑是否相較於RP2D展現更高或類似的臨床功效，吾人對橫跨20個不同試驗包括12種不同抑制劑的第I期臨床試驗進行統合分析（Saif等人，2014；Bauer等人，2013；Siegal等人，2011；Pacey等人，2011；Yong等人，2016；Reddy等人，2013；Isambert等人，2015；Doi等人，2014；Padmanabhan等人，2010；Mahadevan等人，2012；Maddocks等人，2016；Lancet等人，2010；Hong等人，2013；Solit等人，2007；Nowakowski等人，2006；Goldman等人，2013；Kummar等人，2010；Cho等人，2011；Wagner等人，2013；LAM Therapeutics，機密）。僅具有穩定至少4個治療循環的疾病或臨床反應的患者被分析。將於不同試驗中測試的劑量針對每一藥物之第2期建議

劑量作正規化並針對各個劑量定群計算指示和劑量之百分比(%RP2D)。接著橫跨所有試驗將具有穩定的疾病或臨床反應的患者根據其等於何%RP2D被治療來分組，以橫跨所有試驗計算每一劑量定群的穩定疾病之百分比(%穩定疾病)和反應之百分比(%反應)。

【0196】 結果顯示相較於第2期建議劑量於更低劑量的HSP90抑制劑達成更多穩定的疾病(圖8)和臨床反應(圖9)之發生。此係當該HSP90抑制劑係RP2D之0-25%時，當該HSP90抑制劑係RP2D之25-50%時和當該HSP90抑制劑係RP2D之50-75%時。當將所有低於RP2D之75%的劑量組合時，此觀察達成統計顯著性(費雪檢定P值= 0.005)。對於固態或造血系統和淋巴腫瘤觀察到類似的趨勢(圖10)，因為於較低的劑量觀察到具有穩定的疾病或臨床反應的患者，無論其等之腫瘤類型為何。此外吾人之分析意謂所觀察到的「低劑量臨床功效」係HSP90藥物類型之普遍的特徵，因為所有被分析的HSP90抑制劑皆於低於RP2D的劑量顯示功效(圖10)。此意謂此應用之前提對於該等於臨床使用的HSP90抑制劑之任何者應皆為真。

【0197】 此等結果支持HSP90抑制劑當以較低的劑量投予時具有較高的臨床功效的假設，因此支持此藥物類型於癌症治療的免疫腫瘤學角色。

【0198】 因此，針對於RP2D之0-25%、25-50%、50-75%或75-90%的劑量顯示臨床活性的HSP90抑制劑呈現的數據一起可以單一藥劑的形式被轉譯成臨床或可減低使用靶向PD-1 / PD-L1軸的查核點抗體的組合治療所需的劑量。此包括靶向PD-1的抗體，諸如納武單抗、派姆單抗、AMP-224、BGB-317(中國)、SHR-1210、JTX-4014、AMP-514/MEDI-0680、GLS-010、或靶向PD-L1的抗體，諸如阿特珠單抗、度伐魯單抗、阿維魯單抗和BMS936559(MDX-1105)。鑑於CTLA-4和PD-1 / PD-L1免疫治療間的協同作用，較低劑量HSP90抑制劑當與CTLA-4免疫治療(諸如曲美木單抗和伊匹單抗)組合時可能類似地有效。

【0199】 已於臨床上證實對PD-1 / PD-L1抑制劑顯示敏感性的癌症（諸如黑色素瘤、霍奇金氏淋巴瘤、NSCLC、膀胱癌、腎細胞癌）對較低劑量的HSP90抑制劑可顯示相等的敏感性。

實施例2：來自不同化學類型的HSP90抑制劑各自與選擇性BCL-2抑制劑（凡尼克拉）於其等之抗癌症活性方面起協同作用

【0200】 HSP90抑制劑與選擇性BCL-2抑制劑（凡尼克拉）協同地起作用的能力係使用代表六種不同的化學支架的HSP90抑制劑檢查。此等包括類嘌呤抑制劑、MPC-0767、間苯二酚衍生物、AT-13387、格爾德黴素衍生物、坦螺旋黴素、吡啶并吡啶衍生物、TAS-116、二氫呋唑酮衍生物、SNX-5422、和萘苊烷衍生物、XL888。具有如此種種化學支架的選擇性抑制劑增加任何所作出的觀察皆係由於符合目標的活性（即HSP90之抑制）的可能性，因為預期任何偏離目標功效會於不同抑制劑分子間（且特別於基於不同化學支架的不同抑制劑分子間）變化。

