



(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 I729227 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：106134805

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 11 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/40 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/10/11 美國

62/406,859

2017/02/10 美國

62/457,759

2017/05/05 美國

62/502,299

(71)申請人：公爵大學(美國) DUKE UNIVERSITY (US)

美國

(72)發明人：安德雷亞諾 凱特琳 ANDREANO, KAITLYN (US)；張 靜宜 CHANG, CHING-YI (US)；麥克唐奈 唐諾德 P MCDONNELL, DONALD P. (US)；蓋拉德 史黛芬妮 L GAILLARD, STEPHANIE L. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

Breast Cancer Incidence in the Randomized PEARL Trial of
Lasofoxifene in Postmenopausal Osteoporotic Women, J Natl Cancer
Inst 2010;102:1706-1715。

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：3 共 78 頁

(54)名稱

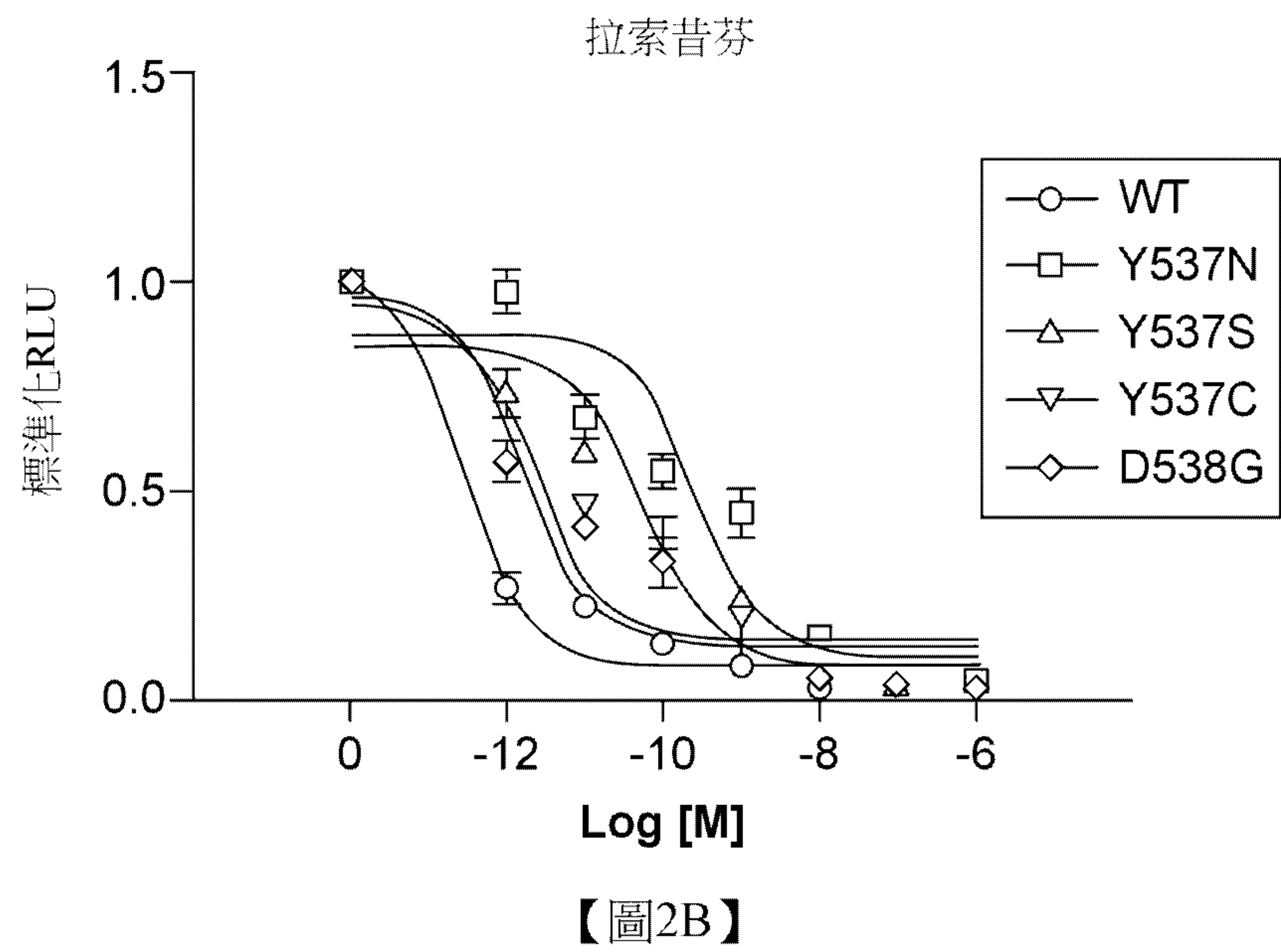
拉索昔芬(LASOFOXIFENE)之乳癌治療

(57)摘要

本發明提供用有效量之拉索昔芬(lasofoxifene)、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥以治療女性的雌激素受體陽性(estrogen receptor positive；ER⁺)癌症之方法。本發明亦包括會導致內分泌阻抗性之雌激素受體 1 (ESR1)基因突變之偵測及內分泌阻抗性 ER⁺癌症之治療。

The disclosure provides methods for treating estrogen receptor positive (ER⁺) cancer in women with an effective amount of lasofoxifene, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof. The disclosure also includes the detection of the Estrogen Receptor 1 (ESR1) gene mutations that lead to endocrine resistance and treatment of endocrine resistant ER⁺cancers.

指定代表圖：





I729227

【發明摘要】

【中文發明名稱】

拉索昔芬（LASOFOXIFENE）之乳癌治療

【英文發明名稱】

LASOFOXIFENE TREATMENT OF BREAST CANCER

【中文】

本發明提供用有效量之拉索昔芬(lasofexifene)、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥以治療女性的雌激素受體陽性(estrogen receptor positive ; ER⁺)癌症之方法。本發明亦包括會導致內分泌阻抗性之雌激素受體1 (ESR1)基因突變之偵測及內分泌阻抗性ER⁺癌症之治療。

【英文】

The disclosure provides methods for treating estrogen receptor positive (ER⁺) cancer in women with an effective amount of lasofexifene, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof. The disclosure also includes the detection of the Estrogen Receptor 1 (ESR1) gene mutations that lead to endocrine resistance and treatment of endocrine resistant ER⁺ cancers.

【指定代表圖】

圖2B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

拉索昔芬（LASOFOXIFENE）之乳癌治療

【英文發明名稱】

LASOFOXIFENE TREATMENT OF BREAST CANCER

【技術領域】

【先前技術】

雌激素受體陽性(ER⁺)乳癌為一群表現雌激素受體 α (ER α)之乳癌。大約70%之乳癌為ER⁺且因此用內分泌療法治療。內分泌療法已在藉由降低雌激素水準或阻斷雌激素信號傳導對患有ER⁺乳癌之女性的治療結果中產生明顯改善。然而，該內分泌療法之有效性受固有性及獲得性內分泌抵抗性限制。

近期研究已展示在ER⁺乳癌之進展期間功能性雌激素受體1 (ESR1)基因突變的時間選擇為內分泌抵抗性之潛在驅動因子的證據。參見Jeselsohn等人, *Clinical Cancer Research* 20(7): 1757-1767 (2014)。編碼ER α 的基因ESR1中之突變改變ER α 蛋白質之構形、增強其與其共活化因子的相互作用、在激素不存在之情況下促進受體之激活形式且輔助腫瘤細胞躲避激素治療。參見Thomas及Gustafsson, *Trends in Endocrinology and Metabolism* 26(9): 467-476 (2015)。

因此仍然需要開發有效治療攜帶ESR1突變之腫瘤且因此可用於治療已出現內分泌抵抗性或具有出現內分泌抵抗性之風險的乳癌患者的新的治療性策略。

【發明內容】

吾等設計ER α 表現構築體以在ER α 蛋白質之配位體結合域(LBD)中表現四個ESR1突變Y537S、Y537N、Y537C及D538G，且將此等表現構築體引入培養基中之細胞中。在已經用內分泌療法治療之ER⁺轉移性乳癌患者內發現了此等突變。參見Jeselson等人，*Nature Reviews Clinical Oncology* 12(10): 573-583 (2015)；Jeselson等人，*Clinical Cancer Research* 20(7): 1757-1767 (2014)；Robinson等人，*Nature Genetics* 45(12): 1446-1451(2013)；Thomas及Gustafsson，*Trends in Endocrinology and Metabolism* 26(9): 467-476 (2015)；及Toy等人，*Nature Genetics* 45(12): 1439-1445 (2013)。

使用雌激素受體反應性報導子構築體，吾等確認在卵巢細胞株及乳癌細胞株中，相比於野生型ER α ，所有突變均為組成性激活。接著吾等用拉索昔芬(一種選擇性ER調節劑(SERM))處理細胞，且發現拉索昔芬在臨床上可達成的濃度下以劑量反應方式有效地抑制ER α LBD突變之轉錄活性。

在第二系列之實驗中，吾等確認拉索昔芬在臨床上可達成的濃度下能夠降低經Y537S或D538G ESR1突變受體穩定轉染之乳癌細胞株MCF7之存活率。

因此，在第一態樣中，展示一種治療女性局部晚期或轉移性乳癌之方法。該方法包含選擇已被診斷患有雌激素受體陽性(ER⁺)局部晚期或轉移性乳癌之患者進行治療及向所選患者投與有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥。

在各種實施例中，所選患者已預先用一或多種治療線之內分泌療法治療。在某些實施例中，患者已預先用複數種治療線之內分泌療法治療。

在一些實施例中，預先用來治療患者的內分泌療法為選擇性ER調節劑(SERM)。在某些實施例中，SERM為他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、托瑞米芬(toremifene)或奧培米芬(ospemifene)。

在一些實施例中，預先用來治療患者的內分泌療法為選擇性ER降解劑(SERD)。在某些實施例中，SERD為氟維司群(fulvestrant)、RAD1901、ARN-810 (GDC-0810)或AZD9496。

在一些實施例中，預先用來治療患者的內分泌療法為芳香酶抑制劑。在某些實施例中，芳香酶抑制劑為依西美坦(exemestane)(Aromasin[®])、來曲唑(letrozole)(Femara[®])或阿那曲唑(anastrozole)(Arimidex[®])。

在一些實施例中，患者在內分泌療法之後具有疾病進展。在一些實施例中，患者對內分泌療法具有抗性。

在各種實施例中，患者之癌症在雌激素受體1 (ESR1)基因之配位體結合域(LBD)內具有至少一個功能獲得性錯義突變。在一些實施例中，患者已預先經判定為在雌激素受體1 (ESR1)基因之配位體結合域(LBD)內具有至少一個功能獲得性錯義突變。在某些實施例中，該方法進一步包含以下之早前步驟：判定患者在雌激素受體1 (ESR1)基因之配位體結合域(LBD)內具有至少一個功能獲得性錯義突變。

在一些實施例中，功能獲得性錯義突變中之至少一者係在以下胺基酸中之任一者中：D538、Y537、L536、P535、V534、S463、V392或E380。

在某些實施例中，至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸D538

中。在一些較佳實施例中，突變為D538G。

在某些實施例中，至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸Y537中。在一些實施例中，突變為Y537S、Y537N、Y537C或Y537Q。在一些較佳實施例中，突變為Y537C。

在某些實施例中，至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸L536中。在一些實施例中，突變為L536R或L536Q。

在某些實施例中，至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸P535中。在一些實施例中，突變為P535H。

在某些實施例中，至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸V534中。在一些實施例中，突變為V534E。

在某些實施例中，至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸S463中。在一些實施例中，突變為S463P。

在某些實施例中，至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸V392中。在一些實施例中，突變為V392I。

在某些實施例中，至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸E380中。在一些實施例中，突變為E380Q。

在一些實施例中，患者之血清雌二醇水準為至少0.35 ng/dL。在一些實施例中，患者之血清雌二醇水準為約0.30 ng/dL至約0.35 ng/dL。在一些實施例中，患者之血清雌二醇水準為約0.25 ng/dL至約0.30 ng/dL。

在各種實施例中，以酒石酸拉索昔芬形式向所選ER⁺局部晚期或轉移性乳癌患者投與拉索昔芬。在各種實施例中，拉索昔芬係藉由經口、靜脈內、經皮、經陰道局部或陰道環投藥來投與。在某些實施例中，拉索昔芬係藉由經口投藥來投與。在此等一些實施例中，拉索昔芬以約0.5毫克/天

經口(p.o.)至約10毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約0.5毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約1毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約1毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約5毫克/天經口投與。在各種實施例中，拉索昔芬以每天一次、每兩天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每月一次投與。

在某些實施例中，該方法進一步包含用至少一種額外內分泌療法治療患者。在一些實施例中，用額外內分泌療法以初始劑量治療患者。在一些其他實施例中，用額外內分泌療法以高於初始劑量之劑量治療患者。在某些實施例中，額外內分泌療法為用除拉索昔芬以外的選擇性ER調節劑(SERM)治療。在某些實施例中，額外內分泌療法為用選擇性ER降解劑(SERD)治療。在某些實施例中，額外內分泌療法為用芳香酶抑制劑治療。

在各種實施例中，該方法進一步包含向ER⁺局部晚期或轉移性乳癌患者投與有效量之週期素依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑。在某些實施例中，CDK4/6抑制劑為帕泊昔布(palbociclib)、阿貝馬昔布(abemaciclib)或瑞博昔布(ribociclib)。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)抑制劑。在某些實施例中，mTOR抑制劑為依維莫司(Everolimus)。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑或熱休克蛋白90(HSP90)抑制劑。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之人類表皮生長因子受體2 (HER2)抑制劑。在某些實施例中，該HER2抑

制劑為曲妥珠單抗(trastuzumab) (Herceptin[®])或阿多曲妥珠單抗恩他新(ado-trastuzumab emtansine) (Kadcyla[®])。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑。在此等一些實施例中，HDAC抑制劑為伏立諾他(vorinostat) (Zolinza[®])、羅米地辛(romidepsin) (Istodax[®])、西達本胺(chidamide) (Epidaza[®])、帕比司他(panobinostat) (Farydak[®])、貝林司他(belinostat) (Beleodaq[®]，PXD101)、丙戊酸(Depakote[®]、Depakene[®]、Stavzor[®])、莫塞諾他(mocetinostat) (MGCD0103)、阿貝司他(abexinostat) (PCI-24781)、恩替諾特(entinostat) (MS-275)、普拉諾他(pracinostat) (SB939)、雷米諾他(resminostat) (4SC-201)、吉韋諾他(givinostat) (ITF2357)、奎西諾他(quisinostat) (JNJ-26481585)、凱韋特林(kevetrin)、CUDC-101、AR-42、特菲諾他(tefinostat) (CHR-2835)、CHR-3996、4SC202、CG200745、羅西諾他(rocilinostat) (ACY-1215)或蘿蔔硫素。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之檢查點抑制劑。在此等一些實施例中，檢查點抑制劑為對計畫性細胞死亡蛋白質1 (PD-1)、計畫性死亡配位體1 (PD-L1)或細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白質4 (CTLA-4)具有特異性之抗體。在某些實施例中，PD-1抗體為派姆單抗(pembrolizumab) (Keytruda[®])或納武單抗(nivolumab) (Opdivo[®])。在某些實施例中，CTLA-4抗體為伊派利單抗(ipilimumab) (Yervoy[®])。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之癌症疫苗。

在一些實施例中，患者為停經前期。在某些實施例中，患者患有局部晚期或轉移性ER+/HER2⁻乳癌。在此等一些實施例中，患者對其第一次激素治療，同時對非類固醇芳香酶抑制劑(AI)、氟維司群、AI與CDK4/6

抑制劑組合或氟維司群與CDK4/6抑制劑組合已有進展。

在一些實施例中，患者為圍絕經期。在某些實施例中，患者患有局部晚期或轉移性ER+/HER2⁻乳癌。在此等一些實施例中，患者對其第一次激素治療，同時對非類固醇芳香酶抑制劑(AI)、氟維司群、AI與CDK4/6抑制劑組合或氟維司群與CDK4/6抑制劑組合已有進展。

在一些實施例中，患者為停經後期。在某些實施例中，患者患有局部晚期或轉移性ER+/HER2⁻乳癌。在此等一些實施例中，患者對其第一次激素治療上，同時對非類固醇芳香酶抑制劑(AI)、氟維司群、AI與CDK4/6抑制劑組合或氟維司群與CDK4/6抑制劑組合已有進展。

在另一態樣中，展示一種治療女性原發性乳癌之方法。該方法包含選擇業經診斷出患有雌激素受體陽性(ER⁺)原發性乳癌之患者進行治療，及向所選患者投與有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥。

在各種實施例中，以酒石酸拉索昔芬形式向所選ER⁺原發性乳癌患者投與拉索昔芬。在一些實施例中，拉索昔芬係藉由經口、靜脈內、經皮、經陰道局部或陰道環投藥來投與。在某些實施例中，拉索昔芬係藉由經口投藥來投與。在此等一些實施例中，拉索昔芬以約0.5毫克/天經口至約10毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約0.5毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約1毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約1毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約5毫克/天經口投與。在各種實施例中，拉索昔芬以每天一次、每兩天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每月一次投與。

在各種實施例中，治療ER⁺原發性乳癌之方法進一步包含用至少一種

額外內分泌療法治療患者。在一些實施例中，用額外內分泌療法以初始劑量治療患者。在一些其他實施例中，用額外內分泌療法以高於初始劑量之劑量治療患者。在某些實施例中，額外內分泌療法為用除拉索昔芬以外的選擇性ER調節劑(SERM)治療。在某些實施例中，額外內分泌療法為用選擇性ER降解劑(SERD)治療。在某些實施例中，額外內分泌療法為用芳香酶抑制劑治療。

在各種實施例中，該方法進一步包含向ER⁺原發性乳癌患者投與有效量之週期素依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑。在某些實施例中，CDK4/6抑制劑為帕泊昔布、阿貝馬昔布或瑞博昔布。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)抑制劑。在某些實施例中，mTOR抑制劑為依維莫司。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑或熱休克蛋白90 (HSP90)抑制劑。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之人類表皮生長因子受體2 (HER2)抑制劑。在某些實施例中，HER2抑制劑為曲妥珠單抗(Herceptin[®])或阿多曲妥珠單抗恩他新(Kadcyla[®])。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑。在此等一些實施例中，HDAC抑制劑為伏立諾他(Zolinza[®])、羅米地辛(Istodax[®])、西達本胺(Epidaza[®])、帕比司他(Farydak[®])、貝林司他(Beleodaq[®]，PXD101)、丙戊酸(Depakote[®]、Depakene[®]、Stavzor[®])、莫塞諾他(MGCD0103)、阿貝司他(PCI-24781)、恩替諾特(MS-275)、普拉諾他(SB939)、雷米諾他(4SC-201)、吉韋諾他(ITF2357)、奎西諾他(JNJ-26481585)、凱韋特林、CUDC-101、AR-42、特菲諾他(CHR-2835)、CHR-3996、4SC202、

