202034955

(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 202034955 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：108145197 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 12 月 10 日

(51)Int. Cl.： *A61K45/06 (2006.01)* *A61K31/40 (2006.01)*
A61K31/69 (2006.01) *A61K39/395 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/12/10 美國 62/777,352
2019/10/22 美國 62/924,429

(71)申請人：美商百歐克斯賽爾治療公司 (美國) BIOXCEL THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：歐尼爾 文森 約翰 O'NEILL, VINCENT JOHN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：3 共 119 頁

(54)名稱

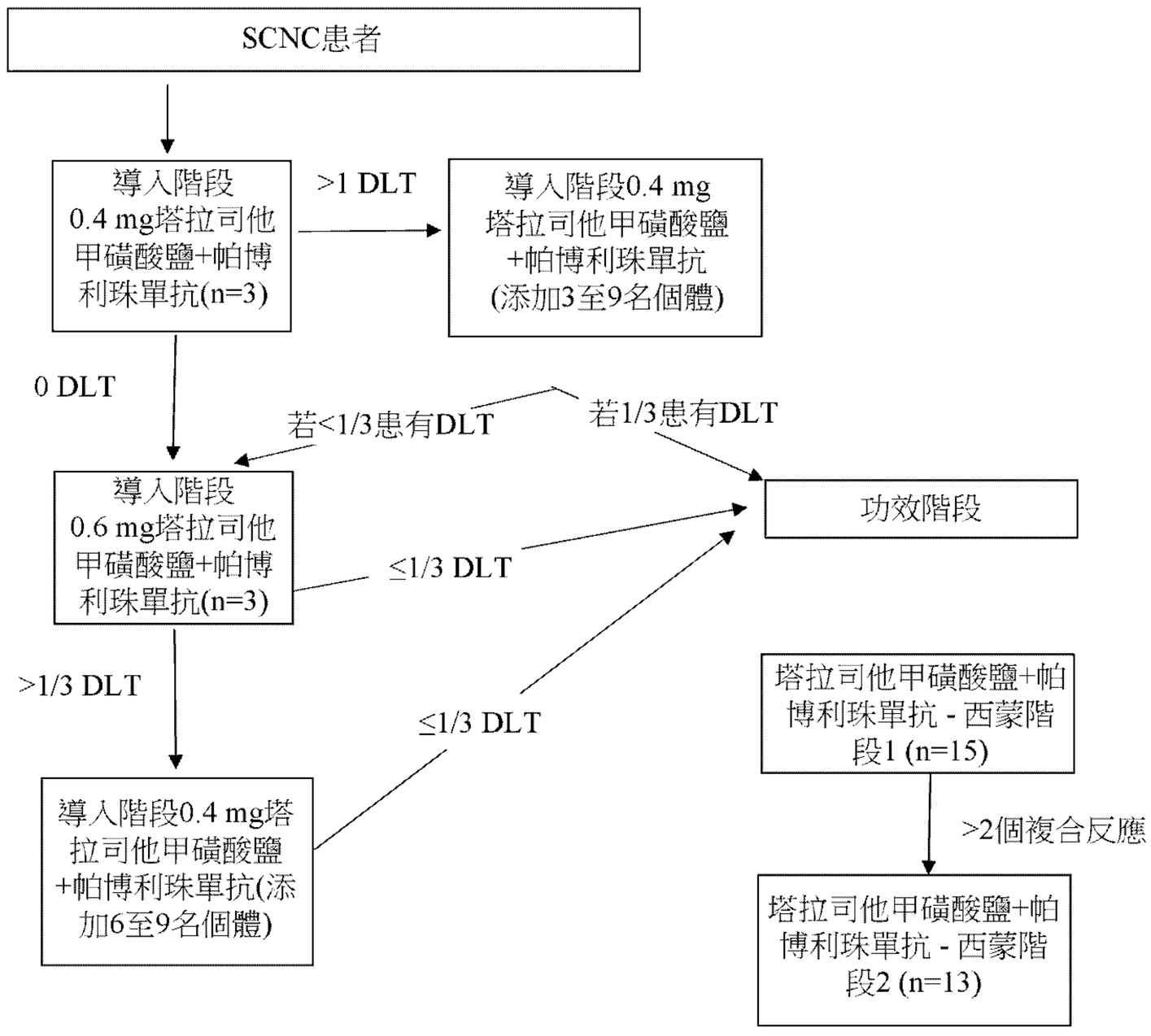
使用免疫調節治療癌症之新穎方法

(57)摘要

本發明提供一種藉由投與塔拉司他(Talabostat)或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗(Pembrolizumab)來治療罹患前列腺癌之個體的方案。