【0201】 吾人亦尋求測定該等HSP90抑制劑是否與BCL-2抑制劑（凡尼克拉）於不同癌症類型協同起作用。為作此，吾人使用代表三種類型的造血系統和淋巴癌症（白血病、淋巴瘤、和骨髓瘤）之各者的四種不同的癌細胞株。對於白血病，吾人使用急性骨髓性白血病（AML）細胞株，MV-4-11；對於淋巴瘤，吾人使用瀰漫性大型B細胞淋巴瘤（DLBCL）細胞株，OCI-LY-19、和套膜細胞淋巴瘤細胞株，Z138；且對於骨髓瘤吾人使用多發性骨髓瘤細胞株，KMS-28。

【0202】 細胞係以與該六種HSP90抑制劑之各者組合的凡尼克拉以表2中顯示的濃度處理。

表2：所測試的細胞株、HSP90抑制劑、和藥物濃度（nM）。

	MV-4-11	OCI-LY-19	Z138	KMS-28
凡尼克拉	0.78 – 100	0.78 - 100	0.78 - 100	3.9 - 500
MPC-0767	78 – 10000	78 - 10000	78 - 10000	78 - 10000
坦螺旋黴素	7.8 – 1000	78 - 10000	7.8 - 1000	78 - 10000
TAS-116	7.8 – 1000	7.8 - 1000	7.8 - 1000	7.8 - 1000
AT-13387	7.8 – 1000	7.8 - 1000	7.8 - 1000	7.8 - 1000
SNX-5422	7.8 – 1000	7.8 - 1000	7.8 - 1000	7.8 - 1000
XL-888	7.8 – 1000	7.8 - 1000	7.8 - 1000	7.8 - 1000

【0203】 於使用所指出的藥物組合的72小時處理後，使用CellTiter-Glo評估細胞生存力。進行等效線圖分析以測定協同交互作用。簡言之，使用經正規化等效線圖以描繪橫跨不同細胞株於75%之劑量功效（EC75）觀察到的藥物交互作用。使用R套裝DRC（Ritz等人，Dose-Response Analysis Using R. PLoS One. 2015. 10(12):e0146021; R Core Team, A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing，維也納，澳洲。2017）計算各個單一藥劑和藥物組合之絕對EC75。接著，吾人基於對應單一藥劑EC75值正規化藥物組合之EC75。於當單一藥劑治療未達成EC75時的例子中，接著基於擬合藥物反應曲線的投射值使用相對EC75。當相對EC75高於所測試的最大濃度時，吾人使用所測試的最大濃度作為預設值，以允許橫跨所有藥物和條件的分析。

【0204】 如在圖11中顯示的，該等HSP90抑制劑之各者於細胞株之所有者皆展現與凡尼克拉的協同活性。此在圖中由位於相加之線（其在各圖中以虛線顯示）下的各數據點之位置證明。

【0205】 此等發現指出HSP90抑制劑一般能夠與凡尼克拉協同作用以抑制造血系統和淋巴癌症中的細胞生存力。此等數據亦指出協同抗癌症活性係由於符合目標的HSP90之抑制，而非偏離目標的功效。

實施例3：BCL-2豐度於多種癌症中對MPC-0767和凡尼克拉間的協同作用有預測性

【0206】 凡尼克拉敏感性已被顯示與其分子標靶（BCL-2蛋白質）之豐度相關(Pan等人, Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. Cancer Discov. 2014;4(3):362-75)。

【0207】 為測試BCL-2豐度是否對本文觀察到的HSP90抑制劑和凡尼克拉間的協同作用有預測性，吾人使用流式細胞測量術在基礎條件下於代表以下者的細胞株中分析BCL-2豐度：急性骨髓性白血病（MV-4-11、MOLM-16、TUR和U937）、多發性骨髓瘤（KMS-28）、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤（OCI-LY-19）和套膜細胞淋巴瘤（Z138）。

【0208】 平行地，以凡尼克拉處理相同的代表急性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤和套膜細胞淋巴瘤的細胞株72小時並藉由CellTiter-Glo測定細胞生存力。如以上描述地測定EC₅₀值。