CG200745、羅西諾他(ACY-1215)或蘿蔔硫素。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之檢查點抑制劑。在此等一些實施例中，檢查點抑制劑為對計畫性細胞死亡蛋白質1 (PD-1)、計畫性死亡配位體1 (PD-L1)或細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白質4 (CTLA-4)具有特異性之抗體。在某些實施例中，PD-1抗體為派姆單抗(Keytruda[®])或納武單抗(Opdivo[®])。在某些實施例中，CTLA-4抗體為伊派利單抗(Yervoy[®])。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之癌症疫苗。

在某些實施例中，患者為停經前期。在某些實施例中，患者為圍絕經期。在某些實施例中，患者為停經後期。

在另一態樣中，展示一種用於雌激素受體陽性(ER+)乳癌之佐劑療法之方法。該方法包含向已接受對ER+乳癌初步治療之患者投與與芳香酶抑制劑組合的有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥。

在一些實施例中，在芳香酶抑制劑之投與期間連續投與拉索昔芬。在一些實施例中，在芳香酶抑制劑之投與期間循環地投與拉索昔芬。在某些實施例中，拉索昔芬之給藥方案不同於芳香酶抑制劑之給藥方案。

在各種實施例中，當佐劑療法與芳香酶抑制劑組合時，拉索昔芬以酒石酸拉索昔芬形式投與。在一些實施例中，芳香酶抑制劑為依西美坦(Aromasin[®])、來曲唑(Femara[®])或阿那曲唑(Arimidex[®])。在一些實施例中，拉索昔芬係藉由經口、靜脈內、經皮、經陰道局部或陰道環投藥來投與。在某些實施例中，拉索昔芬係藉由經口投藥來投與。在此等一些實施例中，拉索昔芬以約0.5毫克/天經口至約10毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約0.5毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約1毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。在某些實施例

中，拉索昔芬以約1毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約5毫克/天經口投與。在各種實施例中，拉索昔芬以每天一次、每兩天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每月一次投與。

在各種實施例中，用於雌激素受體陽性(ER+)乳癌之佐劑療法的方法進一步包含用至少一種額外內分泌療法治療患者。在某些實施例中，額外內分泌療法為用選擇性ER降解劑(SERD)治療。

在各種實施例中，用於雌激素受體陽性(ER+)乳癌之佐劑療法之方法進一步包含向患者投與有效量之週期素依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑。在某些實施例中，CDK4/6抑制劑為帕泊昔布、阿貝馬昔布或瑞博昔布。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)抑制劑。在某些實施例中，mTOR抑制劑為依維莫司。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑或熱休克蛋白90 (HSP90)抑制劑。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之人類表皮生長因子受體2 (HER2)抑制劑。在某些實施例中，該HER2抑制劑為曲妥珠單抗(Herceptin[®])或阿多曲妥珠單抗恩他新(Kadcyla[®])。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑。在此等一些實施例中，該HDAC抑制劑為伏立諾他(Zolinza[®])、羅米地辛(Istodax[®])、西達本胺(Epidaza[®])、帕比司他(Farydak[®])、貝林司他(Beleodaq[®]，PXD101)、丙戊酸(Depakote[®]、Depakene[®]、Stavzor[®])、莫塞諾他(MGCD0103)、阿貝司他(PCI-24781)、恩替諾特(MS-275)、普拉諾他(SB939)、雷米諾他(4SC-201)、吉韋諾他(ITF2357)、奎西諾他(JNJ-26481585)、凱韋特林、

CUDC-101、AR-42、特菲諾他(CHR-2835)、CHR-3996、4SC202、CG200745、羅西諾他(ACY-1215)或蘿蔔硫素。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之檢查點抑制劑。在此等一些實施例中，檢查點抑制劑為對計畫性細胞死亡蛋白質1 (PD-1)、計畫性死亡配位體1 (PD-L1)或細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白質4 (CTLA-4)具有特異性之抗體。在某些實施例中，該PD-1抗體為派姆單抗(Keytruda[®])或納武單抗(Opdivo[®])。在某些實施例中，該CTLA-4抗體為伊派利單抗(Yervoy[®])。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之癌症疫苗。

在一些實施例中，拉索昔芬以足以改善骨質之量及時程投與。在一些實施例中，拉索昔芬以足以改善VVA症狀之量及時程投與。

在某些實施例中，患者為停經前期。在某些實施例中，患者為圍絕經期。在某些實施例中，患者為停經後期。

在另一態樣中，展示一種治療除女性乳癌以外之癌症的方法。該方法包含選擇已被診斷患有除乳癌以外的雌激素受體陽性(ER⁺)癌症且在該雌激素受體1 (ESR1)基因內具有至少一個功能獲得性突變之患者進行治療，及向所選患者投與有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥。在一些實施例中，患者已被診斷患有ER⁺卵巢癌。在一些其他實施例中，患者已被診斷患有ER⁺肺癌。

在各種實施例中，以酒石酸拉索昔芬形式向患有除乳癌以外之ER⁺癌症之所選患者投與拉索昔芬。在一些實施例中，拉索昔芬係藉由經口、靜脈內、經皮、經陰道局部或陰道環投藥來投與。在某些實施例中，拉索昔芬係藉由經口投藥來投與。在此等一些實施例中，拉索昔芬以約0.5毫克/天經口至約10毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約0.5毫克/

天經口至約5毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約1毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約1毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約5毫克/天經口投與。在各種實施例中，拉索昔芬以每天一次、每兩天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每月一次投與。

在各種實施例中，治療除乳癌以外之 ER^+ 癌症之方法進一步包含用至少一種額外內分泌療法治療患者。在一些實施例中，用額外內分泌療法以初始劑量治療患者。在一些其他實施例中，用額外內分泌療法以高於初始劑量之劑量治療患者。在某些實施例中，額外內分泌療法為用除拉索昔芬以外的選擇性 ER 調節劑($SERM$)治療。在某些實施例中，額外內分泌療法為用選擇性 ER 降解劑($SERD$)治療。在某些實施例中，額外內分泌療法為用芳香酶抑制劑治療。

在各種實施例中，該方法進一步包含向患有除乳癌以外之 ER^+ 癌症的患者投與有效量之週期素依賴型激酶4/6 ($CDK4/6$)抑制劑。在某些實施例中， $CDK4/6$ 抑制劑為帕泊昔布、阿貝馬昔布或瑞博昔布。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之哺乳動物雷帕黴素靶蛋白($mTOR$)抑制劑。在某些實施例中， $mTOR$ 抑制劑為依維莫司。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之磷酸肌醇3-激酶($PI3K$)抑制劑或熱休克蛋白90 ($HSP90$)抑制劑。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之人類表皮生長因子受體2 ($HER2$)抑制劑。在某些實施例中， $HER2$ 抑制劑為曲妥珠單抗($Herceptin^{\circledR}$)或阿多曲妥珠單抗恩他新($Kadcyla^{\circledR}$)。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量

之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑。在此等一些實施例中，HDAC抑制劑為伏立諾他(Zolinza[®])、羅米地辛(Istodax[®])、西達本胺(Epidaza[®])、帕比司他(Farydak[®])、貝林司他(Beleodaq[®]，PXD101)、丙戊酸(Depakote[®]、Depakene[®]、Stavzor[®])、莫塞諾他(MGCD0103)、阿貝司他(PCI-24781)、恩替諾特(MS-275)、普拉諾他(SB939)、雷米諾他(4SC-201)、吉韋諾他(ITF2357)、奎西諾他(JNJ-26481585)、凱韋特林、CUDC-101、AR-42、特菲諾他(CHR-2835)、CHR-3996、4SC202、CG200745、羅西諾他(ACY-1215)或蘿蔔硫素。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之檢查點抑制劑。在此等一些實施例中，檢查點抑制劑為對計畫性細胞死亡蛋白質1 (PD-1)、計畫性死亡配位體1 (PD-L1)或細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白質4 (CTLA-4)具有特異性之抗體。在某些實施例中，PD-1抗體為派姆單抗(Keytruda[®])或納武單抗(Opdivo[®])。在某些實施例中，CTLA-4抗體為伊派利單抗(Yervoy[®])。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之癌症疫苗。

在某些實施例中，患者為停經前期。在某些實施例中，患者為圍絕經期。在某些實施例中，患者為停經後期。

在另一態樣中，展示一種治療患有乳癌之女性患者之方法，該女性患者處於在雌激素受體1 (ESR1)基因之配位體結合域(LBD)內具有產生功能獲得性錯義突變之風險。該方法包含向該女性患者投與有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥。

在另一態樣中，展示一種治療患有乳癌之女性患者之方法，該女性患者處於產生對內分泌療法具有抗性之風險。該內分泌療法視情況為以下各者：(i)選擇性ER調節劑(SERM)療法，(ii)選擇性ER降解劑(SERD)療

法，(iii)芳香酶抑制劑(AI)療法或(iv) (i)、(ii)及/或(iii)之任何組合。該方法包含向該女性患者投與有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥。

在一些實施例中，患者患有原發性乳癌。在此等一些實施例中，原發性乳癌為局部晚期。

在各種實施例中，患者已經用內分泌療法治療，其中該內分泌療法視情況為以下各者：(i)選擇性ER調節劑(SERM)療法，(ii)選擇性ER降解劑(SERD)療法，(iii)芳香酶抑制劑(AI)療法或(iv) (i)、(ii)及/或(iii)之任何組合。

在另一態樣中，展示一種治療患有雌激素受體陽性(ER+)原發性乳癌之女性患者之方法。該方法包含向女性患者投與有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥。

在一些實施例中，患者處於產生對內分泌療法具有抗性之風險，其中該內分泌療法視情況為以下各者：(i)選擇性ER調節劑(SERM)療法，(ii)選擇性ER降解劑(SERD)療法，(iii)芳香酶抑制劑(AI)療法或(iv) (i)、(ii)及/或(iii)之任何組合。

在某些實施例中，原發性乳癌為局部晚期。

在一些實施例中，患者已經用內分泌療法治療，其中該內分泌療法視情況為以下各者：(i)選擇性ER調節劑(SERM)療法，(ii)選擇性ER降解劑(SERD)療法，(iii)芳香酶抑制劑(AI)療法或(iv) (i)、(ii)及/或(iii)之任何組合。

在另一態樣中，展示一種治療患有雌激素受體陽性(ER+)局部晚期或轉移性乳癌之女性患者之方法。該方法包含向女性患者投與有效量之拉索

昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥。

在各種實施例中，所選患者已預先用一或多種治療線之內分泌療法治療。在某些實施例中，患者已預先用複數種治療線之內分泌療法治療。

在一些實施例中，預先用來治療患者的內分泌療法為選擇性ER調節劑(SERM)。在某些實施例中，SERM為他莫昔芬、雷洛昔芬、巴多昔芬、托瑞米芬或奧培米芬。

在一些實施例中，預先用來治療患者的內分泌療法為選擇性ER降解劑(SERD)。在某些實施例中，SERD為氟維司群、RAD1901、ARN-810 (GDC-0810)或AZD9496。

在一些實施例中，預先用來治療患者的內分泌療法為芳香酶抑制劑。在某些實施例中，芳香酶抑制劑為依西美坦(Aromasin[®])、來曲唑(Femara[®])或阿那曲唑(Arimidex[®])。

在一些實施例中，患者在內分泌療法之後具有疾病進展。在一些實施例中，患者對內分泌療法具有抗性。

在各種實施例中，患者之癌症在雌激素受體1 (ESR1)基因之配位體結合域(LBD)內具有至少一個功能獲得性錯義突變。在一些實施例中，患者已預先經判定為在雌激素受體1 (ESR1)基因之配位體結合域(LBD)內具有至少一個功能獲得性錯義突變。在某些實施例中，該方法進一步包含以下之早前步驟：判定患者在雌激素受體1 (ESR1)基因之配位體結合域(LBD)內具有至少一個功能獲得性錯義突變。

在一些實施例中，功能獲得性錯義突變中之至少一者係在以下胺基酸中之任一者中：D538、Y537、L536、P535、V534、S463、V392或E380。

在某些實施例中，至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸D538中。在一些較佳實施例中，突變為D538G。

在某些實施例中，至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸Y537中。在一些實施例中，突變為Y537S、Y537N、Y537C或Y537Q。在一些較佳實施例中，突變為Y537C。

在某些實施例中，至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸L536中。在一些實施例中，突變為L536R或L536Q。

在某些實施例中，至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸P535中。在一些實施例中，突變為P535H。

在某些實施例中，至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸V534中。在一些實施例中，突變為V534E。

在某些實施例中，至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸S463中。在一些實施例中，突變為S463P。

在某些實施例中，至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸V392中。在一些實施例中，突變為V392I。

在某些實施例中，至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸E380中。在一些實施例中，突變為E380Q。

在各種實施例中，以酒石酸拉索昔芬形式向所選ER⁺局部晚期或轉移性乳癌患者投與拉索昔芬。在各種實施例中，拉索昔芬係藉由經口、靜脈內、經皮、經陰道局部或陰道環投藥來投與。在某些實施例中，拉索昔芬係藉由經口投藥來投與。在此等一些實施例中，拉索昔芬以約0.5毫克/天經口(p.o.)至約10毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約0.5毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約1毫

克/天經口至約5毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約1毫克/天經口投與。在某些實施例中，拉索昔芬以約5毫克/天經口投與。在各種實施例中，拉索昔芬以每天一次、每兩天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每月一次投與。

在某些實施例中，該方法進一步包含用至少一種額外內分泌療法治療患者。在一些實施例中，用額外內分泌療法以初始劑量治療患者。在一些其他實施例中，用額外內分泌療法以高於初始劑量之劑量治療患者。在某些實施例中，額外內分泌療法為用除拉索昔芬以外的選擇性ER調節劑(SERM)治療。在某些實施例中，額外內分泌療法為用選擇性ER降解劑(SERD)治療。在某些實施例中，額外內分泌療法為用芳香酶抑制劑治療。

在各種實施例中，該方法進一步包含向ER⁺局部晚期或轉移性乳癌患者投與有效量之週期素依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑。在某些實施例中，CDK4/6抑制劑為帕泊昔布、阿貝馬昔布或瑞博昔布。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)抑制劑。在某些實施例中，mTOR抑制劑為依維莫司。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑或熱休克蛋白90 (HSP90)抑制劑。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之人類表皮生長因子受體2 (HER2)抑制劑。在某些實施例中，HER2抑制劑為曲妥珠單抗(Herceptin[®])或阿多曲妥珠單抗恩他新(Kadcyla[®])。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑。在此等一些實施例中，HDAC抑制

劑為伏立諾他(Zolinza[®])、羅米地辛(Istodax[®])、西達本胺(Epidaza[®])、帕比司他(Farydak[®])、貝林司他(Beleodaq[®]，PXD101)、丙戊酸(Depakote[®]、Depakene[®]、Stavzor[®])、莫塞諾他(MGCD0103)、阿貝司他(PCI-24781)、恩替諾特(MS-275)、普拉諾他(SB939)、雷米諾他(4SC-201)、吉韋諾他(ITF2357)、奎西諾他(JNJ-26481585)、凱韋特林、CUDC-101、AR-42、特菲諾他(CHR-2835)、CHR-3996、4SC202、CG200745、羅西諾他(ACY-1215)或蘿蔔硫素。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之檢查點抑制劑。在此等一些實施例中，檢查點抑制劑為對計畫性細胞死亡蛋白質1 (PD-1)、計畫性死亡配位體1 (PD-L1)或細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白質4 (CTLA-4)具有特異性之抗體。在某些實施例中，PD-1抗體為派姆單抗(Keytruda[®])或納武單抗(Opdivo[®])。在某些實施例中，CTLA-4抗體為伊派利單抗(Yervoy[®])。在一些實施例中，該方法進一步包含向患者投與有效量之癌症疫苗。

在一些實施例中，患者為停經前期。在某些實施例中，患者患有局部晚期或轉移性ER+/HER2⁻乳癌。在此等一些實施例中，患者對其第一次激素治療，同時對非類固醇芳香酶抑制劑(AI)、氟維司群、AI與CDK4/6抑制劑組合或氟維司群與CDK4/6抑制劑組合已有進展。

在一些實施例中，患者為圍絕經期。在某些實施例中，患者患有局部晚期或轉移性ER+/HER2⁻乳癌。在此等一些實施例中，患者對其第一次激素治療，同時對非類固醇芳香酶抑制劑(AI)、氟維司群、AI與CDK4/6抑制劑組合或氟維司群與CDK4/6抑制劑組合已有進展。

在一些實施例中，患者為停經後期。在某些實施例中，患者患有局部晚期或轉移性ER+/HER2⁻乳癌。在此等一些實施例中，患者對其第一次

激素治療，同時對非類固醇芳香酶抑制劑(AI)、氟維司群、AI與CDK4/6抑制劑組合或氟維司群與CDK4/6抑制劑組合已有進展。

【圖式簡單說明】

就以下描述及隨附圖式將更好地理解本發明之此等及其他特徵、態樣及優勢，其中：

圖1A及圖1B展示拉索昔芬對Caov2卵巢癌細胞中之ESR1配位體結合域(「LBD」)突變之效果，其中圖1A顯示突變受體為組成性激活且不回應於17- β 雌二醇(「E2」)，且圖1B顯示拉索昔芬以劑量反應方式抑制突變受體活性。

圖2A及圖2B展示拉索昔芬對SKBR3乳腺癌細胞中之ESR1 LBD突變之效果，其中圖2A顯示突變受體為組成性激活且不回應於17- β 雌二醇(E2)，且圖2B顯示拉索昔芬以劑量反應方式抑制突變受體活性。

圖3A及圖3B展示拉索昔芬對經穩定轉染之MCF7乳癌細胞中之ESR1 LBD突變之效果，其中圖3A顯示拉索昔芬隨劑量滴定增加而抑制Y537S突變受體活性，且圖3B顯示拉索昔芬隨劑量滴定增加而抑制D538G突變受體活性。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2017年5月5日申請之美國臨時申請案第62/502,299號；2017年2月10日申請之美國臨時申請案第62/457,759號；及2016年10月11日申請之美國臨時申請案第62/406,859號之權益，該等申請案中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