The present disclosure provides a regimen for treating a subject afflicted with prostate cancer by administering Talabostat or a pharmaceutically acceptable salt thereof and Pembrolizumab.

指定代表圖：


SCNC患者
導入階段
0.4 mg塔拉司他甲磺酸鹽+帕博利珠單抗(n=3)
>1 DLT
導入階段0.4 mg塔拉司他甲磺酸鹽+帕博利珠單抗(添加3至9名個體)
0 DLT
若<1/3患有DLT
若1/3患有DLT
導入階段
0.6 mg塔拉司他甲磺酸鹽+帕博利珠單抗(n=3)
功效階段
≤1/3 DLT
>1/3 DLT
≤1/3 DLT
導入階段0.4 mg塔拉司他甲磺酸鹽+帕博利珠單抗(添加6至9名個體)
塔拉司他甲磺酸鹽+帕博利珠單抗 - 西蒙階段1 (n=15)
>2個複合反應
塔拉司他甲磺酸鹽+帕博利珠單抗 - 西蒙階段2 (n=13)

【圖1】

202034955

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用免疫調節治療癌症之新穎方法

【英文發明名稱】

NOVEL APPROACH FOR TREATMENT OF CANCER USING IMMUNOMODULATION

【中文】

本發明提供一種藉由投與塔拉司他(Talabostat)或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗(Pembrolizumab)來治療罹患前列腺癌之個體的方案。

【英文】

The present disclosure provides a regimen for treating a subject afflicted with prostate cancer by administering Talabostat or a pharmaceutically acceptable salt thereof and Pembrolizumab.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用免疫調節治療癌症之新穎方法

【英文發明名稱】

NOVEL APPROACH FOR TREATMENT OF CANCER USING IMMUNOMODULATION

【技術領域】

【0001】 本發明係在免疫腫瘤學領域中，且更特定言之，係關於一種包含塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗以治療前列腺癌之治療方案。

【先前技術】

【0002】 癌症為始於可發展為贅瘤之微小瘤前變化的多步驟過程，贅生性病灶可能產生越來越強的侵襲、生長、轉移及異質性能力。當前用於治療癌症之療法涉及手術、激素療法、放射療法、化學療法及免疫療法。用於治療癌症之免疫療法已隨著吾人對免疫系統理解的提高而演變。特定言之，對癌細胞擾亂抗腫瘤免疫反應之能力的瞭解已提供一種用於研發靶向免疫檢查點之新穎免疫療法的基本原理，該等免疫檢查點引起腫瘤細胞逃避免疫系統之偵測及破壞。

【0003】 此類免疫逃逸機制直接由腫瘤細胞或由腫瘤微環境介導。已知腫瘤細胞表現膜蛋白、分泌產物、酶、抗炎性細胞介素及趨化介素，以在腫瘤細胞之基因組中產生變化，幫助免疫逃避及免疫抑制。同時，腫瘤微環境發揮關鍵作用。

【0004】 免疫檢查點分子，諸如PD-1、PD-L1、CTLA-4為細胞表

面信號傳導受體，在調節腫瘤微環境中之T細胞反應方面起重要作用。已展示腫瘤細胞藉由上調其表現及活性來利用此等檢查點達到其益處。因此，已研發出免疫檢查點抑制劑，其可釋放免疫系統破壞癌症的特性。最近發現已確定免疫檢查點或目標，如PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、CCR4、OX40、OX40L、IDO及A2AR，為引起免疫逃避、充當免疫系統之「剎車」的蛋白質。特定免疫檢查點抑制劑(包括針對CTLA-4之抗體、PD-1受體及其配位體PD-L1)已在臨床中產生令人印象深刻的結果，使得FDA批准Yervoy® (伊派利單抗(Ipilimumab)；CTLA-4拮抗劑)、Opdivo® (納武單抗(Nivolumab)；PD-1拮抗劑)及Keytruda® (帕博利珠單抗； PD-1拮抗劑)用於多種腫瘤適應症，且隨著正在進行的臨床試驗用於更多的腫瘤適應症。