【0209】 此等數據顯示BCL-2之基礎水平和凡尼克拉敏感性間的趨勢（圖12）。吾人接著測定所觀察到的HSP90抑制劑和凡尼克拉協同作用是否取決於基礎BCL-2水平。各個細胞株係以MPC-0767和凡尼克拉之組合處理且生存力係於72小時後使用CellTiter-Glo分析。如以上描述地測定協同作用。如在圖12中顯示的，使用MPC-0767和凡尼克拉的協同作用係於4個具有高BCL-2水平的細胞株中的4者中觀察到。相反地，於三個具有低BCL-2水平的細胞株中未觀察到協同作用。此等發現意謂對BCL-2有依賴性的癌症可特別易受使用HSP90抑制劑和BCL-2途徑抑制劑的組合治療影響。

實施例4：MPC-0767封阻干擾素誘發性PD-L1表現

【0210】 干擾素- γ （IFN- γ ）自T細胞的釋放於對抗感染的宿主免疫反應中扮演關鍵性角色。然而此所釋放的IFN- γ 亦提供腫瘤細胞可用其躲避免疫系統（透過計畫性死亡-配體-1（PD-L1）之誘發）的機制。

【0211】 為確認MPC-0767是否可於AML細胞中封阻IFN- γ 誘發性PD-L1表現，四種帶有WT FLT3 (n=2) 或FLT3-ITD (n=2) 的AML細胞株係以單獨人類IFN- γ (50 ng/ml)、單獨MPC-0767 (2 μ M) 或其等之組合處理24小時。收穫細胞以藉由流式細胞測量術測定PD-L1細胞表面表現。亦以生存力染劑染色細胞以縮限於活細胞並排除任何死細胞。如在圖13A-D中顯示的，所有細胞株皆對IFN- γ 處理反應誘發PD-L1細胞表面表現 (6 -25倍)。儘管單獨MPC-0767未顯著地減低基礎PD-L1細胞表面表現，與IFN- γ 組合，MPC-0767於所有細胞株中皆減低IFN- γ 誘發性PD-L1細胞表面表現 (範圍：43 – 83%減低)。

【0212】 此等數據展現MPC-0767於AML細胞中藉由封阻IFN- γ 誘發性PD-L1表現而展現免疫調節活性。

【符號說明】

無

【發明摘要】

【中文發明名稱】 使用HSP90抑制劑治療癌症的方法

【英文發明名稱】 METHODS FOR TREATING CANCER USING HSP90
INHIBITORS

【中文】

本文之揭露內容亦提供與使用HSP90抑制劑和BCL-2途徑抑制劑以治療癌症的組合治療有關的組成物和方法。本文之揭露內容亦提供與於癌症之治療中使用「低劑量」HSP90抑制劑（單獨和與其他治療劑組合）有關的組成物和方法。

【英文】

The disclosure also provides compositions and methods related to combination therapy with HSP90 inhibitors and BCL-2 pathway inhibitors for treating cancer. The disclosure also provides compositions and methods related to the use of 'low dose' HSP90 inhibitors in the treatment of cancer, alone and in combination with other therapeutic agents.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種用於在有需要的對象中治療癌症的方法，該方法包含將一量的HSP90抑制劑和BCL-2途徑抑制劑投予至該對象，視需要其中該HSP90抑制劑之量係次治療(sub-therapeutic)量。

【第2項】一種醫藥組成物，其包含一量的HSP90抑制劑和BCL-2途徑抑制劑、和醫藥上可接受的載劑或賦形劑，其係用於在有需要的對象中治療癌症，視需要其中該HSP90抑制劑之量係次治療量。

【第3項】一種醫藥組成物，其包含一量的HSP90抑制劑，其係與包含BCL-2途徑抑制劑的第二醫藥組成物組合使用，其係用於在有需要的對象中治療癌症，視需要其中該HSP90抑制劑之量係次治療量。

【第4項】一種用於在有需要的對象中治療癌症的方法，該方法包含測定該癌症之生物樣本中的BCL-2表現和將一量的HSP90抑制劑和BCL-2途徑抑制劑投予至具有特徵為基於該癌症之生物樣本中的BCL-2之表現對於BCL-2表現為陽性的癌症的對象，視需要其中該HSP90抑制劑和該BCL-2途徑抑制劑係以相同劑型或以不同劑型投予，視需要其中該HSP90抑制劑之量係次治療量。