序列表

本申請案含有序列表，該序列表已經由EFS-Web提交且以全文引用之方式併入本文中。該 ASCII 複本於 2017 年 10 月 9 日創建，命名為 33498PCT_CRF_sequencelisting.txt 且大小為 2,119 位元組。

內分泌療法通常用於 ER⁺ 乳癌之治療及預防。不同類型之內分泌療法包括選擇性 ER 調節劑 (SERM)，諸如他莫昔芬；選擇性 ER 降解劑 (SERD)，諸如氟維司群；及芳香酶抑制劑 (AI)。儘管內分泌療法已導致關於患有 ER⁺ 乳癌之女性的結果明顯改善，但該內分泌療法之有效性受固有性及獲得性內分泌阻抗性限制。關於內分泌阻抗性之機制的近期研究已表明在一些情況下雌激素受體 1 (*ESR1*) 基因突變導致 ER α 蛋白質朝向組成性激活狀態之構形變化且引起對他莫昔芬、氟維司群及雌激素缺乏具有相對抗性之配位體非依賴活性。參見 Jeselsohn 等人, *Clinical Cancer Research* 20(7): 1757-1767 (2014)。

拉索昔芬為非類固醇選擇性 ER 調節劑 (SERM)。其對雌激素受體具有高結合親和力且充當組織選擇性的雌激素促效劑或拮抗劑。在雙盲、安慰劑對照、隨機停經後期評估及風險減少的拉索昔芬 (PEARL) 試驗中，發現拉索昔芬降低了骨質疏鬆症之風險。參見 Cummings 等人, *The New England Journal of Medicine* 326(8): 686-696 (2010)。在 PEARL 試驗中，亦發現拉索昔芬降低了患有骨質疏鬆症之絕經後期的女性中之乳癌風險。參見 LaCroix 等人, *Journal of the National Cancer Institute* 102(22): 1706-1715 (2010)。然而，尚未預先判定拉索昔芬作為用於乳癌之治療之效果及其對患有內分泌阻抗性癌症患者之效果。

使用在 *ESR1* 基因中具有經工程改造之突變的細胞株，新近製備的可能治療 ER⁺ 局部晚期或轉移性乳癌、ER⁺ 原發性乳癌及包含具有 *ESR1* 突變

之癌症的其他ER⁺癌症之方法，使用拉索昔芬(其之有效性不受內分泌阻抗性排除)，吾等發現拉索昔芬在臨床上可達成的濃度下以劑量反應方式抑制突變受體活性。

1.1. 治療方法

因此，在第一態樣中，本文中揭示治療女性癌症之方法，該等方法包含選擇出業經診斷出患有雌激素受體陽性(ER⁺)癌症之患者進行治療。所選患者用有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥治療。

1.1.1. 患有ER⁺癌症之患者

在各種實施例中，藉由對患者癌症的樣本執行免疫組織化學法(immunohistochemistry；IHC)而診斷出該患者患有ER⁺癌症。在一些實施例中，患者業經診斷出患有局部晚期或轉移性ER⁺乳癌。在一些實施例中，患者業經診斷出患有ER⁺原發性乳癌。在一些實施例中，患者業經診斷出患有除乳癌以外之ER⁺癌症。在此等一些實施例中，患者業經診斷出患有ER⁺卵巢癌。在此等一些實施例中，患者業經診斷出患有ER⁺肺癌。

在一些實施例中，患者之癌症細胞已在雌激素受體1 (ESR1)基因之配位體結合域(LBD)內產生功能獲得性錯義突變。

在一些實施例中，患者處於對內分泌療法產生具有耐藥性之風險。在特定實施例中，患者處於因雌激素受體之表現增加而產生對內分泌療法具有耐藥性之風險。在特定實施例中，患者處於因雌激素受體之共活化因子之表現增加而產生對內分泌療法具有耐藥性之風險。在特定實施例中，患者處於因雌激素受體及其共活化因子之磷酸化水準及活性增加而產生對內分泌療法具有耐藥性之風險。在特定實施例中，患者處於腫瘤微環境之變化及其他宿主相關因素而產生對內分泌療法具有耐藥性之風險。在一些

較佳實施例中，患者處於因雌激素受體1 (ESR1)基因中之突變而產生對內分泌療法具有耐藥性之風險。

在此等一些實施例中，患者處於產生耐藥性之風險的內分泌療法為以下各者：(i)選擇性ER調節劑(SERM)療法，(ii)選擇性ER降解劑(SERD)療法，(iii)芳香酶抑制劑療法(AI)或(iv) (i)、(ii)及/或(iii)之任何組合。

1.1.2. 用內分泌療法預先治療

在各種實施例中，ER⁺癌症患者已預先用一或多種治療線之內分泌療法治療。在某些實施例中，患者已預先用一種治療線之內分泌療法治療。在某些其他實施例中，患者已預先用複數種治療線之內分泌療法治療。在一些實施例中，患者已預先用兩種治療線之內分泌療法治療。在一些實施例中，患者已預先用三種治療線之內分泌療法治療。在一些實施例中，患者已預先用四種或更多種治療線之內分泌療法治療。

在一些實施例中，預先用來治療患者的內分泌療法為選擇性ER調節劑(SERM)。在一些實施例中，選擇性ER調節劑選自他莫昔芬、雷洛昔芬、巴多昔芬、托瑞米芬及奧培米芬。在某些實施例中，選擇性ER調節劑為他莫昔芬。

在一些實施例中，預先用來治療患者的內分泌療法為選擇性ER降解劑(SERD)。在各種實施例中，選擇性ER降解劑結合至雌激素受體且導致該受體之蛋白酶體降解。在一些實施例中，選擇性ER降解劑選自氟維司群、RAD1901、ARN-810 (GDC-0810)及AZD9496。在某些實施例中，選擇性ER降解劑為氟維司群。

在一些實施例中，預先用來治療患者的內分泌療法為芳香酶抑制劑(AI)。在各種實施例中，芳香酶抑制劑阻斷雌激素之產生。在一些實施例

中，芳香酶抑制劑選自依西美坦(Aromasin[®])、來曲唑(Femara[®])及阿那曲唑(Arimidex[®])。

在一些實施例中，預先用來治療患者的內分泌療法為卵巢抑制。在某些實施例中，卵巢抑制藉由卵巢切除來達成。在某些實施例中，卵巢抑制藉由投與GnRH拮抗劑來達成。

在某些實施例中，患者癌症已在先前的內分泌療法治療之後復發或有進展。在一些實施例中，患者癌症已在他莫昔芬治療之後復發或有進展。在一些實施例中，患者癌症已在氟維司群治療之後復發或有進展。在一些實施例中，患者癌症已在芳香酶抑制劑治療之後復發或有進展。在此等一些實施例中，患者癌症已在多種治療線之內分泌療法治療之後復發或有進展。

在一些實施例中，ER⁺癌症患者尚未預先用內分泌療法治療。

在某些實施例中，患者對除拉索昔芬以外之內分泌療法具有抗性。在一些實施例中，患者具有固有性內分泌阻抗性。在一些實施例中，患者具有後天性內分泌阻抗性。在特定實施例中，患者由於雌激素受體之表現增加而對內分泌療法具有抗性。在特定實施例中，患者由於雌激素受體之共活化因子之表現增加而對內分泌療法具有抗性。在特定實施例中，患者由於雌激素受體及其共活化因子之磷酸化水準及活性增加而對內分泌療法具有抗性。在特定實施例中，患者由於腫瘤微環境之變化及其他宿主相關因素而對內分泌療法具有抗性。在一些較佳實施例中，患者由於雌激素受體1 (ESR1)基因中之基因突變而對內分泌療法具有抗性。

在各種實施例中，患者對臨床劑量之除拉索昔芬以外的一或多種SERM具有抗性。在此等一些實施例中，患者對臨床劑量之他莫昔芬具有

抗性。在各種實施例中，患者對臨床劑量之一或多種SERD具有抗性。在此等一些實施例中，患者對臨床劑量之氟維司群具有抗性。在各種實施例中，患者對臨床劑量之一或多種芳香酶抑制劑具有抗性。在各種實施例中，患者對高於臨床劑量之除拉索昔芬以外的一或多種SERM具有抗性。在此等一些實施例中，患者對高於臨床劑量之他莫昔芬具有抗性。在各種實施例中，患者對高於臨床劑量之一或多種SERD具有抗性。在此等一些實施例中，患者對高於臨床劑量之氟維司群具有抗性。在各種實施例中，患者對高於臨床劑量之一或多種芳香酶抑制劑具有抗性。

在某些實施例中，ER⁺癌症患者尚未顯示具有內分泌阻抗性。在此等一些實施例中，由於偵測方法之侷限性而尚未顯示患者具有內分泌阻抗性。

在一些實施例中，拉索昔芬係在癌症治療完成之後投與至ER⁺癌症患者。在此等一些實施例中，向患者投與拉索昔芬以治療隱性微轉移。

1.1.3. 停經狀態

在一些實施例中，ER⁺癌症患者為停經前期。在特定實施例中，患者為停經前期且患有局部晚期或轉移性ER⁺癌症。在特定實施例中，患者為停經前期且患有局部晚期或轉移性ER⁺乳癌。

在某些實施例中，ER⁺癌症患者為圍絕經期。在特定實施例中，患者為圍絕經期且患有局部晚期或轉移性ER⁺癌症。在特定實施例中，患者為圍絕經期且患有局部晚期或轉移性ER⁺乳癌。

在典型實施例中，ER⁺癌症患者為停經後期。在特定實施例中，患者為停經後期且患有局部晚期或轉移性ER⁺癌症。在特定實施例中，患者為停經後期且患有局部晚期或轉移性ER⁺乳癌。

在某些實施例中，向患有局部晚期或轉移性ER⁺/HER2⁻乳癌之停經前期的女性投與拉索昔芬。在某些實施例中，向患有局部晚期或轉移性ER⁺/HER2⁻乳癌之停經前期的女性投與拉索昔芬，該女性同時對用非類固醇芳香酶抑制劑(AI)、氟維司群、AI與CDK4/6抑制劑組合或氟維司群與CDK4/6抑制劑組合對其進行第一次激素治療時已有進展。

在某些實施例中，向患有局部晚期或轉移性ER⁺/HER2⁻乳癌之圍絕經期的女性投與拉索昔芬。在某些實施例中，向患有局部晚期或轉移性ER⁺/HER2⁻乳癌之圍絕經期的女性投與拉索昔芬，該女性同時對用非類固醇芳香酶抑制劑(AI)、氟維司群、AI與CDK4/6抑制劑組合或氟維司群與CDK4/6抑制劑組合對其進行第一次激素治療時已有進展。

在某些實施例中，向患有局部晚期或轉移性ER⁺/HER2⁻乳癌之停經後期的女性投與拉索昔芬。在某些實施例中，向患有局部晚期或轉移性ER⁺/HER2⁻乳癌之停經後期的女性投與拉索昔芬，該女性同時對非類固醇芳香酶抑制劑(AI)、氟維司群、AI與CDK4/6抑制劑組合或氟維司群與CDK4/6抑制劑組合進行其第一次激素治療時已有進展。

1.1.4. ESR1基因中之突變

在各種實施例中，患者患有ER⁺癌症，該等癌症細胞在編碼雌激素受體 α (ER α)蛋白質的雌激素受體1 (ESR1)基因中具有至少一個突變。在一些實施例中，突變引起雌激素受體之配位體非依賴活性。在一些實施例中，突變引起雌激素受體之經配位體刺激活性增強。在一些實施例中，突變引起對內分泌療法之耐藥性。在一些實施例中，突變促進腫瘤生長。在一些實施例中，突變增強癌症之轉移活性。在一些較佳實施例中，突變增強ER⁺轉移性乳癌之轉移活性。

在一些實施例中，突變由罕見且不可偵測之預先存在的選殖引起。在一些實施例中，突變係在內分泌療法治療之過程期間重新獲得。在一些較佳實施例中，突變係在內分泌療法治療乳癌之過程期間重新獲得。在一些實施例中，突變係在多種治療線之內分泌療法治療之後重新獲得。在一些實施例中，突變係在對轉移性乳癌之多種治療線之內分泌療法治療之後重新獲得。在各種實施例中，突變選殖在連續治療線之內分泌療法之過程中擴展變為更具優勢的選殖。

在一些實施例中，**ESR1**基因中之突變為錯義點突變。在一些實施例中，**ESR1**基因中之突變為截斷突變。在一些實施例中，**ESR1**基因中之突變為基因擴增。在一些實施例中，**ESR1**基因中之突變為基因組重組。

在一些較佳實施例中，患者患有在**ESR1**基因之配位體結合域(**LBD**)內具有至少一個功能獲得性錯義突變的**ER⁺**癌症。在各種實施例中，突變中之至少一者係在選自以下之胺基酸中：**D538**、**Y537**、**L536**、**P535**、**V534**、**S463**、**V392**及**E380**。(胺基酸係根據具有NCBI寄存編號NP_000116.2之**ESR1**蛋白質來編號。)

在特定實施例中，突變增加**ER α** 蛋白質之螺旋線12之促效劑構形之穩定性。在此等一些實施例中，突變增加雌激素受體與其共活化因子之結合。在此等一些實施例中，突變引起雌激素受體之激素非依賴活性。在此等一些實施例中，突變引起對他莫昔芬、氟維司群及/或芳香酶抑制劑之耐藥性。

在某些實施例中，突變係在胺基酸**D538**中。在某些較佳實施例中，突變為**D538G**。

在某些實施例中，突變係在胺基酸**Y537**中。在此等一些實施例中，

突變為Y537S、Y537N、Y537C或Y537Q。在某些較佳實施例中，突變為Y537C。

在一些實施例中，突變係在胺基酸L536中。在某些實施例中，突變為L536R或L536Q。

在一些實施例中，突變係在胺基酸P535中。在某些實施例中，突變為P535H。

在一些實施例中，突變係在胺基酸V534中。在某些實施例中，突變為V534E。

在一些實施例中，突變係在胺基酸S463中。在某些實施例中，突變為S463P。

在一些實施例中，突變係在胺基酸V392中。在某些實施例中，突變為V392I。

在一些實施例中，突變係在胺基酸E380中。在某些實施例中，突變為E380Q。

1.1.4.1. ESR1基因突變之偵測

在各種實施例中，患者先前已經判定在ESR1基因中具有至少一個突變。本文中所描述之方法之一些實施例進一步包括偵測ESR1基因中之突變的步驟。

在一些實施例中，將大規模平行的下一代定序分析(massively parallel next generation sequencing；NGS)用於偵測癌症患者中之雌激素受體突變。在某些實施例中，全部基因組經定序。在某些實施例中，癌症相關基因之所選基因組經定序。在某些實施例中，給定基因組內之所有編碼外顯子經定序。在某些實施例中，給定基因組內之已知的「熱點」區域

經定序。然而，當前下一代定序分析技術之固有誤差率高達1%，其限制偵測之靈敏度及特異性。在一些實施例中，靶向定序分析用於偵測ESR1突變之存在情況。儘管靶向定序分析允許更深之定序分析，但其目前亦受1%誤差率之限制。在一些實施例中，使用減少定序分析誤差率之方法。在一特定實施例中，使用安全定序分析系統(Safe-SeqS)，其標記各模板分子以允許對罕見變異體之可靠鑑別。參見Kinde等人, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108(23): 9530-9535 (2011)。在特定實施例中，使用超敏雙重定序分析，其獨立地標記DNA雙螺旋體之兩股中之每一者且對其進行定序。參見Schmitt等人, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109(36): 14508-14513 (2012)。在一些實施例中，使用數位微滴式PCR，其使DNA以數千至數百萬微滴之形式乳化以囊封經設計成具有突變特異性引子的單個DNA分子。參見Vogelstein及Kinzler, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96(16): 2322-2326 (1999) 及 Huggett 等人, *Clinical Chemistry* 61(1): 79-88 (2014)。

在一些實施例中，ESR1突變之偵測發生在初次診斷時。在一些實施例中，突變之偵測發生在疾病進展、復發或再發時。在一些實施例中，突變之偵測發生在疾病進展時。在一些實施例中，突變之偵測發生在疾病穩定時。

在一些實施例中，獲得用於突變之偵測的一或多種組織標本。在某些實施例中，組織標本為腫瘤活檢體。在某些實施例中，組織標本為轉移活檢體。在一些其他實施例中，獲得用於突變之偵測的液體活檢體。在某些實施例中，液體活檢體為循環腫瘤細胞(CTC)。在某些其他實施例中，

液體活檢體為來自血液樣本之不含細胞之DNA。

在特定實施例中，ESR1突變藉由循環腫瘤DNA (ctDNA)分析來監測。在一些實施例中，在整個治療過程期間執行ctDNA分析。在此等一些實施例中，自患者血液樣本中提取ctDNA。在某些實施例中，藉由ESR1突變之數位PCR分析來評估ctDNA。

1.1.5. 雌二醇水準

在各種實施例中，基於血清雌二醇水準進一步選擇基於ESR1基因突變之存在選擇來進行治療的患者。

在某些實施例中，具有ESR1基因突變之ER⁺癌症患者之血清雌二醇水準為至少0.20 ng/dL，諸如至少0.25 ng/dL、至少0.30 ng/dL、至少0.35 ng/dL、至少0.40 ng/dL、至少0.45 ng/dL、至少0.50 ng/dL、至少0.55 ng/dL、至少0.60 ng/dL、至少0.65 ng/dL、至少0.70 ng/dL、至少0.75 ng/dL、至少0.80 ng/dL、至少0.85 ng/dL、至少0.90 ng/dL、至少0.95 ng/dL或至少1.0 ng/dL。

在某些實施例中，具有ESR1基因突變之患者之血清雌二醇水準為約0.20 ng/dL至約1.0 ng/dL，諸如約0.20 ng/dL至約0.25 ng/dL、約0.25 ng/dL至約0.30 ng/dL、約0.30 ng/dL至約0.35 ng/dL、約0.35 ng/dL至約0.40 ng/dL、約0.40 ng/dL至約0.45 ng/dL、約0.45 ng/dL至約0.50 ng/dL、約0.50 ng/dL至約0.55 ng/dL、約0.55 ng/dL至約0.60 ng/dL、約0.60 ng/dL至約0.65 ng/dL、約0.65 ng/dL至約0.70 ng/dL、約0.70 ng/dL至約0.75 ng/dL、約0.75 ng/dL至約0.80 ng/dL、約0.80 ng/dL至約0.85 ng/dL、約0.85 ng/dL至約0.90 ng/dL、約0.90 ng/dL至約0.95 ng/dL、約0.95 ng/dL至約1.0 ng/dL。