【0005】 令人遺憾地，檢查點抑制劑遭受若干限制。僅少數用檢查點抑制劑治療之患者呈現穩健的抗腫瘤反應，且大部分反應為不完全的及暫時性的。通常，患者起初有反應，但隨後由於出現抗性路徑而復發，該等路徑主要由於藉由腫瘤細胞產生非免疫容許的微環境而發生。

【0006】 兩種檢查點抑制劑伊派利單抗及納武單抗之組合已展示，黑素瘤患者中反應率自11%及32% (使用對應的單一療法可見)增加至60% (使用組合)。令人遺憾地，此組合具有與過度免疫反應相關的高毒性之顯著缺點，導致肺炎、肝炎、結腸炎及其他免疫相關病症。

【0007】 塔拉司他(Talabostat)亦稱為PT-100 (Val-boroPro；L-纈胺醯基-L-硼脯胺酸)，最初由Point Therapeutics在2000年至2007年期間研發。其為可經口的二肽基肽酶(如FAP及DPP8及DPP9)之合成選擇性抑制劑。塔拉司他分子之立體異構體揭示於美國專利第6,825,169號中，而其

經口調配物，諸如錠劑、膠囊、口含錠揭示於美國專利第7,265,118號中。

【0008】 塔拉司他在免疫逃避中起重要作用，且調節先天性及/或後天性免疫兩者。然而，已報導塔拉司他在治療有效劑量下呈現多種副作用，其中最常見不良事件為水腫/周邊腫脹、低血壓、低血容量症及眩暈。在某些癌症臨床試驗中，此等所報導之不良事件以及原發性及繼發性結果不足已使得塔拉司他作為抗癌劑使用有限。

【0009】 在吾人之美國專利申請公開案第2017/0266280A1號(以全文引用之方式併入本文中)中，吾人揭示新穎發現：諸如塔拉司他之選擇性二肽基肽酶(DPP)抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合在治療癌症中有效。出人意料地，該組合在無伴隨的治療限制性副作用之情況下有效。本發明係基於以下新發現：當在特定治療方案下投與塔拉司他與PD-1拮抗劑帕博利珠單抗時，兩者組合可特別有效地治療前列腺癌。

【0010】 因此，本發明之主要目的為提供用於使用新穎治療方案治療前列腺癌的改良療法，該治療方案包含塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗。該治療方案亦可對治療一或多種其他實體腫瘤有效，諸如已證明帕博利珠單抗對其具有或可預期具有有益抗癌作用之晚期實體腫瘤。

【發明內容】

【0011】 本發明係基於如下發現：在特定治療方案中，塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗之組合為治療罹患前列腺癌之個體的極有效療法。特定言之，所使用之各活性劑量及所選擇之給藥時程使得前列腺癌(例如小細胞神經內分泌前列腺癌；SCNC)得到非常有效的治

療。

【0012】 因此，在主要態樣中，本發明提供一種治療有需要個體之前列腺癌的方案，其包含向該個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之帕博利珠單抗。

【0013】 另一態樣提供一種治療前列腺癌之方法，其包含向有需要之個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之帕博利珠單抗。

【0014】 在一特定態樣中，在相關時間向個體投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗之各別醫藥調配物，且在約21天之一或多個治療週期期間，以適合的量投與該個體，使其組合之免疫治療作用最大化。

【0015】 另一態樣提供一種增強患有前列腺癌之個體之免疫反應的方法，該方法包含向該個體投與包含作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之帕博利珠單抗的方案。

【0016】 在一些態樣中，本發明提供一種包含塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽的第一醫藥調配物，其與帕博利珠單抗之各別的第二醫藥調配物組合用於治療前列腺癌，其中該第一醫藥調配物包含塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種醫藥學上可接受之載劑或佐劑，且該第二醫藥調配物包含帕博利珠單抗以及一或多種醫藥學上可接受之載劑或佐劑。