【第5項】根據申請專利範圍第1-3項中之任一項的方法或組成物，其中該癌症之特徵為基於該癌症之生物樣本中的BCL-2之表現對於BCL-2表現為陽性。

【第6項】根據申請專利範圍第4或5項的方法或組成物，其中該特徵為對於BCL-2表現為陽性的癌症係其中來自該癌症的生物樣本相較於非癌性組織之參考樣本中的BCL-2表現以至少高二倍的水平表現BCL-2的癌症。

【第7項】根據申請專利範圍第6項的方法或組成物，其中該BCL-2表現係蛋白質表現或基因表現。

【第8項】根據申請專利範圍第1-7項中之任一項的方法或組成物，其中該HSP90抑制劑之次治療量係該HSP90抑制劑之第2期建議劑量之低於90 %、低於

75 %、低於50 %、或低於25 %。

【第9項】根據申請專利範圍第1-8項中之任一項的方法，其中該癌症係選自白血病、淋巴瘤、和骨髓瘤的造血系統或淋巴癌症。

【第10項】根據申請專利範圍第9項的方法，其中該癌症係選自急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、和急性單核球性白血病的白血病。

【第11項】根據申請專利範圍第10項的方法，其中該癌症係AML。

【第12項】根據申請專利範圍第9項的方法，其中該癌症係選自霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤的淋巴瘤。

【第13項】根據申請專利範圍第12項的方法，其中該癌症係非霍奇金氏B細胞淋巴瘤，較佳係選自瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、勃兒基特氏淋巴瘤、淋巴母細胞性淋巴瘤、和套膜細胞淋巴瘤，且最佳係選自瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)和套膜細胞淋巴瘤。

【第14項】根據申請專利範圍第9項的方法，其中該癌症係骨髓瘤。

【第15項】根據申請專利範圍第1-14項中之任一項的方法，其中該HSP90抑制劑係選自類嘌呤抑制劑、間苯二酚衍生物、格爾德黴素(geldanamycin)衍生物、吡唑并吡啶衍生物、二氫吡唑酮衍生物、和萜萜烷衍生物。

【第16項】根據申請專利範圍第15項的方法，其中該HSP90抑制劑係選自MPC-0767、AT-13387、坦螺旋黴素(tanespimycin)、TAS-116、SNX-5422、和XL-888、和其等之醫藥上可接受的鹽。

【第17項】根據申請專利範圍第16項的方法，其中該HSP90抑制劑係MPC-0767或坦螺旋黴素、和其等之醫藥上可接受的鹽。

【第18項】根據申請專利範圍第1-14項中之任一項的方法，其中該HSP90抑制劑係選自由HSP-990、CNF-2024、PF0498473、坦螺旋黴素、STA-9090、

MPC-3100、CUDC-305、XL-888、TAS-116、和其等之醫藥上可接受的鹽所組成之群組。

【第19項】根據申請專利範圍第1-14項中之任一項的方法，其中該HSP90抑制劑係選自由坦螺旋黴素、阿螺旋黴素（alvespimycin）、IPI-504、AUY922、AT13387、根特斯皮（ganetespib）、KW-2478、CNF2024、MPC3100、BIIB028、SNX5422、PU-H71、MPC-0767、和其等之醫藥上可接受的鹽所組成之群組。

【第20項】根據申請專利範圍第1-19項中之任一項的方法，其中該BCL-2途徑抑制劑係選自ABT-737、AT-101（棉子酚）、APG-1252、A1155463、A1210477、涅瓦克拉（navitoclax）、奧巴克拉（obatoclax）、薩步克拉（sabutoclax）、凡尼克拉（venetoclax）、S 55746、WEHI-539、AMG-176、MIK665、和S641315。

【第21項】根據申請專利範圍第20項的方法，其中該BCL-2途徑抑制劑係BCL2、BCLXL、或MCL1之抑制劑。

【第22項】根據申請專利範圍第20項的方法，其中該BCL-2途徑抑制劑係選自AMG-176、MIK665和S641315。

【第23項】根據申請專利範圍第20項的方法，其中該BCL-2途徑抑制劑係選自ABT-737、涅瓦克拉、和凡尼克拉。

【第24項】根據申請專利範圍第20項的方法，其中該BCL-2途徑抑制劑係凡尼克拉。

【第25項】一種用於在有需要的對象中治療BCL-2表現性造血系統或淋巴癌症的方法，該方法包含將一量的HSP90抑制劑和BCL-2途徑抑制劑投予至該對象。

【第26項】根據申請專利範圍第25項的方法，其中該BCL-2途徑抑制劑係選自ABT-737、AT-101（棉子酚）、APG-1252、A1155463、A1210477、涅瓦克拉、奧巴克拉、薩步克拉、凡尼克拉、S 55746、WEHI-539、AMG-176、MIK665、