1.1.6. 佐劑治療

在各種實施例中，以佐劑治療形式向患者投與拉索昔芬。在某些實施例中，僅以佐劑治療形式向患者投與拉索昔芬。在某些其他實施例中，以佐劑治療與其他內分泌療法組合形式向患者投與拉索昔芬。在一些實施例中，拉索昔芬係在原發性治療之後投與至患者。在此等一些實施例中，拉索昔芬係在癌症之手術移除或減積之後投與至患者。

在一些實施例中，以佐劑療法與芳香酶抑制劑(AI)組合形式向患者投與拉索昔芬。在各種實施例中，芳香酶抑制劑為依西美坦(Aromasin[®])、來曲唑(Femara[®])或阿那曲唑(Arimidex[®])。

在各種實施例中，芳香酶抑制劑使患者易患骨相關之毒性作用。在一些實施例中，芳香酶抑制劑使患者易患骨質疏鬆症。在一些實施例中，芳香酶抑制劑使患者易患骨質流失。在一些實施例中，芳香酶抑制劑使患者易患骨骼破裂。在一些實施例中，芳香酶抑制劑使患者易患骨痛。

在各種實施例中，芳香酶抑制劑使患者易患前庭萎縮症(vulvovaginal atrophy；VVA)。

在一些實施例中，在芳香酶抑制劑之投與期間連續投與拉索昔芬。在一些其他實施例中，在芳香酶抑制劑之投與期間循環地投與拉索昔芬。在一些實施例中，拉索昔芬與芳香酶抑制劑一起(同時)投與。在一些其他實施例中，分開(依序)投與拉索昔芬及芳香酶抑制劑。

在某些實施例中，拉索昔芬之給藥方案不同於芳香酶抑制劑之給藥方案。在此等一些實施例中，拉索昔芬之給藥量不同於芳香酶抑制劑之給藥量。在一些實施例中，拉索昔芬之給藥時程不同於芳香酶抑制劑之給藥時程。在一些實施例中，拉索昔芬之投與途徑不同於芳香酶抑制劑之投與

途徑。

在某些實施例中，拉索昔芬之給藥方案與芳香酶抑制劑之給藥方案相同。在一些實施例中，拉索昔芬之給藥量與芳香酶抑制劑之給藥量相同。在一些實施例中，拉索昔芬之給藥時程與芳香酶抑制劑之給藥時程相同。在一些實施例中，拉索昔芬之投與途徑與芳香酶抑制劑之投與途徑相同。

在一些實施例中，拉索昔芬係呈輔助療法併與芳香酶抑制劑組合形式向患者投與持續一年。在一些實施例中，拉索昔芬係呈輔助療法併與芳香酶抑制劑組合形式向患者投與持續兩年。在一些實施例中，拉索昔芬係呈輔助療法併與芳香酶抑制劑組合形式向患者投與持續三年。在一些實施例中，拉索昔芬係呈輔助療法併與芳香酶抑制劑組合形式向患者投與持續四年。在一些實施例中，拉索昔芬係呈輔助療法併與芳香酶抑制劑組合形式向患者投與持續五年。在一些實施例中，拉索昔芬係呈輔助療法併與芳香酶抑制劑組合形式向患者投與持續六年。在一些實施例中，拉索昔芬係呈輔助療法併與芳香酶抑制劑組合形式向患者投與持續七年。在一些實施例中，拉索昔芬係呈輔助療法併與芳香酶抑制劑組合形式向患者投與持續八年。在一些實施例中，拉索昔芬係呈輔助療法併與芳香酶抑制劑組合形式向患者投與持續九年。在一些實施例中，拉索昔芬係呈輔助療法併與芳香酶抑制劑組合形式向患者投與持續十年。在一些其他實施例中，拉索昔芬係呈輔助療法併與芳香酶抑制劑組合形式向患者投與持續超過十年。在某些實施例中，拉索昔芬係呈輔助療法併與芳香酶抑制劑組合形式投與，直至患者之癌症對療法有進展。

在一些實施例中，拉索昔芬係呈輔助療法併與芳香酶抑制劑組合形

式投與以增加乳癌患者之無疾病存活率。在一些實施例中，拉索昔芬係呈輔助療法併與芳香酶抑制劑組合形式投與以降低對側乳癌之發病率。在一些實施例中，拉索昔芬係呈輔助療法併與芳香酶抑制劑組合形式投與以防止癌症之復發或進展。

1.2. 拉索昔芬

在各種實施例中，所選患者用有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥治療。在一些較佳實施例中，以酒石酸拉索昔芬形式向所選患者投與拉索昔芬。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指醫藥學上可接受之無毒之鹽。參見Gould, *International Journal of Pharmaceutics* 33: 201-217 (1986)及Berge等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 66(1): 1-19 (1977)。然而，可使用熟悉此項技術者所熟知的其他鹽。代表性有機或無機酸包括但不限於：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、過氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、杏仁酸、甲磺酸、羥基乙磺酸、苯磺酸、草酸、雙羥萘酸、2-萘磺酸、對甲苯磺酸、環己烷胺基磺酸、水楊酸、醣酸或三氟乙酸。代表性有機或無機鹼包括但不限於：鹼性或陽離子鹽，諸如苯乍生(benzathine)、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、普魯卡因(procaine)、鋁鹽、鈣鹽、鋰鹽、鎂鹽、鉀鹽、鈉鹽及鋅鹽。

實施例亦包括本文中所揭示之化合物之前藥。一般而言，此類前藥將為活體內可容易轉化成所要化合物之化合物的功能衍生物。因此，在本發明之治療方法中，術語「投藥」應涵蓋用特定揭示之化合物或用一種可

未經特定揭示但在投與至個體之後在活體內轉化成指定化合物的化合物對各種所描述之病症的治療。用於選擇及製備適合前藥衍生物之習知程序描述於例如「*Design of Prodrugs*」, *H. Bundgaard, Elsevier, 1985*中。

結晶形式之化合物中之一些可以多晶型物之形式存在且因此意欲包含於本發明中。另外，化合物中之一些可與水或普通有機溶劑形成溶劑合物(亦即，水合物)，且此類溶劑合物意欲由一些實施例涵蓋。

若用於製備如本文中所揭示之化合物之方法產生立體異構體混合物，此等異構體可藉由諸如製備型層析之習知技術分離。可藉由立體特異性合成或藉由分解製備呈外消旋形式或呈單獨的對映異構體或非對映異構體形式之化合物。化合物可例如藉由標準技術分解成其組分對映異構體或非對映異構體，諸如藉由與光學活性鹼形成鹽而形成立體異構體對，隨後分步結晶且再生游離酸。化合物亦可藉由立體異構酯類或醯胺之形成，隨後藉由層析分離且移除對掌性助劑來分解。可替代地，化合物可使用對掌性HPLC管柱來分解。應理解，所有立體異構體、外消旋混合物、非對映異構體、順反式異構體及其對映異構體由一些實施例所涵蓋。

1.3. 醫藥組合物

用於治療雌激素受體陽性(ER⁺)癌症之方法包括投與治療有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥。本發明之拉索昔芬、醫藥學上可接受之鹽、或前藥可調配為醫藥組合物。除拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥以外，組合物進一步包含熟習此項技術者所熟知的醫藥學上可接受之賦形劑、載劑、緩衝劑、穩定劑或其他物質。此類物質應為無毒的且不應干擾活性成分之功效。載劑或其他物質之精密性質可視投與途徑例如經口、靜脈內、經皮、經陰道局部或陰道環而定。

用於經口投與之醫藥組合物可為錠劑、膠囊、散劑或液體形式。錠劑可包括固體載劑，諸如明膠或佐劑。液體醫藥組合物通常包括液體載劑，諸如水、石油、動物油、植物油、礦物油或合成油。亦可包括生理鹽水溶液，右旋糖或其他醣溶液或二醇(諸如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇)。

對於非經腸投與，拉索昔芬將呈非經腸可接受之水溶液形式，該水溶液為無熱原質且具有適合pH、等張性及穩定性。熟習此項技術之相關者能夠很好地使用例如等張性媒劑(諸如氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringer's Injection)、乳酸林格氏注射液)來製備適合的溶液。視需要，可包括防腐劑、穩定劑、緩衝劑、抗氧化劑及/或其他添加劑。

用於經陰道局部投藥之醫藥組合物可為軟膏、乳霜、凝膠或乳液之形式。用於經陰道局部投藥之醫藥組合物通常包括水、酒精、動物油、植物油、礦物油或合成油。亦可包括碳氫化合物(石蠟)、羊毛脂、蜂蠟、聚乙二醇、乳化蠟或西曲溴胺。

組合物可視所治療之病狀單獨或與其他治療同時或依序組合投與。

1.4. 治療方案

在以如上文所描述之用於治療ER⁺癌症之醫藥組合物之形式投與有效量之拉索昔芬之方法中，術語「治療(treatment/treating)」及類似者在本文中用以通常意謂獲得所要藥理學及/或生理學效果。該等效果就完全或部分預防疾病、病狀或其症狀而言可為預防性的，及/或就部分或完成治癒疾病或病狀而言可為治療性的，及/或可為歸因於疾病或病狀之不良效果(諸如症狀)。如本文中所使用之「治療」涵蓋對哺乳動物，尤其人類之疾病或病狀之任何治療，且包括：(a)預防疾病或病狀發生於可易患該疾病或病狀但又尚未診斷患有其之個體內；(b)抑制疾病或病狀(例如，阻

止其之發展)；或(c)減輕疾病或病狀(例如，引起該疾病或病狀之消退，獲得對一或多種症狀之改善)。對任何病狀之改善可根據標準方法及本領域中已知之技術來容易地評估。藉由該疾病之方法治療之個體群包括患有非所要病狀或疾病之個體以及具有發展該病狀或疾病之風險之個體。

術語「有效量」意謂對所投與劑量產生所要效果之劑量。準確劑量將視治療目的而定，且將由熟習此項技術者使用已知技術可確定。參見 Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999)。

1.4.1. 投與途徑

在各種實施例中，拉索昔芬係藉由經口、靜脈內、經皮、經陰道局部或陰道環投藥來投與。

在一些實施例中，藉由經口投藥向患者投與拉索昔芬。在某些實施例中，拉索昔芬以約0.5毫克/天經口至約10毫克/天經口，諸如約0.5毫克/天經口至約5毫克/天經口、約0.5毫克/天經口至約5毫克/天經口、約1毫克/天經口至約5毫克/天經口、約2毫克/天經口至約5毫克/天經口、約3毫克/天經口至約5毫克/天經口、約4毫克/天經口至約5毫克/天經口、約0.5毫克/天經口至約4毫克/天經口、約1毫克/天經口至約4毫克/天經口、約2毫克/天經口至約4毫克/天經口、約3毫克/天經口至約4毫克/天經口、約0.5毫克/天經口至約3毫克/天經口、約1毫克/天經口至約3毫克/天經口、約2毫克/天經口至約3毫克/天經口、約0.5毫克/天經口至約2毫克/天經口、約1毫克/天經口至約2毫克/天經口或約0.5毫克/天經口至約1毫克/天經口投與。在一些實施例中，拉索昔芬以約0.5毫克/天經口投與。在一些實施例中，拉索昔芬以約1毫克/天經口投與。在一些實施例中，拉索昔芬以約1.5毫克/

天經口投與。在一些實施例中，拉索昔芬以約2毫克/天經口投與。在一些實施例中，拉索昔芬以約2.5毫克/天經口投與。在一些實施例中，拉索昔芬以約3毫克/天經口投與。在一些實施例中，拉索昔芬以約3.5毫克/天經口投與。在一些實施例中，拉索昔芬以約4毫克/天經口投與。在一些實施例中，拉索昔芬以約4.5毫克/天經口投與。在一些實施例中，拉索昔芬以約5毫克/天經口投與。在一些實施例中，拉索昔芬以約6毫克/天經口投與。在一些實施例中，拉索昔芬以約7毫克/天經口投與。在一些實施例中，拉索昔芬以約8毫克/天經口投與。在一些實施例中，拉索昔芬以約9毫克/天經口投與。在一些實施例中，拉索昔芬以約10毫克/天經口投與。在一些其他實施例中，拉索昔芬以大於10毫克/天經口投與。

在某些實施例中，當向其之癌症尚未獲得內分泌阻抗性之患者投與拉索昔芬時，可以小於0.5毫克/天經口投與拉索昔芬以預防內分泌阻抗性。在某些實施例中，當以佐劑治療形式向癌症患者投與拉索昔芬時，可以小於0.5毫克/天經口投與拉索昔芬以預防內分泌阻抗性。

在某些實施例中，拉索昔芬經每天投與一次。在某些實施例中，拉索昔芬經每兩天投與一次。在某些實施例中，拉索昔芬經每三天投與一次。在某些實施例中，拉索昔芬經每四天投與一次。在某些實施例中，拉索昔芬經每五天投與一次。在某些實施例中，拉索昔芬經每六天投與一次。在某些實施例中，拉索昔芬經每週投與一次。在某些實施例中，拉索昔芬經每兩週投與一次。在某些實施例中，拉索昔芬經每三週投與一次。在某些實施例中，拉索昔芬經每月投與一次。

在一些實施例中，藉由陰道環投藥向患者投與拉索昔芬。在此等一些實施例中，拉索昔芬經每兩週投與一次。在此等一些實施例中，拉索昔

芬經每三週投與一次。在此等一些實施例中，拉索昔芬經每月投與一次。在此等一些實施例中，拉索昔芬經每兩個月投與一次。在此等一些實施例中，拉索昔芬經每三個月投與一次。在此等一些實施例中，拉索昔芬經每四個月投與一次。

在一些實施例中，向ER⁺癌症患者投與拉索昔芬持續一年。在一些實施例中，向患者投與拉索昔芬持續兩年。在一些實施例中，向患者投與拉索昔芬持續三年。在一些實施例中，向患者投與拉索昔芬持續四年。在一些實施例中，向患者投與拉索昔芬持續五年。在一些其他實施例中，向患者投與拉索昔芬超過五年。在某些實施例中，向患者投與拉索昔芬，直至患者之癌症對療法有進展。

1.4.2. 組合療法

在各種實施例中，單獨或與其他療法組合投與拉索昔芬。在某些實施例中，與至少一種其他療法組合投與拉索昔芬。在一些實施例中，拉索昔芬及其他療法一起(同時)投與。在一些其他實施例中，拉索昔芬及其他療法在不同時間(依序)投與。

在特定實施例中，用來治療患者的額外療法為內分泌療法。在各種實施例中，患者用至少一種額外治療線之內分泌療法來治療。在一些實施例中，患者用一種額外治療線之內分泌療法治療。在一些其他實施例中，患者用多種額外治療線之內分泌療法治療。

在一些實施例中，用額外之內分泌療法以初始劑量治療患者。在一些其他實施例中，用額外內分泌療法以高於初始劑量之劑量治療患者。在某些實施例中，用額外內分泌療法以低於初始劑量之劑量治療患者。

在某些實施例中，額外內分泌療法為用除拉索昔芬以外的選擇性ER

調節劑(SERM)治療。在此等一些實施例中，選擇性ER調節劑選自他莫昔芬、雷洛昔芬、巴多昔芬、托瑞米芬及奧培米芬。在某些實施例中，選擇性ER調節劑為他莫昔芬。

在某些實施例中，額外內分泌療法為用選擇性ER降解劑(SERD)治療。在此等一些實施例中，選擇性ER降解劑選自氟維司群、RAD1901、ARN-810 (GDC-0810)及AZD9496。在某些實施例中，選擇性ER降解劑為氟維司群。

在某些實施例中，額外內分泌療法為用芳香酶抑制劑治療。在此等一些實施例中，芳香酶抑制劑選自依西美坦(Aromasin[®])、來曲唑(Femara[®])及阿那曲唑(Arimidex[®])。

在各種實施例中，額外療法為向患者投與有效量之細胞週期抑制劑。在某些實施例中，額外療法為投與有效量之週期素依賴型激酶4/6(CDK4/6)抑制劑。在一些實施例中，額外療法為選自帕泊昔布、阿貝馬昔布及瑞博昔布之群之CDK4/6抑制劑。

在一些實施例中，額外療法為向患者投與與ER轉錄活性交互作用且激活ER轉錄活性之路徑之抑制劑。在某些實施例中，額外療法為哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)抑制劑。在特定實施例中，mTOR抑制劑為依維莫司。在此等一些實施例中，向患有局部晚期或轉移性乳癌之停經後期的女性投與拉索昔芬與依維莫司組合，該女性對非類固醇AI及/或氟維司群作為單一療法或與CDK4/6抑制劑組合具有進展。在各種實施例中，額外療法為磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑或熱休克蛋白90 (HSP90)抑制劑。

在各種實施例中，額外療法為向患者投與有效量之生長因子抑制劑。在某些實施例中，額外療法為人類表皮生長因子受體2 (HER2)抑制

劑。在一些實施例中，HER2抑制劑為曲妥珠單抗(Herceptin[®])。在其他實施例中，HER2抑制劑為阿多曲妥珠單抗恩他新(Kadcyla[®])。

在一些實施例中，額外療法為向患者投與有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑。在各種實施例中，HDAC抑制劑為伏立諾他(Zolinza[®])、羅米地辛(Istodax[®])、西達本胺(Epidaza[®])、帕比司他(Farydak[®])、貝林司他(Beleodaq[®]，PXD101)、丙戊酸(Depakote[®]、Depakene[®]、Stavzor[®])、莫塞諾他(MGCD0103)、阿貝司他(PCI-24781)、恩替諾特(MS-275)、普拉諾他(SB939)、雷米諾他(4SC-201)、吉韋諾他(ITF2357)、奎西諾他(JNJ-26481585)、凱韋特林、CUDC-101、AR-42、特菲諾他(CHR-2835)、CHR-3996、4SC202、CG200745、羅西諾他(ACY-1215)或蘿蔔硫素。在某些實施例中，HDAC抑制劑為恩替諾特(MS-275)，其限制條件為患者不用HER2抑制劑治療。在某些其他實施例中，HDAC抑制劑為伏立諾他(Zolinza[®])。在又某些其他實施例中，HDAC抑制劑為羅米地辛(Istodax[®])。

在一些實施例中，額外療法為向患者投與有效量之檢查點抑制劑。在某些實施例中，檢查點抑制劑為抗體。在此等一些實施例中，檢查點抑制劑為對計畫性細胞死亡蛋白質1 (PD-1)、計畫性死亡配位體1 (PD-L1)或細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白質4 (CTLA-4)具有特異性之抗體。在一些實施例中，PD-1抗體為派姆單抗(Keytruda[®])或納武單抗(Opdivo[®])。在一些實施例中，CTLA-4抗體為伊派利單抗(Yervoy[®])。