【0017】 在另一態樣中，本發明提供一種增強罹患前列腺癌之個體之先天性免疫反應的方法，該方法包含向該個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之帕博利珠單抗，

其中先天性免疫反應增強與腫瘤破壞自然殺手細胞及巨噬細胞增加以及NK細胞及CD8+ T細胞之活性相關。

【0018】 在另一態樣中，本發明提供一種增強罹患前列腺癌之個體之先天性免疫反應的方法，該方法包含向該個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之帕博利珠單抗，其中先天性免疫反應增強與抑制T調節細胞相關。

【0019】 在一些態樣中，本發明提供一種用於治療前列腺癌之套組，該套組包含：

(i) 第一醫藥調配物，其包含塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽；

(ii) 包含帕博利珠單抗之第二醫藥調配物，及

(iii) 根據本文所描述之方法及方案使用該第一及第二醫藥調配物的說明書

【0020】 本發明之其它特徵、目標及優勢將自描述及圖式及申請專利範圍而顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0021】 **圖1**：展示在治療導入階段及功效階段期間向患有SCNC之個體投與塔拉司他甲磺酸鹽(Talabostat mesylate)及帕博利珠單抗的流程。

【0022】 **圖2**：展示在4或5個治療週期期間第1組中之三個個體中的前列腺特異性抗原(PSA)水準。

【0023】 **圖3**：展示在治療導入階段及功效階段期間向患有晚期實體癌症之個體投與塔拉司他甲磺酸鹽及帕博利珠單抗的流程。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0024】本申請案主張2018年12月10日申請之美國臨時申請案第62/777,352號及2019年10月22日申請之美國臨時申請案第62/924,429號之優先權，該等申請案之內容各自出於所有目的以其全文併入。

【0025】在以下段落中，更詳細地定義本發明之不同態樣。除非相反地清楚指示，否則如此定義之各態樣可與任何其他態樣組合。具體而言，任何指明為較佳或有利之特徵可與任何其他指明為較佳或有利之特徵組合。

縮寫：

【0026】如本文所用，以下縮寫具有以下含義：

A2AR：A2A腺苷受體

ADT：雄激素去除療法

ALK：多形性淋巴瘤激酶

ALT：丙胺酸轉胺酶

ANC：絕對嗜中性白血球計數

AR：雄激素受體

AST：天冬胺酸轉胺酶

AUC：血漿濃度-時間曲線下之面積

$AUC_{0\text{-最後}}$：最後可量測濃度之血漿濃度時間曲線下面積

BS：骨骼掃描

BUN：血尿素氮

CAF：癌症相關纖維母細胞

CLL：慢性淋巴球性白血病

CR：完全反應

CRPC：去勢抵抗性前列腺癌

CT：電腦斷層攝影術

CTC：循環腫瘤細胞

ctDNA：循環腫瘤DNA

CTLA4：細胞毒性T淋巴球相關蛋白4

CPS：組合的正指數(positive score)

DPP：二肽基肽酶

DKA：糖尿病酮酸中毒

DLT：劑量限制性毒性

DOR：反應之持續時間

DSRC：資料安全性審查委員會(Data Safety Review Committee)

EGFR：表皮生長因子受體

ECOG：東部腫瘤協作組(Eastern Cooperative Oncology Group)

eCRF：電子病例報導表格

EOT：治療結束

FAP：纖維母細胞活化蛋白

GM-CSF：顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子

G-CSF：顆粒球-群落刺激因子

GCP：優良臨床實驗規範

HER2：人類表皮生長因子受體2

HCC：肝細胞癌

ICI：免疫檢查點抑制劑

IC50：半最大抑制濃度

ICH：國際協調委員會(International Council for Harmonisation)

IEC：獨立倫理委員會(Independent Ethics Committee)

IL：介白素

IDO：吲哚胺2,3-二氧酶

IMT：發炎性肌纖維母細胞瘤

IrCR：免疫相關之完全型疾病

irPR：免疫相關之部分反應

irSD：免疫相關之穩定型疾病

IND：研究中新藥(應用)