和S641315。

【第27項】根據申請專利範圍第26項的方法，其中該BCL-2途徑抑制劑係凡尼克拉。

【第28項】根據申請專利範圍第25-27項中之任一項的方法，其中該HSP90抑制劑係選自類嘌呤抑制劑、間苯二酚衍生物、格爾德黴素衍生物、吡唑并吡啶衍生物、二氫吡唑酮衍生物、和莨菪烷衍生物。

【第29項】根據申請專利範圍第28項的方法，其中該HSP90抑制劑係選自MPC-0767、AT-13387、坦螺旋黴素、TAS-116、SNX-5422、和XL-888。

【第30項】根據申請專利範圍第29項的方法，其中該HSP90抑制劑係MPC-0767或坦螺旋黴素。

【第31項】根據申請專利範圍第29或30項的方法，其中該HSP90抑制劑之量係次治療量。

【第32項】根據申請專利範圍第25-31項中之任一項的方法，其中該癌症係選自白血病、淋巴瘤、和骨髓瘤的造血系統或淋巴癌症。

【第33項】根據申請專利範圍第32項的方法，其中該癌症係選自急性淋巴母細胞性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、慢性骨髓性白血病（CML）、和急性單核球性白血病的白血病。

【第34項】根據申請專利範圍第33項的方法，其中該癌症係AML。

【第35項】根據申請專利範圍第32項的方法，其中該癌症係選自霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤的淋巴瘤。

【第36項】根據申請專利範圍第35項的方法，其中該癌症係非霍奇金氏B細胞淋巴瘤，較佳係選自瀰漫性大型B細胞淋巴瘤（DLBCL）、勃兒基特氏淋巴瘤、淋巴母細胞性淋巴瘤、和套膜細胞淋巴瘤，且最佳係選自瀰漫性大型B細胞淋巴瘤（DLBCL）和套膜細胞淋巴瘤。