在某些實施例中，額外療法為向患者投與有效量之癌症疫苗。

在一些實施例中，額外療法為向患者投與有效量之狄諾塞麥(denosumab)。

在一些實施例中，額外療法為向患者投與有效量之血清素去甲腎上腺素再吸收抑制劑 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor ; SNRI)、選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)或加巴噴丁(gabapentin)。在某些實施例中，SNRI為文拉法辛(venlafaxine) (Effexor[®])。

1.4.3. 臨床終點

1.4.3.1. 主要臨床終點

在各種實施例中，該方法包含投與有效增加ER⁺癌症患者之無疾病存活率之量的拉索昔芬。在一些實施例中，該方法包含以有效減少ER⁺癌症之再發之量投與拉索昔芬。在一些實施例中，該方法包含以有效增加ER⁺癌症之再發之時間的量投與拉索昔芬。在一些實施例中，該方法包含以有效減少ER⁺癌症之轉移的量投與拉索昔芬。在一些實施例中，該方法包含以有效增加ER⁺癌症患者之無進展存活期之持續時間的量投與拉索昔芬。

在各種實施例中，該方法增加ER⁺乳癌患者之無疾病存活率。在某些實施例中，該方法減少ER⁺乳癌之再發。在某些實施例中，該方法增加ER⁺乳癌之再發之時間。在某些實施例中，該方法減少ER⁺乳癌至骨骼之轉移。在某些實施例中，該方法減少ER⁺乳癌至除骨骼以外之組織之轉移。在某些實施例中，該方法增加ER⁺乳癌患者之無進展存活期之持續時間。

在各種實施例中，該方法增加患有內分泌抵抗性之ER⁺癌症患者的無疾病存活率。在一些實施例中，該方法減少患有內分泌抵抗性之患者的癌症之再發。在一些實施例中，該方法增加患有內分泌抵抗性之患者之癌症的再發之時間。在一些實施例中，該方法減少患有內分泌抵抗性之患者的癌症之轉移。在一些實施例中，該方法增加患有內分泌抵抗性之ER⁺癌症

患者的無進展存活期之持續時間。

在一些較佳實施例中，該方法增加患有已發展成內分泌抗拒性之 ER^+ 局部晚期或轉移性乳癌之患者的無疾病存活率、減少再發、增加再發之時間、減少轉移及/或增加無進展存活期之持續時間。在特定實施例中，乳癌藉由獲取本文中所論述之 $ESR1$ 突變中之一或多者而發展成內分泌抗拒性。在一些實施例中，該方法減少了選擇性壓力且在治療期間防止內分泌抗拒性純系在 ER^+ 局部晚期或轉移性乳癌中之擴展。

1.4.3.2. 次要臨床終點

在一些實施例中，該方法有效地防止用一或多種導致或使易患骨質疏鬆症之藥物同時治療的女性骨折及骨質流失。

在一些實施例中，該方法有效地降低了用一或多種導致或使易患前庭萎縮症(VVA)之藥物同時治療之女性的陰道pH、增加陰道潤滑及/或改善陰道細胞成熟指數。

在一些實施例中，該方法減少了用一或多種導致或使易患性功能障礙之藥物同時治療之女性之性功能障礙之一或多種症狀。

在一些實施例中，該方法治療用一或多種導致或使易患潮熱(hot flashes)之藥物同時治療之女性的潮熱。

在一些實施例中，該方法增加選自關節疼痛、泌尿生殖症狀、骨質流失及骨骼破裂之生命量度中之一或多種品質。

1.5. 其他實施例

在以下經編號實施例中提供其他實施例。

1. 一種治療女性局部晚期或轉移性乳癌之方法，其包含：

a)選擇已被診斷患有雌激素受體陽性(ER^+)局部晚期或轉移性乳癌之

患者進行治療；及

b)向該所選患者投與有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥。

2. 如實施例1之方法，其中該患者已預先用一或多種治療線之內分泌療法治療。

3. 如實施例2之方法，其中該患者已預先用複數種治療線之內分泌療法治療。

4. 如實施例2或實施例3之方法，其中已預先用來治療該患者之內分泌療法為選擇性ER調節劑(SERM)。

5. 如實施例4之方法，其中該SERM為他莫昔芬、雷洛昔芬、巴多昔芬、托瑞米芬或奧培米芬。

6. 如實施例2或實施例3之方法，其中已預先用來治療該患者之該內分泌療法為選擇性ER降解劑(SERD)。

7. 如實施例6之方法，其中該SERD為氟維司群、RAD1901、ARN-810 (GDC-0810)或AZD9496。

8. 如實施例2或實施例3之方法，其中已預先用來治療該患者之該內分泌療法為芳香酶抑制劑。

9. 如實施例8之方法，其中該芳香酶抑制劑為依西美坦(Aromasin[®])、來曲唑(Femara[®])或阿那曲唑(Arimidex[®])。

10. 如實施例2至9中任一項之方法，其中該患者在內分泌療法之後具有疾病進展。

11. 如實施例1至10中任一項之方法，其中該患者之局部晚期或轉移性癌症對除拉索昔芬以外之內分泌療法具有抗性。

12. 如實施例1至11中任一項之方法，其中該患者之局部晚期或轉移性癌症在雌激素受體1 (ESR1)基因之配位體結合域(LBD)內具有至少一個功能獲得性錯義突變。

13. 如實施例12之方法，其中該患者已預先經判定為在該雌激素受體1 (ESR1)基因之該配位體結合域(LBD)內具有至少一個功能獲得性錯義突變。

14. 如實施例13之方法，其進一步包含以下之早前步驟：

判定該患者在該雌激素受體1 (ESR1)基因之該配位體結合域(LBD)內具有至少一個功能獲得性錯義突變。

15. 如實施例12至14中任一項之方法，其中功能獲得性錯義突變中之至少一者係在胺基酸D538、Y537、L536、P535、V534、S463、V392及E380中之任一者中。

16. 如實施例15之方法，其中該至少一個功能獲得性錯義突變係在該胺基酸D538中。

17. 如實施例16之方法，其中該突變為D538G。

18. 如實施例15之方法，其中該至少一個功能獲得性錯義突變係在該胺基酸Y537中。

19. 如實施例18之方法，其中該突變為Y537S、Y537N、Y537C或Y537Q。

20. 如實施例19之方法，其中該突變為Y537C。

21. 如實施例15之方法，其中該至少一個功能獲得性錯義突變係在該胺基酸L536中。

22. 如實施例21之方法，其中該突變為L536R或L536Q。

23. 如實施例15之方法，其中該至少一個功能獲得性錯義突變係在該胺基酸P535中。

24. 如實施例23之方法，其中該突變為P535H。

25. 如實施例15之方法，其中該至少一個功能獲得性錯義突變係在該胺基酸V534中。

26. 如實施例25之方法，其中該突變為V534E。

27. 如實施例15之方法，其中該至少一個功能獲得性錯義突變係在該胺基酸S463中。

28. 如實施例27之方法，其中該突變為S463P。

29. 如實施例15之方法，其中該至少一個功能獲得性錯義突變係在該胺基酸V392中。

30. 如實施例29之方法，其中該突變為V392I。

31. 如實施例15之方法，其中該至少一個功能獲得性錯義突變係在該胺基酸E380中。

32. 如實施例31之方法，其中該突變為E380Q。

33. 如實施例12至32中任一項之方法，其中該患者之血清雌二醇水準為至少0.35 ng/dL。

34. 如實施例12至32中任一項之方法，其中該患者之該血清雌二醇水準為約0.30 ng/dL至約0.35 ng/dL。

35. 如實施例12至32中任一項之方法，其中該患者之該血清雌二醇水準為約0.25 ng/dL至約0.30 ng/dL。

36. 如實施例1至35中任一項之方法，其中拉索昔芬以酒石酸拉索昔芬形式投與。

- 37.** 如實施例1至36中任一項之方法，其中拉索昔芬係藉由經口、靜脈內、經皮、經陰道局部或陰道環投藥來投與。
- 38.** 如實施例37之方法，其中拉索昔芬係藉由經口投藥來投與。
- 39.** 如實施例38之方法，其中拉索昔芬以約0.5毫克/天經口至約10毫克/天經口投與。
- 40.** 如實施例39之方法，其中拉索昔芬以約0.5毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。
- 41.** 如實施例40之方法，其中拉索昔芬以約1毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。
- 42.** 如實施例40之方法，其中拉索昔芬以1毫克/天經口投與。
- 43.** 如實施例40之方法，其中拉索昔芬以5毫克/天經口投與。
- 44.** 如實施例1至43中任一項之方法，其中拉索昔芬以每天一次、每兩天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每月一次投與。
- 45.** 如實施例1至44中任一項之方法，其進一步包含用至少一種額外內分泌療法治療該患者。
- 46.** 如實施例45之方法，其中該患者用該額外內分泌療法以初始劑量治療。
- 47.** 如實施例45之方法，其中該患者用該額外內分泌療法以高於初始劑量之劑量治療。
- 48.** 如實施例45至47中任一項之方法，其中該額外內分泌療法為用除拉索昔芬以外之選擇性ER調節劑(SERM)治療。
- 49.** 如實施例45至47中任一項之方法，其中該額外內分泌療法為用

選擇性ER降解劑(SERD)治療。

50. 如實施例45至47中任一項之方法，其中該額外內分泌療法為用芳香酶抑制劑治療。

51. 如實施例1至44中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之週期素依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑。

52. 如實施例51之方法，其中該CDK4/6抑制劑為帕泊昔布、阿貝馬昔布或瑞博昔布。

53. 如實施例1至44中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)抑制劑。

54. 如實施例53之方法，其中該mTOR抑制劑為依維莫司。

55. 如實施例1至44中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑或熱休克蛋白90 (HSP90)抑制劑。

56. 如實施例1至44中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之人類表皮生長因子受體2 (HER2)抑制劑。

57. 如實施例56之方法，其中該HER2抑制劑為曲妥珠單抗(Herceptin[®])或阿多曲妥珠單抗恩他新(Kadcyla[®])。

58. 如實施例1至44中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑。

59. 如實施例58之方法，其中該HDAC抑制劑為伏立諾他(Zolinza[®])、羅米地辛(Istodax[®])、西達本胺(Epidaza[®])、帕比司他(Farydak[®])、貝林司他(Beleodaq[®]，PXD101)、丙戊酸(Depakote[®]、Depakene[®]、Stavzor[®])、莫塞諾他(MGCD0103)、阿貝司他(PCI-24781)、恩替諾特(MS-275)、普拉諾他(SB939)、雷米諾他(4SC-201)、

吉韋諾他 (ITF2357)、奎西諾他 (JNJ-26481585)、凱韋特林、CUDC-101、AR-42、特菲諾他 (CHR-2835)、CHR-3996、4SC202、CG200745、羅西諾他 (ACY-1215) 或蘿蔔硫素。

60. 如實施例1至44中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之檢查點抑制劑。

61. 如實施例60之方法，其中該檢查點抑制劑為對計畫性細胞死亡蛋白質1 (PD-1)、計畫性死亡配位體1 (PD-L1) 或細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白質4 (CTLA-4) 具有特異性之抗體。

62. 如實施例61之方法，其中該PD-1抗體為派姆單抗 (Keytruda[®]) 或納武單抗 (Opdivo[®])。

63. 如實施例61之方法，其中該CTLA-4抗體為伊派利單抗 (Yervoy[®])。

64. 如實施例1至44中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之癌症疫苗。

65. 如實施例1至64中任一項之方法，其中該患者為停經前期。

66. 如實施例65之方法，其中該患者患有局部晚期或轉移性 ER+/HER2⁻乳癌。

67. 如實施例65之方法，其中該患者對其第一次激素治療，同時對非類固醇芳香酶抑制劑 (AI)、氟維司群、AI與CDK4/6抑制劑組合或氟維司群與CDK4/6抑制劑組合已有進展。

68. 如實施例1至64中任一項之方法，其中該患者為圍絕經期。

69. 如實施例68之方法，其中該患者患有局部晚期或轉移性 ER+/HER2⁻乳癌。

70. 如實施例69之方法，其中該患者對其第一次激素治療，同時在非類固醇芳香酶抑制劑(AI)、氟維司群、AI與CDK4/6抑制劑組合或氟維司群與CDK4/6抑制劑組合已有進展。

71. 如實施例1至64中任一項之方法，其中該患者為停經後期。

72. 如實施例71之方法，其中該患者患有局部晚期或轉移性ER+/HER2⁻乳癌。

73. 如實施例72之方法，其中該患者對其第一次激素治療，同時對非類固醇芳香酶抑制劑(AI)、氟維司群、AI與CDK4/6抑制劑組合或氟維司群與CDK4/6抑制劑組合已有進展。

74. 一種治療女性原發性乳癌之方法，其包含：

a)選擇已被診斷患有雌激素受體陽性(ER⁺)原發性乳癌之患者進行治療；及

b)向該所選患者投與有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥。

75. 如實施例74之方法，其中拉索昔芬以酒石酸拉索昔芬形式投與。

76. 如實施例74或實施例75之方法，其中拉索昔芬係藉由經口、靜脈內、經皮、經陰道局部或陰道環投藥來投與。

77. 如實施例76之方法，其中拉索昔芬係藉由經口投藥來投與。

78. 如實施例77之方法，其中拉索昔芬係以約0.5毫克/天經口至約10毫克/天經口投與。

79. 如實施例78之方法，其中拉索昔芬係以約0.5毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。

80. 如實施例79之方法，其中拉索昔芬係以約1毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。

81. 如實施例79之方法，其中拉索昔芬係以1毫克/天經口投與。

82. 如實施例79之方法，其中拉索昔芬係以5毫克/天經口投與。

83. 如實施例74至82中任一項之方法，其中拉索昔芬以每天一次、每兩天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每月一次投與。

84. 如實施例74至83中任一項之方法，其進一步包含用至少一種額外內分泌療法治療該患者。

85. 如實施例84之方法，其中該患者用該額外內分泌療法以初始劑量來治療。

86. 如實施例84之方法，其中該患者用該額外內分泌療法以高於初始劑量之劑量來治療。

87. 如實施例84至86中任一項之方法，其中該額外內分泌療法為用除拉索昔芬以外之選擇性ER調節劑(SERM)治療。

88. 如實施例84至86中任一項之方法，其中該額外內分泌療法為用選擇性ER降解劑(SERD)治療。

89. 如實施例84至86中任一項之方法，其中該額外內分泌療法為用芳香酶抑制劑治療。

90. 如實施例74至83中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之週期素依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑。

91. 如實施例90之方法，其中該CDK4/6抑制劑為帕泊昔布、阿貝馬昔布或瑞博昔布。

92. 如實施例74至83中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)抑制劑。

93. 如實施例92之方法，其中該mTOR抑制劑為依維莫司。

94. 如實施例74至83中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑或熱休克蛋白90 (HSP90)抑制劑。

95. 如實施例74至83中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之人類表皮生長因子受體2 (HER2)抑制劑。

96. 如實施例95之方法，其中該HER2抑制劑為曲妥珠單抗(Herceptin[®])或阿多曲妥珠單抗恩他新(Kadcyla[®])。

97. 如實施例74至83中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑。

98. 如實施例97之方法，其中該HDAC抑制劑伏立諾他(Zolinza[®])、羅米地辛(Istodax[®])、西達本胺(Epidaza[®])、帕比司他(Farydak[®])、貝林司他(Beleodaq[®]，PXD101)、丙戊酸(Depakote[®]、Depakene[®]、Stavzor[®])、莫塞諾他(MGCD0103)、阿貝司他(PCI-24781)、恩替諾特(MS-275)、普拉諾他(SB939)、雷米諾他(4SC-201)、吉韋諾他(ITF2357)、奎西諾他(JNJ-26481585)、凱韋特林、CUDC-101、AR-42、特菲諾他(CHR-2835)、CHR-3996、4SC202、CG200745、羅西諾他(ACY-1215)或蘿蔔硫素。

99. 如實施例74至83中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之檢查點抑制劑。

100. 如實施例99之方法，其中該檢查點抑制劑為對計畫性細胞死亡蛋白質1 (PD-1)、計畫性死亡配位體1 (PD-L1)或細胞毒性T淋巴細胞相關

蛋白質4 (CTLA-4)具有特異性之抗體。

101. 如實施例100之方法，其中該PD-1抗體為派姆單抗(Keytruda[®])或納武單抗(Opdivo[®])。

102. 如實施例100之方法，其中該CTLA-4抗體為伊派利單抗(Yervoy[®])。

103. 如實施例74至83中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之癌症疫苗。

104. 如實施例74至103中任一項之方法，其中該患者為停經前期。

105. 如實施例74至103中任一項之方法，其中該患者為圍絕經期。

106. 如實施例74至103中任一項之方法，其中該患者為停經後期。

107. 一種雌激素受體陽性(ER⁺)乳癌之輔助療法之方法，其包含：

向已接受對ER⁺乳癌初步治療之患者投與有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥與芳香酶抑制劑之組合。

108. 如實施例107之方法，其中在該芳香酶抑制劑之投與期間連續投與拉索昔芬。

109. 如實施例107之方法，其中在該芳香酶抑制劑之投與期間循環地投與拉索昔芬。

110. 如實施例107至109中任一項之方法，其中拉索昔芬之給藥方案不同於該芳香酶抑制劑之給藥方案。

111. 如實施例107至110中任一項之方法，其中拉索昔芬以酒石酸拉索昔芬形式投與。

112. 如實施例107至111中任一項之方法，其中該芳香酶抑制劑為依西美坦(Aromasin[®])、來曲唑(Femara[®])或阿那曲唑(Arimidex[®])。

113. 如實施例107至112中任一項之方法，其中拉索昔芬係藉由經口、靜脈內、經皮、經陰道局部或陰道環投藥來投與。

114. 如實施例113之方法，其中拉索昔芬係藉由經口投藥來投與。

115. 如實施例114之方法，其中拉索昔芬係以約0.5毫克/天經口至約10毫克/天經口投與。

116. 如實施例115之方法，其中拉索昔芬係以約0.5毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。

117. 如實施例116之方法，其中拉索昔芬係以約1毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。

118. 如實施例116之方法，其中拉索昔芬係以1毫克/天經口投與。

119. 如實施例116之方法，其中拉索昔芬係以5毫克/天經口投與。

120. 如實施例107至119中任一項之方法，其中拉索昔芬以每天一次、每兩天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每月一次投與。

121. 如實施例107至120中任一項之方法，其進一步包含用額外內分泌療法治療該患者。

122. 如實施例121之方法，其中該額外內分泌療法為用選擇性ER降解劑(SERD)治療。

123. 如實施例107至120中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之週期素依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑。