IRB：機構審查委員會(Institutional Review Board)

iRECIST：實體腫瘤之免疫反應評估準則

ITT：治療意願

LAG3：淋巴球活化基因3蛋白

LDH：乳酸脫氫酶

LHRH：促黃體激素釋放激素

MSI-H：微衛星不穩定性-較高

MDSC：骨髓衍生之抑制細胞

MedDRA：用於調節活性之醫學辭典

MRI：磁共振成像

mRNA：信使核糖核酸

NK：自然殺手

NCI CTCAE：國家癌症研究所不良事件常見術語準則(National

Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)

NEPC：神經內分泌前列腺癌

NHL：非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma)

NSCLC：非小細胞肺癌

OS：總體存活期

PCWG3：前列腺癌工作第3組

PD：進行性疾病

PD-1：計劃性細胞死亡1

PD L1：計劃性死亡配位體1

PD L2：計劃性死亡配位體2

PFS：無進展存活期

PR：部分反應

PD-1：計劃性細胞死亡1

Q.D：每天一次

QTcB：使用巴澤特公式(Bazett's formula)校正QT間期的心率

RECIST：實體腫瘤之反應評估準則

rPFS：射線照相無進展存活期

SD：穩定型疾病

SAE：嚴重不良事件

SAP：統計分析計劃

SJS：史蒂芬斯-瓊森症候群(Stevens-Johnson syndrome)

SCNC：小細胞神經內分泌前列腺癌

sHASEGP：可溶性中和活性玻尿酸酶醣蛋白

TIM3：T細胞免疫球蛋白及含有3之黏蛋白結構域

Treg：調節T細胞或T調節細胞

TPS：腫瘤比例評分

TRAE：治療相關不良事件

TEN：中毒性表皮壞死溶解

T1DM：1型糖尿病

Tmax：最大觀測濃度之時間

ULN：正常上限

【0027】意欲用於本發明之治療劑塔拉司他及帕博利珠單抗描述如下：

1. 治療劑

a) 塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽：

【0028】塔拉司他可互換地稱為PT-100、塔拉司他(USAN)及[(2R)-I-I [(2S)-2-胺基-3-甲基-1-側氧基丁基]-2-吡咯啶基]硼酸。塔拉司他具有CAS登記編號149682- 77-9。塔拉司他，亦稱為Val-boro-pro (L-纈胺醯基-硼脯胺酸)，揭示於PCT申請公開案第1989/003223號中。塔拉司他之IUPAC名稱為[(2R)-1-[(2S)-2-胺基-3-甲基丁醯基]吡咯啶-2-基]硼酸。塔拉司他(PubChem ID: 6918572)或其醫藥學上可接受之鹽，諸如塔拉司他甲磺酸鹽(PubChem CID: 1152248)。在一些態樣中，可使用游離鹼。在其他態樣中，塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽可為溶劑合物。在大部分臨床調配物中，塔拉司他以鹽形式提供，例如塔拉司他甲磺酸鹽。塔拉司他有兩個具有R、S組態之對掌性中心。塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽可以線性及環狀形式兩者之形式存在(RJ Snow等人, J. Am. Chem.

Soc., 1994, 116 (24), 第10860-10869頁)。

【0029】 塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽藉由調節多種細胞內及細胞外二肽基肽酶而有效治療癌症。更特定言之，細胞內及細胞外二肽基肽酶包含纖維母細胞活化蛋白、DPP 8/9、CD26/DPP4及DPP2。塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽具有雙重作用機制，其包括經由FAP抑制之基質靶向活性及經由DPP 8/9抑制之靶向免疫刺激活性。塔拉司他抑制FAP酶活性，由此抑制腫瘤生長。塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽亦抑制DPP8/9，由此(經由卡斯蛋白酶1)誘發腫瘤及淋巴結基質中之IL 1β反應。因為塔拉司他雙重作用機制在單一藥劑中組合腫瘤靶向活性及免疫刺激活性，所以其導入治療癌症之新穎方法。

b) **帕博利珠單抗：**

【0030】 帕博利珠單抗(亦稱為MK-3475、拉莫利珠單抗(Lambrolizumab)、Keytruda®及SCH-900475)為一種人類化抗體，其靶向淋巴球之PD-1受體，由此阻斷PD-1抑制信號轉導。帕博利珠單抗可易於自市場取得。