【第37項】根據申請專利範圍第32項的方法，其中該癌症係骨髓瘤。

【第38項】根據申請專利範圍第25-37項中之任一項的方法，其進一步包含測定該癌症之生物樣本中表現的BCL-2之量。

【第39項】根據申請專利範圍第1或4-38項中之任一項的方法，其中該對象係人類。

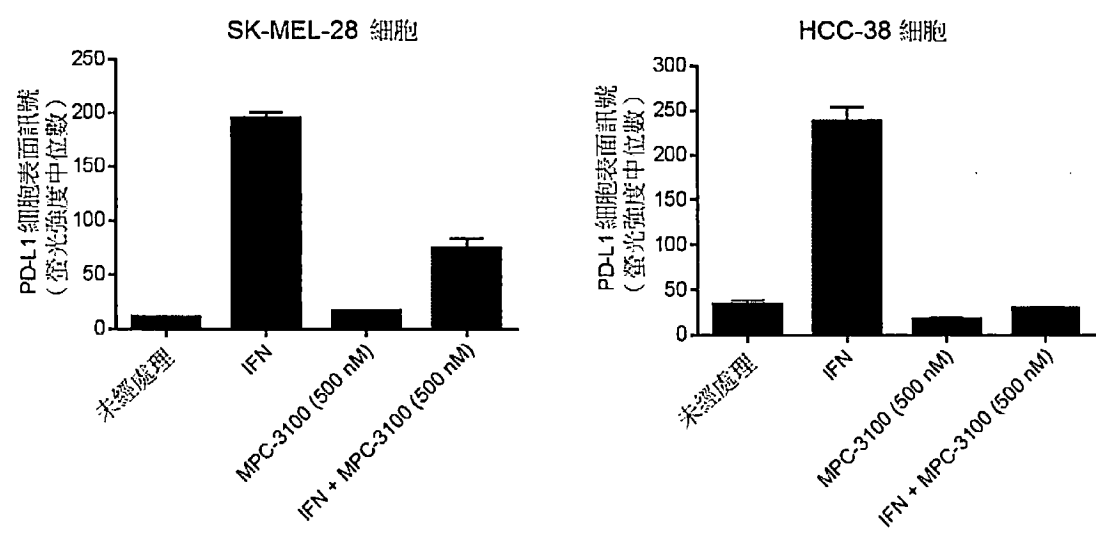