124. 如實施例123之方法，其中該CDK4/6抑制劑為帕泊昔布、阿貝馬昔布或瑞博昔布。

125. 如實施例107至120中任一項之方法，其進一步包含向該患者投

與有效量之哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)抑制劑。

126. 如實施例125之方法，其中該mTOR抑制劑為依維莫司。

127. 如實施例107至120中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑或熱休克蛋白90 (HSP90)抑制劑。

128. 如實施例107至120中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之人類表皮生長因子受體2 (HER2)抑制劑。

129. 如實施例128之方法，其中該HER2抑制劑為曲妥珠單抗(Herceptin[®])或阿多曲妥珠單抗恩他新(Kadcyla[®])。

130. 如實施例107至120中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑。

131. 如實施例130之方法，其中該HDAC抑制劑為伏立諾他(Zolinza[®])、羅米地辛(Istodax[®])、西達本胺(Epidaza[®])、帕比司他(Farydak[®])、貝林司他(Beleodaq[®]，PXD101)、丙戊酸(Depakote[®]、Depakene[®]、Stavzor[®])、莫塞諾他(MGCD0103)、阿貝司他(PCI-24781)、恩替諾特(MS-275)、普拉諾他(SB939)、雷米諾他(4SC-201)、吉韋諾他(ITF2357)、奎西諾他(JNJ-26481585)、凱韋特林、CUDC-101、AR-42、特菲諾他(CHR-2835)、CHR-3996、4SC202、CG200745、羅西諾他(ACY-1215)或蘿蔔硫素。

132. 如實施例107至120中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之檢查點抑制劑。

133. 如實施例132之方法，其中該檢查點抑制劑為對計畫性細胞死亡蛋白質1 (PD-1)、計畫性死亡配位體1 (PD-L1)或細胞毒性T淋巴細胞相

關蛋白質4 (CTLA-4)具有特異性之抗體。

134. 如實施例133之方法，其中該PD-1抗體為派姆單抗(Keytruda[®])或納武單抗(Opdivo[®])。

135. 如實施例133之方法，其中該CTLA-4抗體為伊派利單抗(Yervoy[®])。

136. 如實施例107至120中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之癌症疫苗。

137. 如實施例107至136中任一項之方法，其中拉索昔芬以足以改善骨質之量及時程投與。

138. 如實施例107至136中任一項之方法，其中拉索昔芬以足以改善VVA之症狀之量及時程投與。

139. 如實施例107至138中任一項之方法，其中該患者為停經前期。

140. 如實施例107至138中任一項之方法，其中該患者為圍絕經期。

141. 如實施例107至138中任一項之方法，其中該患者為停經後期。

142. 一種治療除女性乳癌以外之癌症之方法，其包含：

a)選擇已被診斷患有除乳癌以外的雌激素受體陽性(ER⁺)癌症且在該雌激素受體1 (ESR1)基因內具有至少一個功能獲得性突變之患者進行治療；及

b)向該所選患者投與有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥。

143. 如實施例142之方法，其中該患者已被診斷患有ER⁺卵巢癌。

144. 如實施例142之方法，其中該患者已被診斷患有ER⁺肺癌。

145. 如實施例142至144中任一項之方法，其中拉索昔芬以酒石酸拉

索昔芬形式投與。

146. 如實施例142至145中任一項之方法，其中拉索昔芬係藉由經口、靜脈內、經皮、經陰道局部或陰道環投藥來投與。

147. 如實施例146之方法，其中拉索昔芬係藉由經口投藥來投與。

148. 如實施例147之方法，其中拉索昔芬係以約0.5毫克/天經口至約10毫克/天經口投與。

149. 如實施例148之方法，其中拉索昔芬係以約0.5毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。

150. 如實施例149之方法，其中拉索昔芬係以約1毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。

151. 如實施例149之方法，其中拉索昔芬係以1毫克/天經口投與。

152. 如實施例149之方法，其中拉索昔芬係以5毫克/天經口投與。

153. 如實施例142至152中任一項之方法，其中拉索昔芬以每天一次、每兩天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每月一次投與。

154. 如實施例142至153中任一項之方法，其進一步包含用至少一種額外內分泌療法治療該患者。

155. 如實施例154之方法，其中該患者用該額外內分泌療法以初始劑量來治療。

156. 如實施例154之方法，其中該患者用該額外內分泌療法以高於初始劑量之劑量來治療。

157. 如實施例154至156中任一項之方法，其中該額外內分泌療法為用除拉索昔芬以外之選擇性ER調節劑(SERM)治療。

158. 如實施例154至156中任一項之方法，其中該額外內分泌療法為用選擇性ER降解劑(SERD)治療。

159. 如實施例154至156中任一項之方法，其中該額外內分泌療法為用芳香酶抑制劑治療。

160. 如實施例142至153中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之週期素依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑。

161. 如實施例160之方法，其中該CDK4/6抑制劑為帕泊昔布、阿貝馬昔布或瑞博昔布。

162. 如實施例142至153中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)抑制劑。

163. 如實施例162之方法，其中該mTOR抑制劑為依維莫司。

164. 如實施例142至153中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑或熱休克蛋白90 (HSP90)抑制劑。

165. 如實施例142至153中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之人類表皮生長因子受體2 (HER2)抑制劑。

166. 如實施例165之方法，其中該HER2抑制劑為曲妥珠單抗(Herceptin[®])或阿多曲妥珠單抗恩他新(Kadcyla[®])。

167. 如實施例142至153中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑。

168. 如實施例167之方法，其中該HDAC抑制劑為伏立諾他(Zolinza[®])、羅米地辛(Istodax[®])、西達本胺(Epidaza[®])、帕比司他(Farydak[®])、貝林司他(Beleodaq[®]，PXD101)、丙戊酸(Depakote[®]、

Depakene[®]、Stavzor[®])、莫塞諾他(MGCD0103)、阿貝司他(PCI-24781)、恩替諾特(MS-275)、普拉諾他(SB939)、雷米諾他(4SC-201)、吉韋諾他(ITF2357)、奎西諾他(JNJ-26481585)、凱韋特林、CUDC-101、AR-42、特菲諾他(CHR-2835)、CHR-3996、4SC202、CG200745、羅西諾他(ACY-1215)或蘿蔔硫素。

169. 如實施例142至153中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之檢查點抑制劑。

170. 如實施例169之方法，其中該檢查點抑制劑為對計畫性細胞死亡蛋白質1 (PD-1)、計畫性死亡配位體1 (PD-L1)或細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白質4 (CTLA-4)具有特異性之抗體。

171. 如實施例170之方法，其中該PD-1抗體為派姆單抗(Keytruda[®])或納武單抗(Opdivo[®])。

172. 如實施例170之方法，其中該CTLA-4抗體為伊派利單抗(Yervoy[®])。

173. 如實施例142至153中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之癌症疫苗。

174. 如實施例142至173中任一項之方法，其中該患者為停經前期。

175. 如實施例142至173中任一項之方法，其中該患者為圍絕經期。

176. 如實施例142至173中任一項之方法，其中該患者為停經後期。

177. 一種治療患有乳癌之女性患者之方法，該女性患者處於在雌激素受體1 (ESR1)基因之配位體結合域(LBD)內具有產生功能獲得性錯義突變之風險，該方法包含向該女性患者投與有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥。

178. 一種治療患有乳癌之女性患者之方法，該女性患者處於對內分泌療法具有產生耐藥性之風險，其中該內分泌療法視情況為以下各者：(i) 選擇性ER調節劑(SERM)療法，(ii)選擇性ER降解劑(SERD)療法，(iii)芳香酶抑制劑(AI)療法，或(iv) (i)、(ii)及/或(iii)之任何組合，該方法包含向該女性患者投與有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥。

179. 如實施例177或實施例178之方法，其中該患者患有原發性乳癌。

180. 如實施例179之方法，其中該原發性乳癌為局部晚期。

181. 如實施例177至180中任一項之方法，其中該患者已用內分泌療法治療，其中該內分泌療法視情況為以下各者：(i)選擇性ER調節劑(SERM)療法，(ii)選擇性ER降解劑(SERD)療法，(iii)芳香酶抑制劑(AI)療法或(iv) (i)、(ii)及/或(iii)之任何組合。

182. 一種治療患有雌激素受體陽性(ER⁺)原發性乳癌之女性患者之方法，其包含向女性患者投與有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥。

183. 如實施例182之方法，其中該患者處於對內分泌療法具有產生耐藥性之風險，其中該內分泌療法視情況為以下各者：(i)選擇性ER調節劑(SERM)療法，(ii)選擇性ER降解劑(SERD)療法，(iii)芳香酶抑制劑(AI)療法或(iv) (i)、(ii)及/或(iii)之任何組合。

184. 如實施例182或實施例183之方法，其中該原發性乳癌為局部晚期。

185. 如實施例182至184中任一項之方法，其中該患者已用內分泌療法治療，其中該內分泌療法視情況為以下各者：(i)選擇性ER調節劑

(SERM)療法，(ii)選擇性ER降解劑(SERD)療法，(iii)芳香酶抑制劑(AI)療法或(iv) (i)、(ii)及/或(iii)之任何組合。

186. 一種治療患有雌激素受體陽性(ER⁺)局部晚期或轉移性乳癌之女性患者之方法，其包含向女性患者投與有效量之拉索昔芬、其醫藥學上可接受之鹽或其前藥。

187. 如實施例186之方法，其中該患者已預先用一或多種治療線之內分泌療法治療。

188. 如實施例186之方法，其中該患者已預先用複數種治療線之內分泌療法治療。

189. 如實施例186至188中任一項之方法，其中該患者在內分泌療法之後具有疾病進展。

190. 如實施例186至188中任一項之方法，其中已預先用來治療該患者之該內分泌療法為選擇性ER調節劑(SERM)。

191. 如實施例190之方法，其中該SERM為他莫昔芬、雷洛昔芬、巴多昔芬、托瑞米芬或奧培米芬。

192. 如實施例186至188中任一項之方法，其中已預先用來治療該患者之該內分泌療法為選擇性ER降解劑(SERD)。

193. 如實施例192之方法，其中該SERD為氟維司群、RAD1901、ARN-810 (GDC-0810)或AZD9496。

194. 如實施例186至188中任一項之方法，其中已預先用來治療該患者之該內分泌療法為芳香酶抑制劑。

195. 如實施例194之方法，其中該芳香酶抑制劑為依西美坦(Aromasin[®])、來曲唑(Femara[®])或阿那曲唑(Arimidex[®])。

196. 如實施例187至195中任一項之方法，其中該患者在內分泌療法之後具有疾病進展。

197. 如實施例186至196中任一項之方法，其中該患者之局部晚期或轉移性癌症對除拉索昔芬以外之內分泌療法具有抗性。

198. 如實施例186至197中任一項之方法，其中該患者具有在雌激素受體1 (ESR1)基因之配位體結合域(LBD)內攜帶至少一個功能獲得性錯義突變之癌細胞。

199. 如實施例198之方法，其中該患者已預先經判定為在雌激素受體1 (ESR1)基因之配位體結合域(LBD)內具有至少一個功能獲得性錯義突變。

200. 如實施例197之方法，其進一步包含以下之早前步驟：

判定該患者在該雌激素受體1 (ESR1)基因之該配位體結合域(LBD)內具有至少一個功能獲得性錯義突變。

201. 如實施例198至198中任一項之方法，其中功能獲得性錯義突變中之至少一者係在胺基酸D538、Y537、L536、P535、V534、S463、V392及E380中之任一者中。

202. 如實施例201之方法，其中該至少一個功能獲得性錯義突變係在該胺基酸D538中。

203. 如實施例202之方法，其中該突變為D538G。

204. 如實施例201之方法，其中該至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸Y537中。

205. 如實施例204之方法，其中該突變為Y537S、Y537N、Y537C或Y537Q。

206. 如實施例205之方法，其中該突變為Y537C。

207. 如實施例201之方法，其中該至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸L536中。

208. 如實施例207之方法，其中該突變為L536R或L536Q。

209. 如實施例201之方法，其中該至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸P535中。

210. 如實施例209之方法，其中該突變為P535H。

211. 如實施例201之方法，其中該至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸V534中。

212. 如實施例211之方法，其中該突變為V534E。

213. 如實施例201之方法，其中該至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸S463中。

214. 如實施例213之方法，其中該突變為S463P。

215. 如實施例201之方法，其中該至少一個功能獲得性錯義突變係在胺基酸V392中。

216. 如實施例215之方法，其中該突變為V392I。

217. 如實施例201之方法，其中該至少一個功能獲得性錯義突變係在該胺基酸E380中。

218. 如實施例217之方法，其中該突變為E380Q。

219. 如實施例177至218中任一項之方法，其中拉索昔芬以酒石酸拉索昔芬形式投與。

220. 如實施例177至219中任一項之方法，其中拉索昔芬係藉由經口、靜脈內、經皮、經陰道局部或陰道環投藥來投與。

221. 如實施例220之方法，其中拉索昔芬係藉由經口投藥來投與。

222. 如實施例221之方法，其中拉索昔芬係以約0.5毫克/天經口至約10毫克/天經口投與。

223. 如實施例222之方法，其中拉索昔芬以約0.5毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。

224. 如實施例223之方法，其中拉索昔芬以約1毫克/天經口至約5毫克/天經口投與。

225. 如實施例223之方法，其中拉索昔芬係以1毫克/天經口投與。

226. 如實施例223之方法，其中拉索昔芬係以5毫克/天經口投與。

227. 如實施例177至226中任一項之方法，其中拉索昔芬以每天一次、每兩天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每月一次投與。

228. 如實施例177至227中任一項之方法，其進一步包含用至少一種額外內分泌療法治療該患者。

229. 如實施例228之方法，其中該患者用該額外內分泌療法以初始劑量來治療。

230. 如實施例228之方法，其中該患者用該額外內分泌療法以高於初始劑量之劑量來治療。

231. 如實施例228至230中任一項之方法，其中該額外內分泌療法為用除拉索昔芬以外之選擇性ER調節劑(SERM)治療。

232. 如實施例228至230中任一項之方法，其中該額外內分泌療法為用選擇性ER降解劑(SERD)治療。

233. 如實施例228至230中任一項之方法，其中該額外內分泌療法為

用芳香酶抑制劑治療。

234. 如實施例177至227中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之週期素依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑。

235. 如實施例234之方法，其中該CDK4/6抑制劑為帕泊昔布、阿貝馬昔布或瑞博昔布。

236. 如實施例177至227中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)抑制劑。

237. 如實施例236之方法，其中該mTOR抑制劑為依維莫司。

238. 如實施例177至227中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑或熱休克蛋白90 (HSP90)抑制劑。

239. 如實施例177至227中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之人類表皮生長因子受體2 (HER2)抑制劑。

240. 如實施例239之方法，其中該HER2抑制劑為曲妥珠單抗(Herceptin[®])或阿多曲妥珠單抗恩他新(Kadcyla[®])。

241. 如實施例177至227中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑。

242. 如實施例241之方法，其中該HDAC抑制劑為伏立諾他(Zolinza[®])、羅米地辛(Istodax[®])、西達本胺(Epidaza[®])、帕比司他(Farydak[®])、貝林司他(Beleodaq[®]，PXD101)、丙戊酸(Depakote[®]、Depakene[®]、Stavzor[®])、莫塞諾他(MGCD0103)、阿貝司他(PCI-24781)、恩替諾特(MS-275)、普拉諾他(SB939)、雷米諾他(4SC-201)、吉韋諾他(ITF2357)、奎西諾他(JNJ-26481585)、凱韋特林、CUDC-

101 、 AR-42 、 特 菲 諾 他 (CHR-2835) 、 CHR-3996 、 4SC202 、 CG200745 、 羅西諾他(ACY-1215)或蘿蔔硫素。

243. 如實施例177至227中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之檢查點抑制劑。

244. 如實施例243之方法，其中該檢查點抑制劑為對計畫性細胞死亡蛋白質1 (PD-1)、計畫性死亡配位體1 (PD-L1)或細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白質4 (CTLA-4)具有特異性之抗體。

245. 如實施例244之方法，其中該PD-1抗體為派姆單抗(Keytruda[®])或納武單抗(Opdivo[®])。

246. 如實施例244之方法，其中該CTLA-4抗體為伊派利單抗(Yervoy[®])。

247. 如實施例177至227中任一項之方法，其進一步包含向該患者投與有效量之癌症疫苗。

248. 如實施例177至247中任一項之方法，其中該患者為停經前期。

249. 如實施例248之方法，其中該患者患有局部晚期或轉移性ER+/HER2⁻乳癌。

250. 如實施例249之方法，其中該患者對其第一次激素治療，同時對非類固醇芳香酶抑制劑(AI)、氟維司群、AI與CDK4/6抑制劑組合或氟維司群與CDK4/6抑制劑組合已有進展。

251. 如實施例177至247中任一項之方法，其中該患者為圍絕經期。

252. 如實施例之251方法，其中該患者患有局部晚期或轉移性ER+/HER2⁻乳癌。

253. 如實施例252之方法，其中該患者對其第一次激素治療，同時

對非類固醇芳香酶抑制劑(AI)、氟維司群、AI與CDK4/6抑制劑組合或氟維司群與CDK4/6抑制劑組合已有進展。

254. 如實施例177至247中任一項之方法，其中該患者為停經後期。

255. 如實施例254之方法，其中該患者患有局部晚期或轉移性ER+/HER2⁻乳癌。

256. 如實施例255之方法，其中該患者對其第一次激素治療，同時對非類固醇芳香酶抑制劑(AI)、氟維司群、AI與CDK4/6抑制劑組合或氟維司群與CDK4/6抑制劑組合已有進展。

1.6. 實例

下文為執行本發明之特定實施例之實例。該等實例僅出於說明性目的提供，且不意欲以任何方式限制本發明之範疇。已作出努力以確保所使用數字的精確性(例如，量、溫度等)，但一些實驗性誤差及偏差當然應為允許的。

除非另外指明，否則本發明之實踐將採用本領域技術內之分子生物學、細胞生物學、生物化學、遺傳學、癌症生物學及藥理學之習知方法。此類技術完全解釋在文獻中。

1.6.1. 實例1： 拉索昔芬對ESR1 LBD突變之功效

1.6.1.1. 方法

1.6.1.1.1. 定點突變誘發

使用溶菌斑形成單位超taq聚合酶在pENTR2B ER α WT構築體上使用如下表1中所概述之對應引子執行ExSite突變誘發。該等引子經PNK磷酸化。PCR擴增之後，在37°C下用DpnI消化產物1小時，隨後在16°C下隔夜連接。將連接產物轉移至DH5 α 細菌細胞中且在康黴素耐藥性培養盤上