2. **使用方法：**

【0031】 本發明部分地基於使用有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗治療前列腺癌(例如SCNC)的改良方案。如本文所用之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽與帕博利珠單抗之組合可產生總體增強的抗癌作用，諸如改善的T細胞激活、增加的T細胞刺激、增加的嗜中性白血球及巨噬細胞跨越腫瘤微環境之浸潤、降低的腫瘤體積、增加的自然殺手細胞活化、增強的樹突狀細胞之活化、協同增加的促炎性細胞介素(IL2、IL18、IFN γ 、IL6、IL12p40、IL 15、IL 7、G-CSF及GM-

CSF)、增強的抗腫瘤記憶反應、減少的轉移及減少的毒性。

【0032】 在一個實施例中，本發明提供一種組合，其包含有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之帕博利珠單抗，其在一或多個治療週期中向罹患前列腺癌(例如SCNC)之個體投與，各週期之持續時間為約21天。

【0033】 使用本發明之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗的特定方案的優勢在於，在個體中減少前列腺癌(例如SCNC)之發展、降低腫瘤負荷、減少癌轉移及/或促使腫瘤消退。

【0034】 因此，在一個態樣中，本發明係關於塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽與帕博利珠單抗之組合，在特定治療方案中投與罹患前列腺癌(例如SCNC)之個體以促進有效抗腫瘤反應。

【0035】 在一個實施例中，本文提供一種在罹患前列腺癌(例如SCNC)之個體中延遲腫瘤進展或預防或延遲腫瘤復發、腫瘤生長或擴散的方法，該方法包含歷經一或多個治療週期向個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗，各週期之持續時間為約21天。

【0036】 在另一實施例中，本文提供一種提高罹患前列腺癌(例如SCNC)之個體之免疫功能的方法，該方法包含歷經一或多個治療週期向該個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗，各週期之持續時間為約21天。

【0037】 在另一實施例中，本文提供一種用於在罹患前列腺癌(例如SCNC)之個體中起始、維持或增強抗腫瘤免疫反應的方法，該方法包含歷經一或多個治療週期向個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他

或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗，各週期之持續時間為約21天。

【0038】 在一些實施例中，本文所述之治療方案在停止治療之後引起個體之持續反應。

【0039】 在一些實施例中，個體患有可處於早期或晚期之前列腺癌。在一特定實施例中，癌症為晚期惡性固體贅瘤。在另一特定實施例中，癌症為復發性惡性固體贅瘤。

【0040】 在一些實施例中，前列腺癌為轉移性的。

【0041】 在一些實施例中，個體為人類。

【0042】 在另一實施例中，本發明提供一種在較低有效劑量之塔拉司他的情況下用於降低塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽的毒性的方法，該方法包含在本文所述之治療方案中向罹患前列腺癌(例如SCNC)的個體投與作為各別醫藥調配物的塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗。

【0043】 在另一實施例中，本發明之治療方案包含使用作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗，來產生相比於僅向個體投與塔拉司他時之先天性免疫反應提高了的先天性免疫反應。先天性免疫反應可藉由將先天性免疫細胞(尤其巨噬細胞)浸潤至血液及NK細胞浸潤至腫瘤中來提高。此外，包含有效量的塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗的本發明治療方案，可產生對Treg功能的抑制作用，其強於僅使用塔拉司他獲得的抑制作用。

【0044】 與使用塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗的單一療法相比，包含有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗的本發明治療方案亦可顯著增加免疫子群(諸如NK細胞及巨噬細

胞)之腫瘤浸潤。

3. **治療方案：**

【0045】 在一些實施例中，在約21天之各治療週期期間，塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽可在第1天至第14天以有效劑量投與，且帕博利珠單抗可在第1天以有效劑量投與。該方案可有效治療罹患前列腺癌(例如SCNC)之個體。本文揭示之治療前列腺癌(例如SCNC)之方案亦可更一般而言用於治療患有實體腫瘤(例如晚期實體腫瘤)之個體。