圖4A

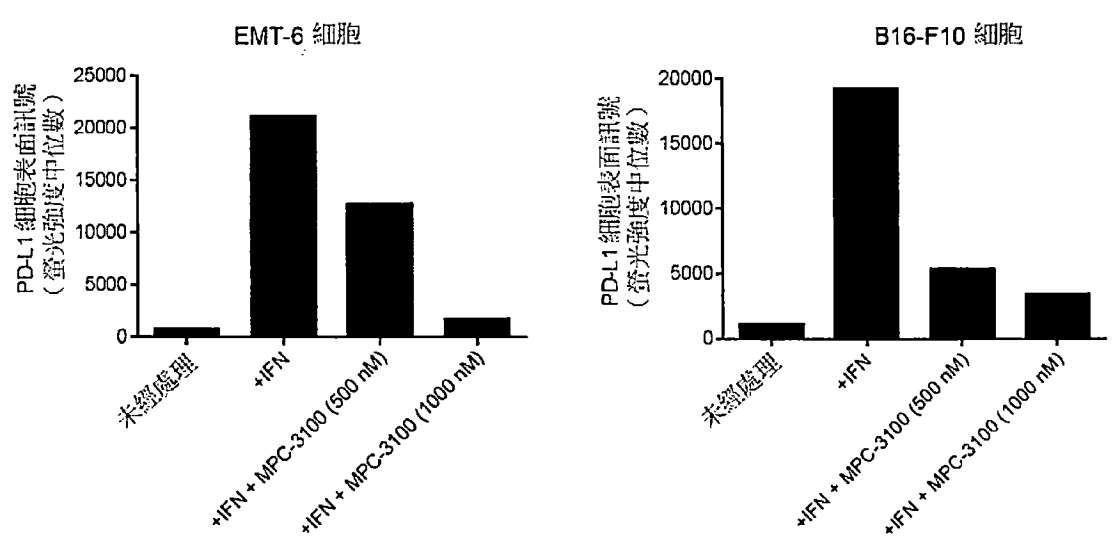


圖4B

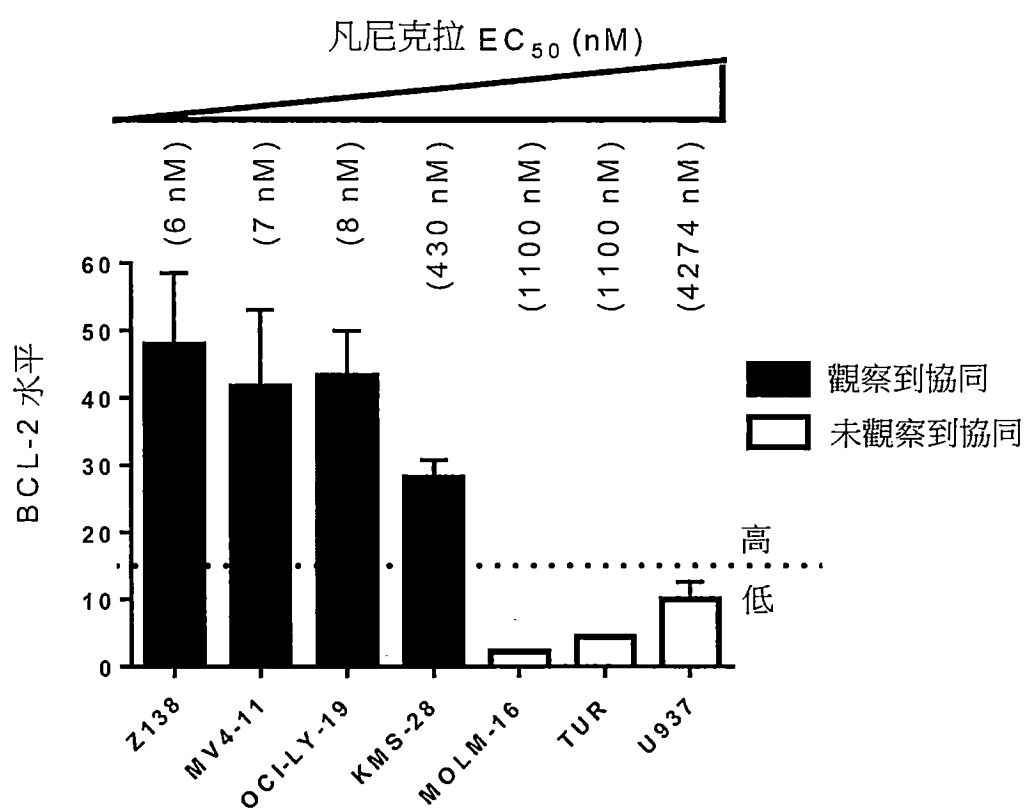


圖12

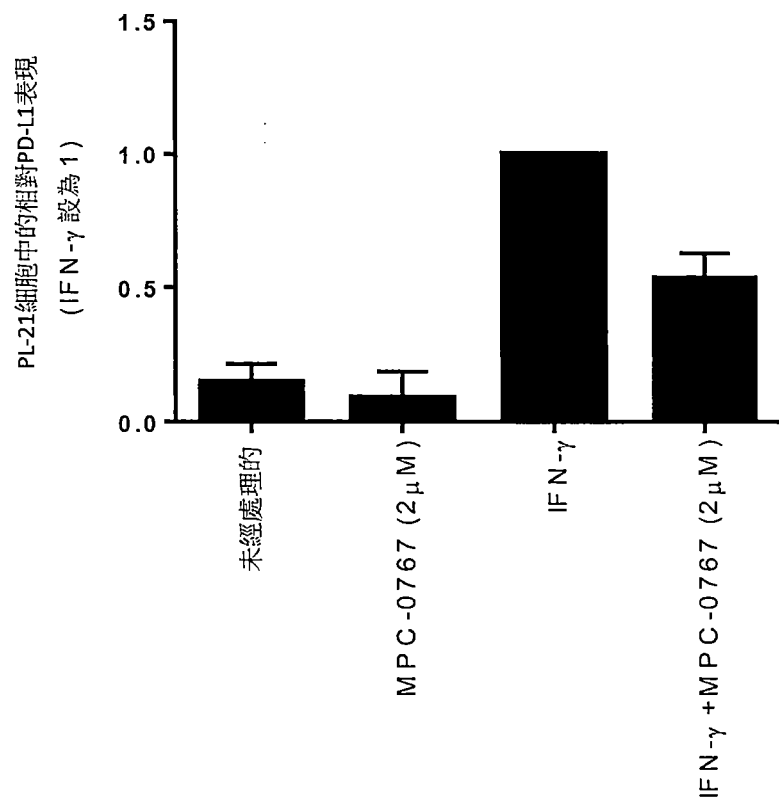