生長。pENTR純系藉由定序分析來檢驗且接著使用用於表現分析之Gateway系統(Invitrogen)交換至pcDNA-DEST載體中。

表1 突變誘發之引子		
ER Y537N For	AATGACCTGCTGCTGGAGATG	SEQ ID NO:1
ER Y537N Rev	GAGGGGCACCACGTTCTTGCA	SEQ ID NO:2
ER Y537S For	GACCTGCTGCTGGAGATGCTG	SEQ ID NO:3
ER Y537S Rev	GCTGAGGGGGCACCACGTTCTT	SEQ ID NO:4
ER Y537C For	TGTGACCTGCTGCTGGAGATG	SEQ ID NO:5
ER Y537C Rev	GCTGAGGGGGCACCACGTTCTT	SEQ ID NO:6
ER D538G For	GGTCTGCTGCTGGAGATGCTG	SEQ ID NO:7
ER D538G Rev	ATAGAGGGGGCACCACGTTCTT	SEQ ID NO:8

1.6.1.1.2.細胞培養

使Caov2卵巢癌細胞在補充有8%胎牛血清(FBS)、丙酮酸鈉(NaPyr)及非必需胺基酸(NEAA)之RPMI-1640介質(Gibco)中生長且每2至3天繼代。使SKBR3乳腺癌細胞在補充有8%胎牛血清(FBS)、丙酮酸鈉(NaPyr)及非必需胺基酸(NEAA)之DMEM介質(Gibco)中生長且每2至3天繼代。在塗鋪實驗之前，將細胞切換至補充有8%的活性炭洗提之胎牛血清(CFS)、NaPyr及NEAA之不含酚紅的RPMI-1640介質中一天。在轉染之前，接著將細胞塗鋪在96孔培養盤中以用於在不含酚紅的介質中實驗額外一天。

1.6.1.1.3.報導基因分析法

使用Fugene轉染試劑(Promega)，使Caov2細胞經7X-TK-ERE-TATA螢光素酶報導基因(Nagel等人，*Endocrinology* 142(11): 4721-4728 (2001))及用於野生型或突變受體之表現構築體共轉染。使SKBR3細胞經相同病狀中之3X-TK-ERE-TATA螢光素酶報導基因共轉染。將pCMV-β-gal用作轉染效率之對照且添加pcDNA以使最終DNA濃度為每三個重複組75ng。轉染後五個小時用指定配位體處理細胞。處理24小時之後，細胞

裂解且如先前所描述執行螢光素酶及 β -gal分析法(Norris等人, *J Biol Chem* 270(39): 22777-22782 (1995))且在融合 α -FP HT盤式讀取器(PerkinElmer Life Sciences)上讀取培養盤。

1.6.1.2. 結果

ER α 表現構築體經設計以表現四個不同ESR1 LBD突變(Y537S、Y537N、Y537C及D538G)中之一者，該等突變發現於轉移性乳癌患者中。參見Jeselson等人, *Nature Reviews Clinical Oncology* 12(10): 573-583 (2015)；Jeselson等人, *Clinical Cancer Research* 20(7): 1757-1767 (2014)；Robinson等人, *Nature Genetics* 45(12): 1446-1451(2013)；Thomas及Gustafsson, *Trends in Endocrinology and Metabolism* 26(9): 467-476 (2015)；及Toy等人, *Nature Genetics* 45(12): 1439-1445 (2013)。在Caov2卵巢癌細胞及SKBR3乳腺癌細胞中以復原之雌激素反應元(ERE)-螢光素酶報導分析法評估此等突變之活性。相對於野生型受體之「0」資料點(無配位體)進行資料標準化。如先前所報告(Jeselson等人, 2014；Robinson等人, 2013；Toy等人, 2013)，當與不存在其配位體：17- β 雌二醇(E2)的野生型(WT) ER α 之活性相比時，所有經研究突變展示實質上的組成性活性。當WT ER α 以劑量反應方式回應於E2時，該等突變之轉錄活性並不回應於E2激活(圖1A及圖2A)。

接著在相同病狀下評估拉索昔芬抑制ER α 突變之轉錄活性之能力。所有抑制曲線在存在 10^{-9} (1 nM)17- β 雌二醇之情況下完成。相對於各個別受體之「0」資料點(不含拉索昔芬)進行資料標準化。該等曲線包括來自五個獨立實驗的資料且各值為各實驗之三個重複之平均值。值得注意的是，拉索昔芬以劑量反應方式有效抑制所有經測試ER α LBD突變之轉錄活性

(圖1B及圖2B)。

亦在相同病狀下，在Caov2卵巢癌細胞及SKBR3乳房腺癌細胞中評估拉索昔芬之轉錄IC90值。參見Maximov等人，*Current Clinical Pharmacology* 8(2): 135-155 (2013)。將所評估的拉索昔芬之轉錄IC90值與在先前臨床試驗中所使用且在歐洲審批通過之劑量下的血液中之此等化合物之Cmax相比。參見Assessment Report for Fablyn, 2009 (EMA)。計算包括理論劑量為0.5mg及1mg之拉索昔芬之Cmax。包括額外劑量之拉索昔芬(1mg)以評估拉索昔芬在更高濃度下之潛在臨床功效。參見Gardner等人，*J Clin Pharmacol* 46(1): 52-58 (2006)。在表2中概述Caov2卵巢癌細胞及SKBR3乳房腺癌細胞之結果。

表2						
IC90值與所報告Cmax值之比較						
WT						
化合物	所 報 告 Cmax	經 轉 換 (M) Cmax	Caov2 IC90	Caov2 Cmax/IC90 比率	SKBR3 IC90	SKBR3 Cmax/IC90 比率
拉索昔芬(0.5mg)	3.6 ng/mL	9.00E-09	6.68E-12	1346.8	3.30E-09	2.73
拉索昔芬(1mg)	6.43 ng/mL	1.55E-08	6.68E-12	2320.4	3.30E-09	4.69
Y537N						
化合物	所 報 告 Cmax	經 轉 換 (M) Cmax	Caov2 IC90	Caov2 Cmax/IC90 比率	SKBR3 IC90	SKBR3 Cmax/IC90 比率
拉索昔芬(0.5mg)	3.6 ng/mL	9.00E-09	7.45E-10	12.08	1.30E-08	0.69
拉索昔芬(1mg)	6.43 ng/mL	1.55E-08	7.45E-10	20.8	1.30E-08	1.19
Y537S						
化合物	所 報 告 Cmax	經 轉 換 (M) Cmax	Caov2 IC90	Caov2 Cmax/IC90 比率	SKBR3 IC90	SKBR3 Cmax/IC90 比率
拉索昔芬(0.5mg)	3.6 ng/mL	9.00E-09	1.22E-08	0.74	8.00E-09	1.13
拉索昔芬(1mg)	6.43 ng/mL	1.55E-08	1.22E-08	1.27	8.00E-09	1.94
Y537C						
化合物	所 報 告 Cmax	經 轉 換 (M) Cmax	Caov2 IC90	Caov2 Cmax/IC90	SKBR3 IC90	SKBR3 Cmax/IC90

表2 IC90值與所報告Cmax值之比較						
				比率		比率
拉索昔芬(0.5mg)	3.6 ng/mL	9.00E-09	2.04E-10	44.07	5.90E-09	1.53
拉索昔芬(1mg)	6.43 ng/mL	1.55E-08	2.04E-10	75.98	5.90E-09	2.63
D538G						
化合物	所 報 告 Cmax	經 轉 換 (M) Cmax	Caov2 IC90	Caov2 Cmax/IC90 比率	SKBR3 IC90	SKBR3 Cmax/IC90 比率
拉索昔芬(0.5mg)	3.6 ng/mL	9.00E-09	1.88E-09	4.80	7.10E-09	1.27
拉索昔芬(1mg)	6.43 ng/mL	1.55E-08	1.88E-09	8.24	7.10E-09	2.18

如所預期，WT受體對抗雌激素治療之回應最強，其中突變中之每一者對拉索昔芬之抑制作用展示出減少的回應。重要地，該等突變中之每一者之藥物學不同，該藥物學強調使患者與大部分適當的藥物匹配之需要。資料表明1 mg劑量之拉索昔芬對其腫瘤在卵巢及乳癌兩者情況中表現突變之患者最有效。

1.6.2. 實例2：拉索昔芬對穩定轉染體中之ESR1 LBD突變Y537S及D538G之功效

MCF7雌激素受體α陽性(ER⁺)乳癌細胞經工程改造以穩定表現多西環素(DOX)誘導性血球凝集素(HA)標記之具有配位體結合域突變Y537S及D538G之全長ER。突變之引入及表現係藉由桑格(Sanger)定序分析、RNA定序分析及西方墨點法(western blot)確認。

在全介質條件中執行劑量反應研究。細胞用DOX處理以誘導HA標記之突變的ER或用媒劑處理作為對照，且重複三次塗鋪。隨後，在第5天，使用具有赫斯特(Hoechst)染料染色之Celigo器具執行細胞計數以偵測成核活細胞及碘化丙錠以對死亡細胞定量。治療包括媒劑及逐漸增加劑量之拉索昔芬，自10⁻¹² M起始以10倍遞增高達10⁻⁶ M。治療功效與細胞計數成反比。

拉索昔芬在實例1中鑑別之ER突變Y537S及D538G之乳癌模型中之抗雌激素活性藉由拉索昔芬克服隨逐漸增加之劑量滴定的耐藥性且殺死經穩定轉染之細胞之能力來確認(圖3A及圖3B)。

使用PRISM計算IC50值。結果概述於表3中。

表3 不存在DOX與存在DOX之情況中之IC50值之比較				
治療	對偶基因	無DOX (僅有wt)	DOX (ESR突變)	變化倍數
拉索昔芬	Y537S	3.6E-10	4.1E-9	11.4
拉索昔芬	D538G	1E-10	1E-9	10

結果確認拉索昔芬治療對Y537S及D538G突變有效，但Y537S及D538G突變需要更高濃度以克服耐藥性。

2. 等效物及以引用之方式併入

儘管本發明已參考較佳實施例及各種替代實施例加以特定展示且描述，但熟習相關技術者應理解，在不背離本發明之精神及範疇之情況下，可在其中作出形式及細節的各種變更。

出於所有目的，引用在本說明書之正文內之所有參考文獻、發佈專利及專利申請案以引用之方式全文併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種拉索昔芬(lasofoxifene)或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備用於減少患者中雌激素受體陽性(estrogen receptor positive；ER⁺)局部晚期或轉移性乳癌之進展之藥劑，其中該癌症已預先經判定在該雌激素受體1 (ESR1)基因之該配位體結合域(LBD)內具有至少一個功能獲得型誤義突變。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該癌症係在早前步驟判定為在該雌激素受體1 (ESR1)基因之該配位體結合域(LBD)內具有至少一個功能獲得型誤義突變。

【第3項】

如請求項1之用途，其中該至少一個功能獲得型誤義突變係在ER α 蛋白質之胺基酸D538、Y537、L536、P535、V534、S463、V392及E380中之任一者中。

【第4項】

如請求項3之用途，其中該至少一個功能獲得型誤義突變為D538G、Y537S、Y537N、Y537C、Y537Q、L536R、L536Q、P535H、V534E、S463P、V392I、或E380Q。

【第5項】

如請求項3之用途，其中該至少一個功能獲得型誤義突變係在該ER α 蛋白質之胺基酸D538或Y537。

【第6項】

如請求項5之用途，其中該至少一個功能獲得型誤義突變係D538G、Y537S、Y537N、Y537C、或Y537Q。

【第7項】

一種拉索昔芬(lasofexifene)或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備用於減少雌激素受體陽性及人類表皮生長因子受體2陰性(ER⁺/HER2⁻)乳癌之進展之藥劑，其中：

該癌症在雌激素受體1 (ESR1)基因之配位體結合域(LBD)內具有至少一個功能獲得型誤義突變，其中該患者已預先用芳香酶抑制劑(AI)治療。

【第8項】

如請求項7之用途，其中該芳香酶抑制劑為依西美坦(exemestane)、來曲唑(letrozole)或阿那曲唑(anastrozole)。

【第9項】

如請求項7之用途，其中該拉索昔芬之醫藥學上可接受之鹽為酒石酸拉索昔芬。

【第10項】

如請求項7之用途，其中該藥劑係藉由經口投藥來投與。

【第11項】

如請求項10之用途，其中該藥劑係以每天5毫克拉索昔芬經口投與。

【第12項】

如請求項7之用途，其中該患者係進一步經選自由CDK4/6抑制劑、mTOR抑制劑、PI3K抑制劑、HSP90抑制劑及HDAC抑制劑所組成之群之額外藥劑投與。

【第13項】

如請求項12之用途，其中該額外藥劑為CDK4/6抑制劑。

【第14項】

如請求項12之用途，其中該額外藥劑為mTOR抑制劑。

【第15項】

如請求項12之用途，其中該額外藥劑為PI3K抑制劑。

【第16項】

如請求項12之用途，其中該額外藥劑為HSP90抑制劑。

【第17項】

如請求項12之用途，其中該額外藥劑為HDAC抑制劑。

【第18項】

如請求項7之用途，其中該患者為停經後期。

【第19項】

如請求項7之用途，其中該ER⁺乳癌為局部晚期乳癌。

【第20項】

如請求項7之用途，其中該ER⁺乳癌為轉移性乳癌。

【第21項】

如請求項7之用途，其中該癌症係在早前步驟判定為在該雌激素受體1 (ESR1)基因之該配位體結合域(LBD)內具有至少一個功能獲得型誤義突變。

【第22項】

如請求項7之用途，其中該功能獲得型誤義突變中之至少一者係在ER α 蛋白質之胺基酸D538、Y537、L536、P535、V534、S463、V392及E380中之任一者。

【第23項】

如請求項22之用途，其中該功能獲得型誤義突變中之至少一者係D538G、Y537S、Y537N、Y537C、Y537Q、L536R、L536Q、P535H、V534E、S463P、V392I或E380Q。