圖 13A

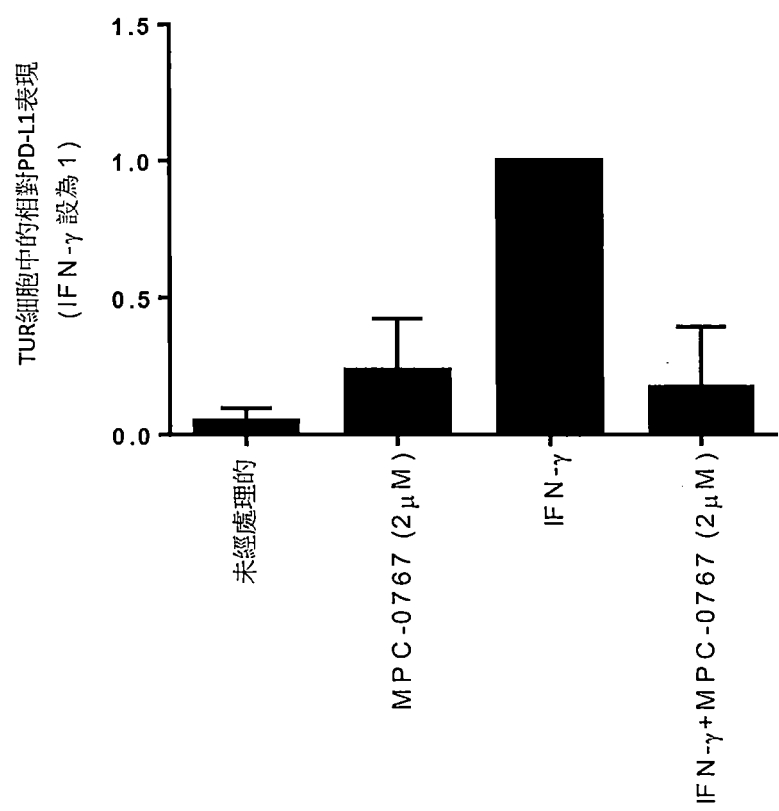


圖 13B

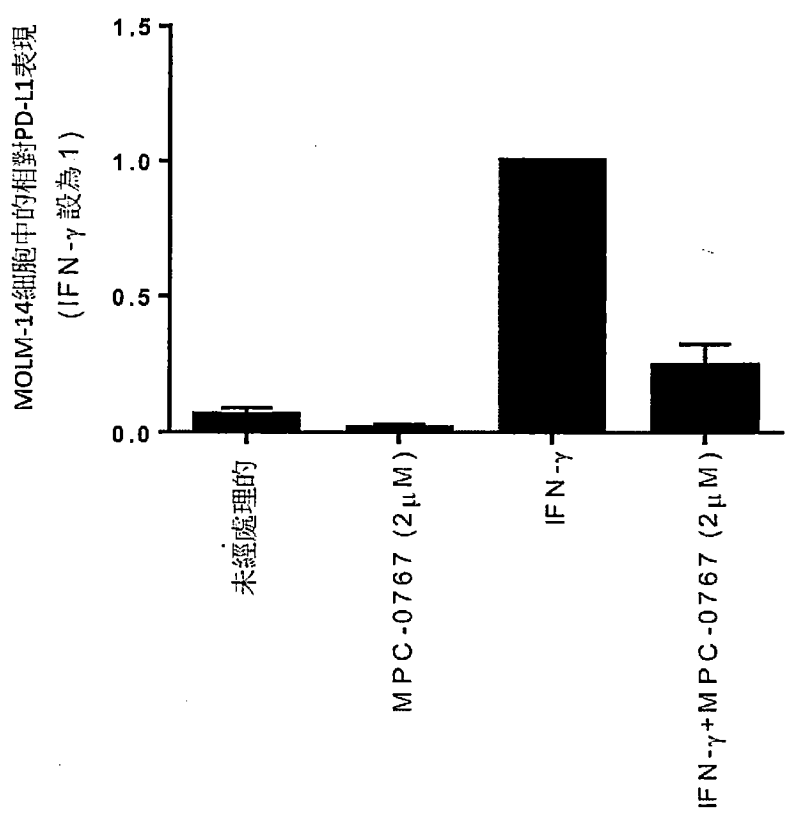


圖13C

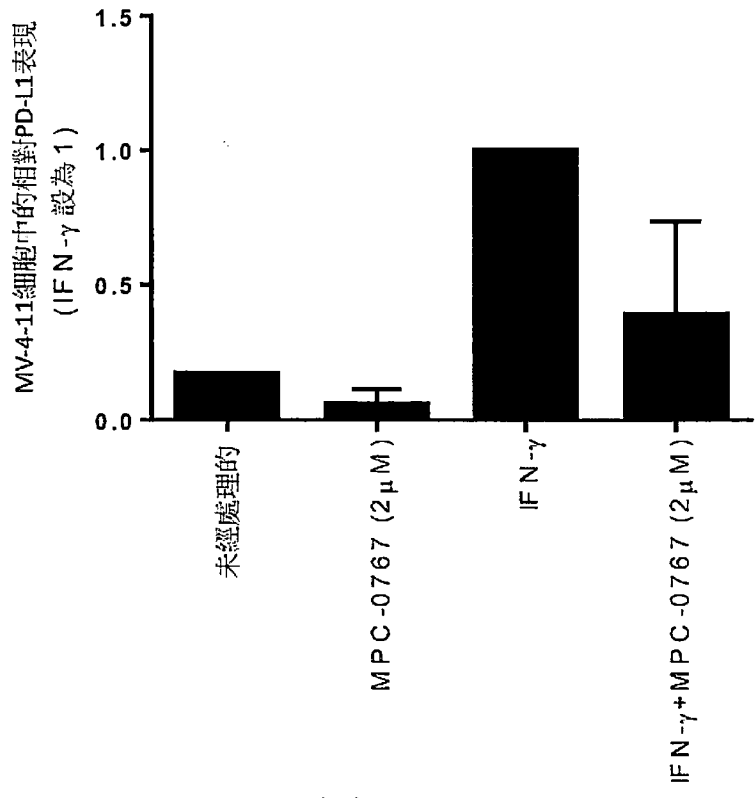


圖13D