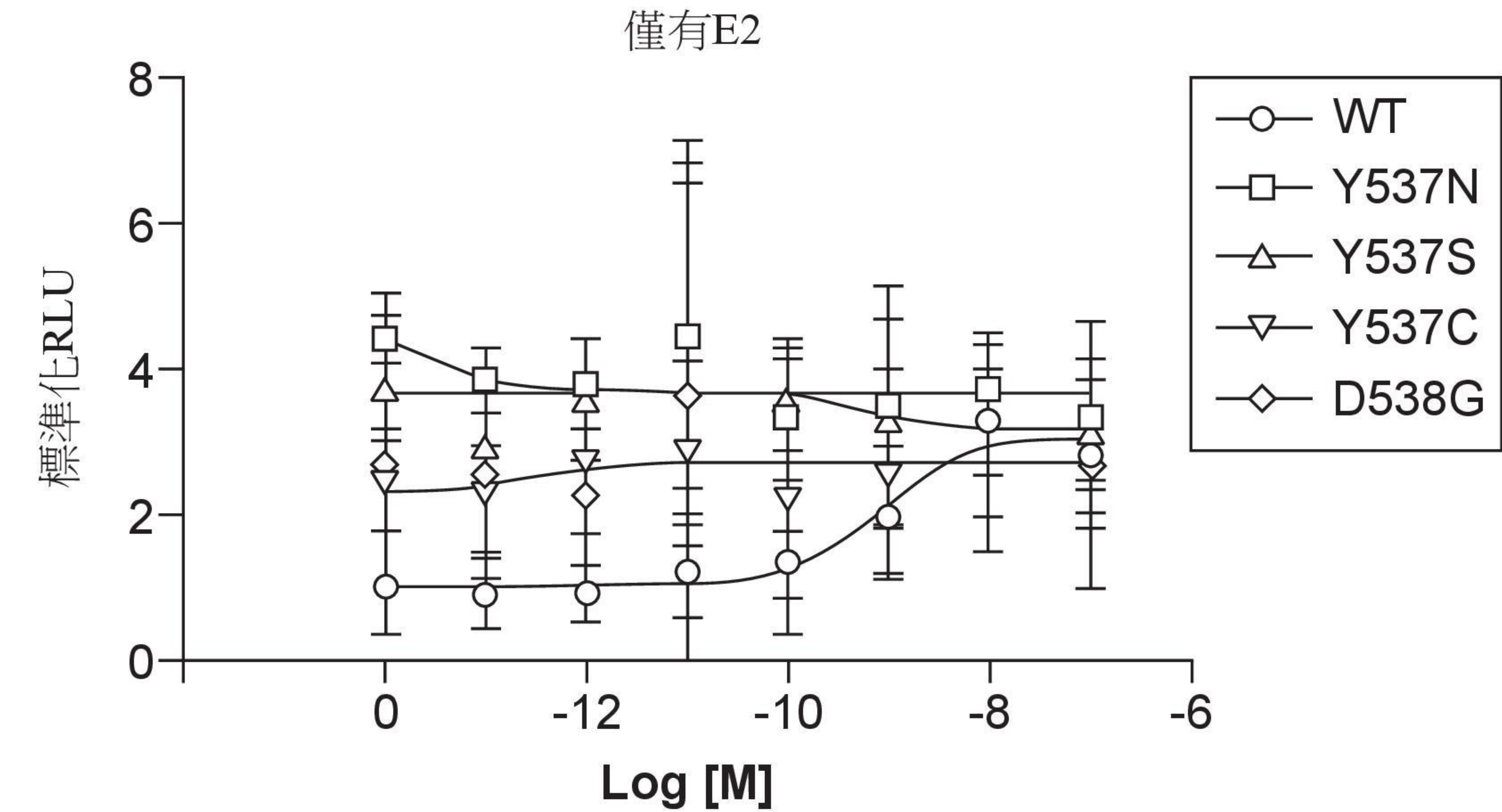
【第24項】

如請求項22之用途，其中該功能獲得型誤義突變中之至少一者係ER α 蛋白質之胺基酸D538或Y537。

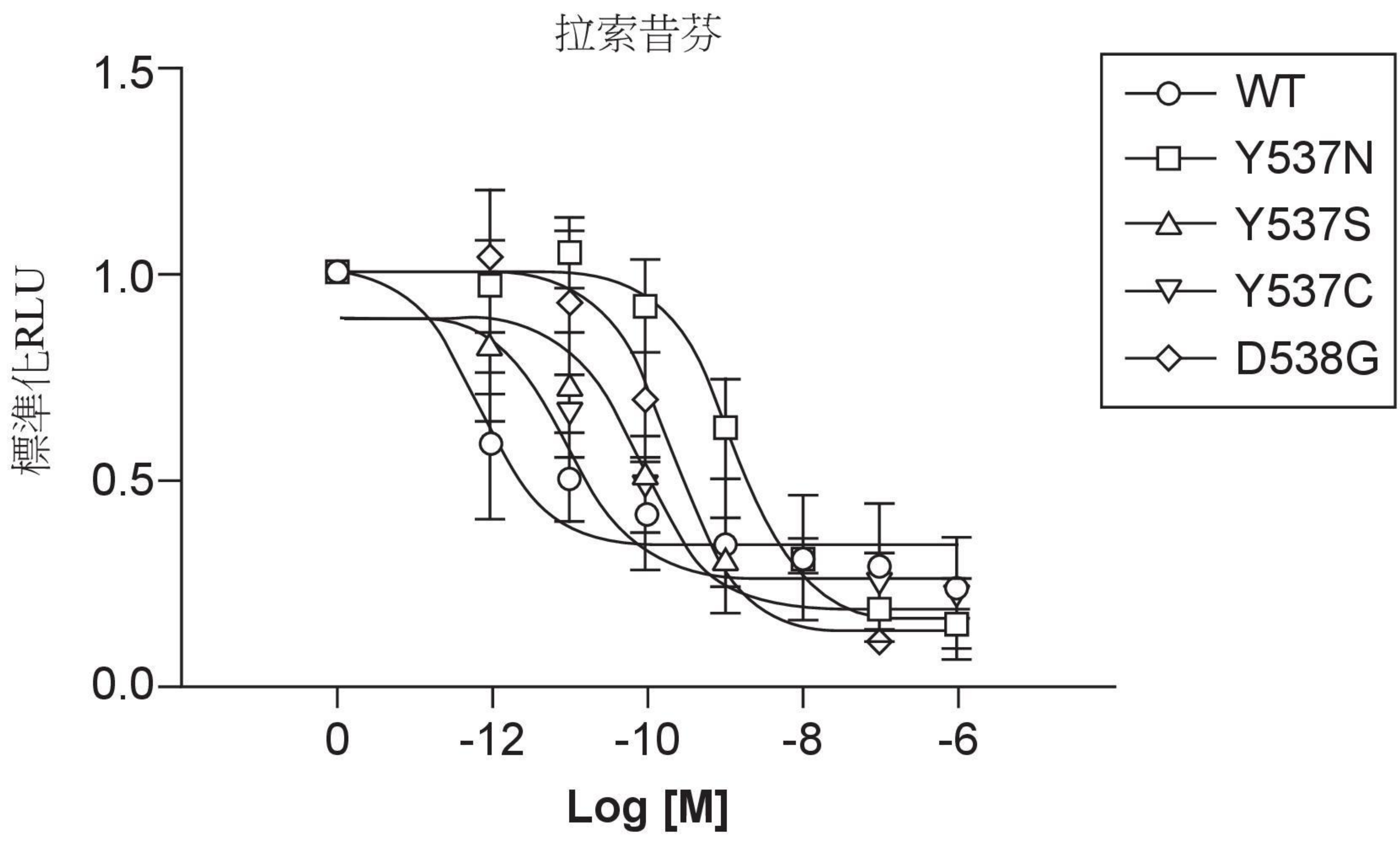
【第25項】

如請求項23之用途，其中該功能獲得性型誤突變中之至少一者係D538G、Y537S、Y537N、Y537C或Y537Q。

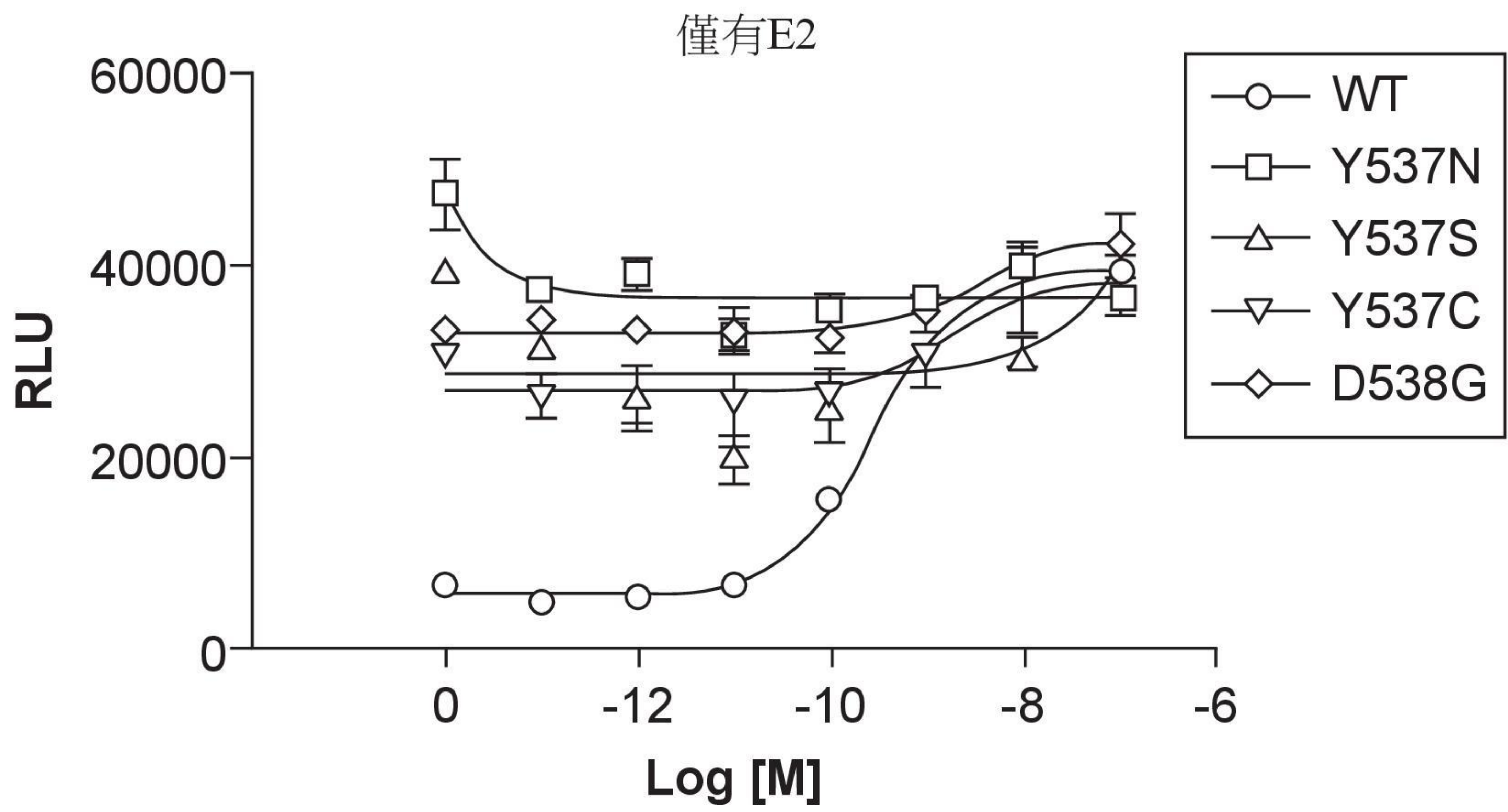
【發明圖式】



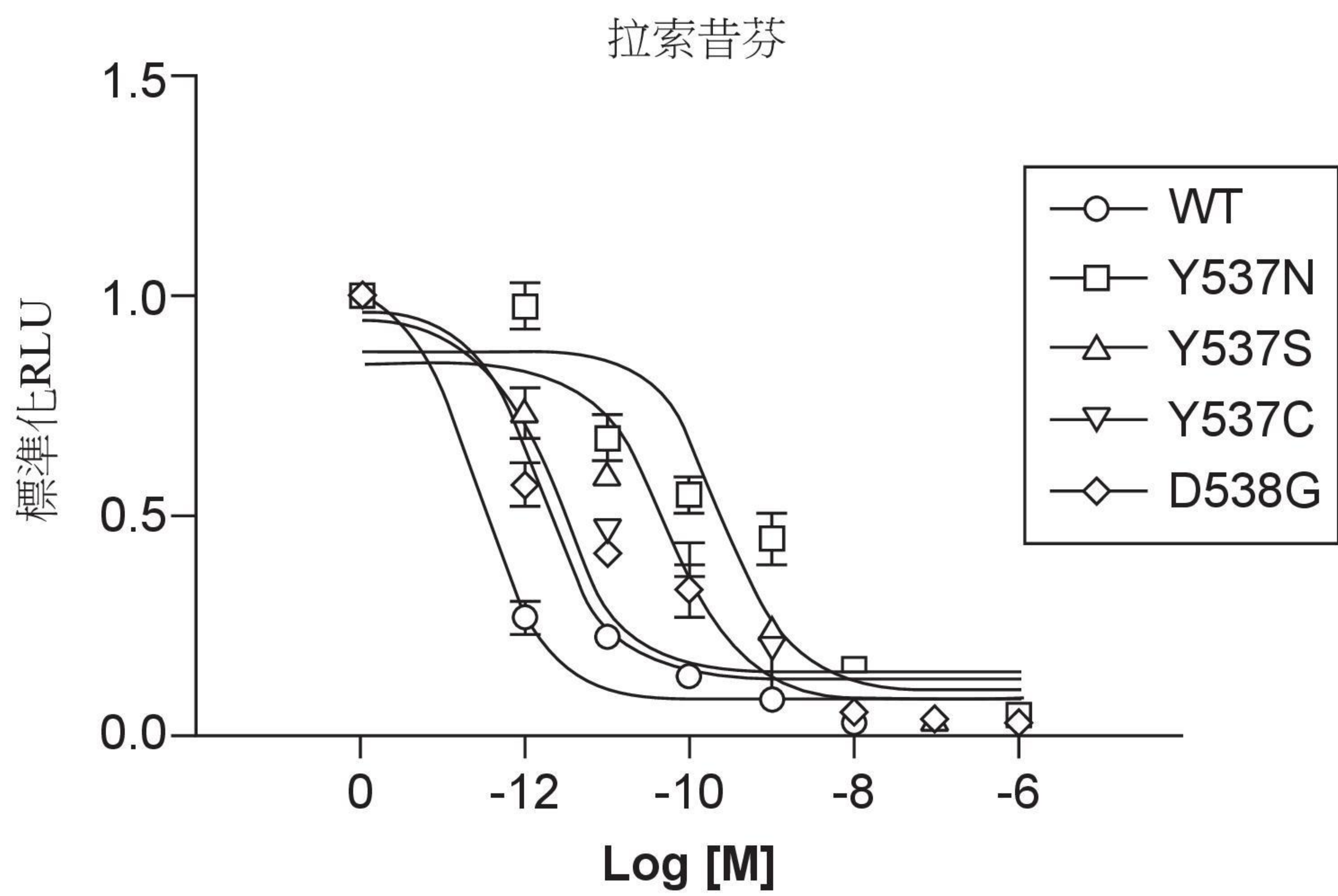
【圖1A】



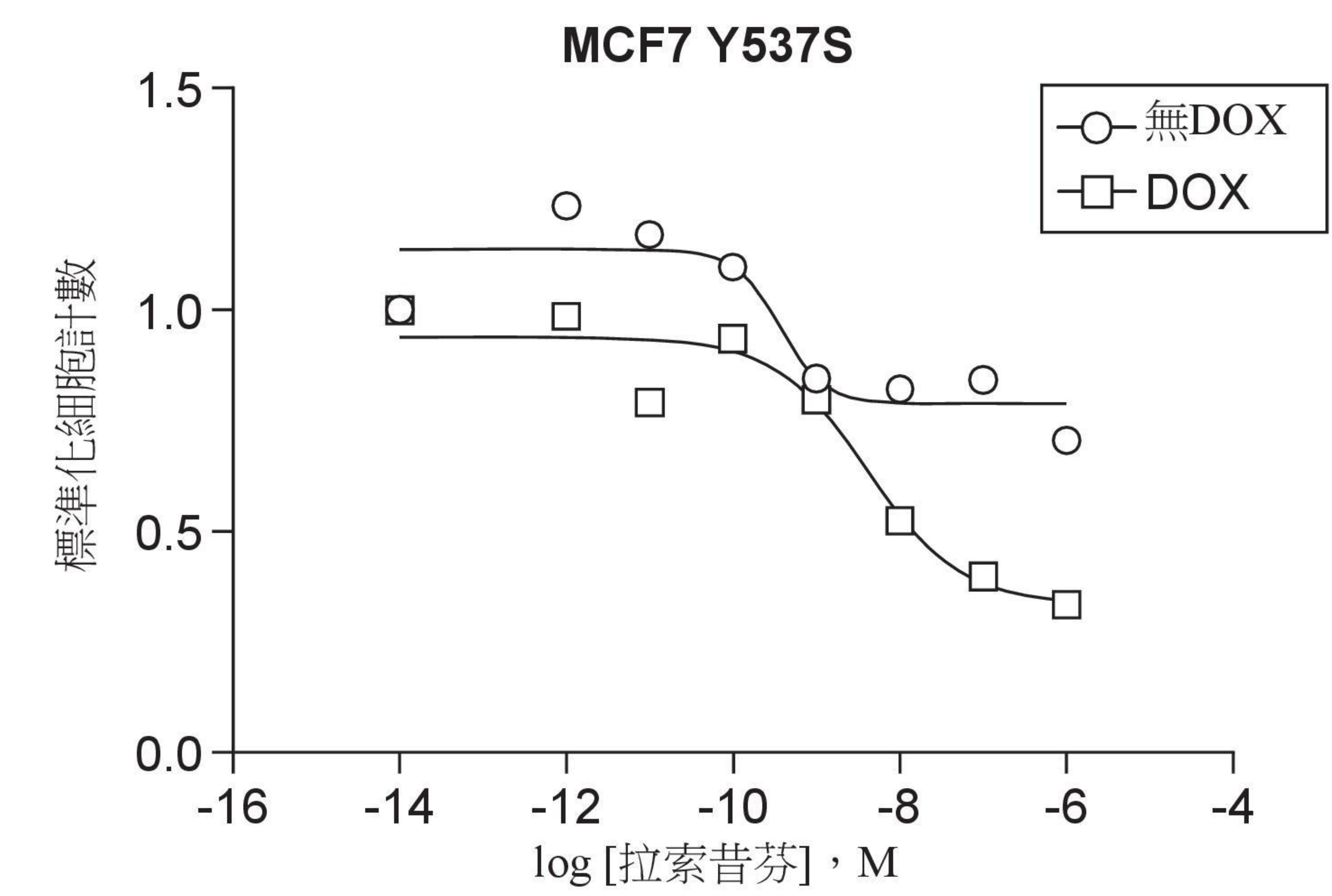
【圖1B】



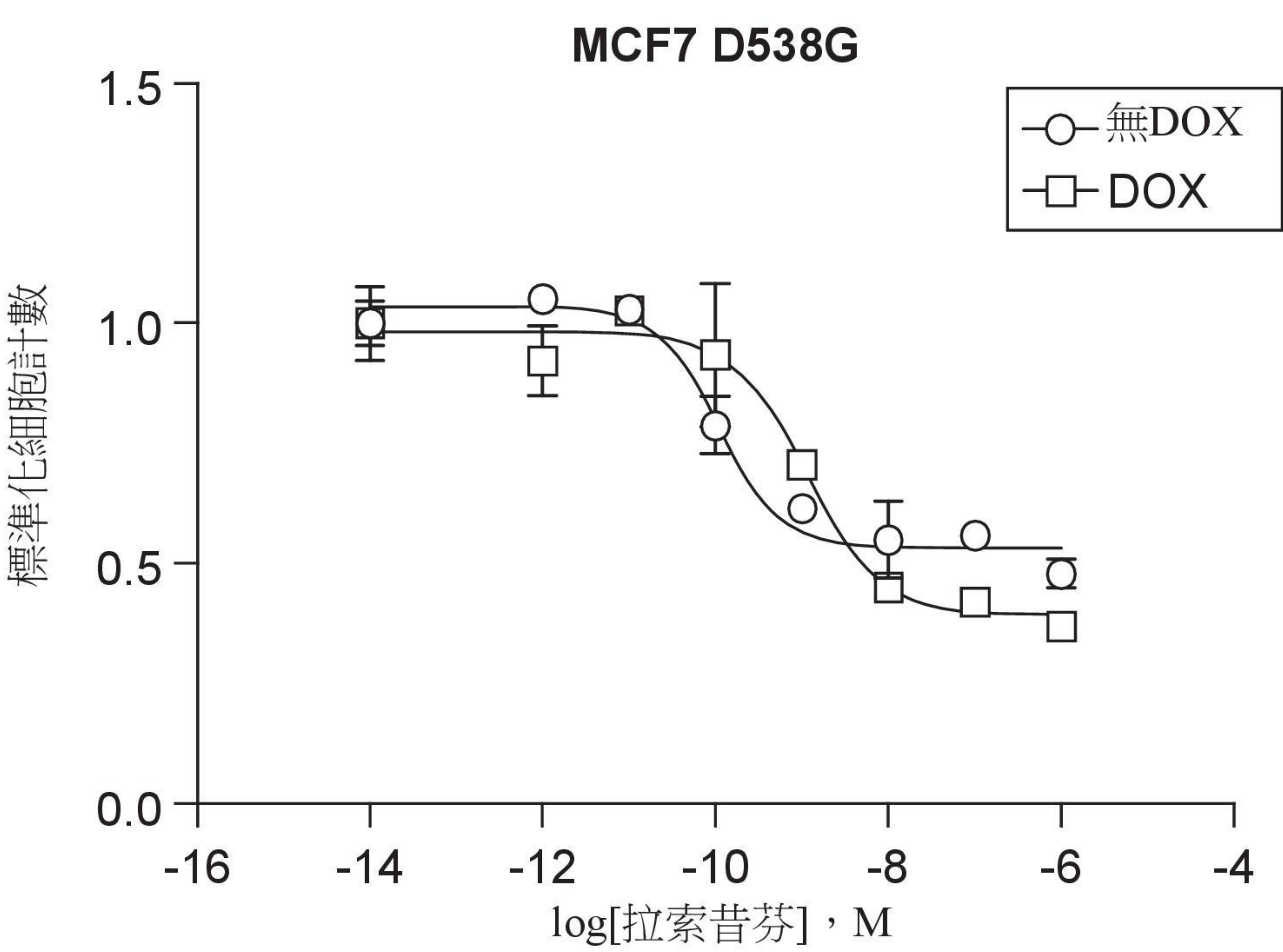
【圖2A】



【圖2B】



【圖3A】



【圖3B】