【0046】 塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽可在本發明方案中以單次日劑量投與，或更特定言之，作為多個劑量單位投與，以獲得有效總日劑量來治療罹患前列腺癌(例如SCNC)之個體。在替代實施例中，可一天兩次在本發明之劑量方案中投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽，以獲得有效總日劑量來治療罹患前列腺癌(例如SCNC)之個體。

【0047】 在本發明方案中，帕博利珠單抗可適宜地以單次劑量形式投與，以有效治療罹患前列腺癌(例如SCNC)之個體。

【0048】 在某些實施例中，帕博利珠單抗可藉由注射(例如，經靜脈內)，最佳地以持續30分鐘之連續輸注形式以每天約1 mg/kg至約10 mg/kg之總劑量投與。在本發明之治療方案中，靜脈內投與的帕博利珠單抗之適合劑量可適宜地為每天約100 mg至約500 mg，例如每天約200 mg。

【0049】 在一些實施例中，帕博利珠單抗(MK-3475)作為液體藥物投與，該液體藥物包含含25 mg/ml MK-3475、7% (w/v)蔗糖、0.02% (w/v)聚山梨醇酯80之10 mM組胺酸緩衝液(pH 5.5)，且所選劑量之藥物藉由IV灌注經約30分鐘之時段投與。

【0050】 在某些實施例中，可藉由經口途徑(例如錠劑)適宜地以約

0.001 mg/kg至約0.1 mg/kg(例如0.001 mg/kg至約0.035 mg/kg、0.001 mg/kg至約0.014 mg/kg)之總日劑量投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽。在本發明之治療方案中，經由一或多種(例如兩種或三種)錠劑經口投與之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽的適合日劑量可適宜地為約0.1 mg至約1 mg (約0.1 mg、約0.2 mg、約0.3 mg、約0.4 mg、約0.5 mg、約0.6 mg、約0.7 mg、約0.8 mg、約0.9 mg、約1 mg，較佳約0.1 mg至約0.6 mg，最佳約0.4 mg至約0.6 mg)。在一特定實施例中，塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽可以分次劑量每天兩次約0.3 mg之劑量經口投與。

【0051】 用於治療罹患前列腺癌(例如SCNC)之人類患者的適合治療方案包括，例如向該患者投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗中之每一者。其中該方案包含至少一個投與週期(例如1、2、3、4、5、6個或更多個週期)，其中各週期為約21天之時段，且其中對於各週期，塔拉司他實驗室或其醫藥學上可接受之鹽在第1至14天之每一天經口投與(例如藉由錠劑)，且帕博利珠單抗在第1天靜脈內投與。

【0052】 在一特定實施例中，在約21天之一或多個治療週期期間，塔拉司他在第1天至第14天以約0.4 mg至約0.6 mg之總日劑量投與，且帕博利珠單抗在第1天以約100 mg至約500 mg之總劑量投與，例如每天約200 mg。

【0053】 在另一實施例中，塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽之日劑量可隨時間推移而變化。舉例而言，與在後續週期(例如功效階段)期間相比，在第一週期(包括導入階段)期間，塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽可以較低日劑量投與。舉例而言，塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽可

適宜地在導入階段期間以約0.4 mg之日劑量投與，且在功效階段期間以約0.6 mg之日劑量投與。在另一實施例中，塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽可在導入階段期間以約0.6 mg之日劑量投與，且在功效階段期間以約0.4 mg之日劑量投與。

【0054】 在其他實施例中，只要觀測到臨床益處或直至存在完全反應，確認進行性疾病或不可管控的毒性，就以任何所需數目的治療週期向罹患前列腺癌(例如SCNC)之個體投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗。

【0055】 在其他實施例中，根據本發明之治療方案使用的塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗之日劑量，可低於塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗中之一者或兩者作為單一藥劑投與以治療罹患前列腺癌(例如SCNC)之個體的日劑量。

【0056】 在一些實施例中，組合療法較佳在患者實現完全反應之後投與至少12週(三個4週週期或四個3週週期)，更佳至少24週且甚至更佳至少2至4週。

【0057】 在一些實施例中，單次投與週期包含21天(21天週期)。在特定實施例中，在21天週期之第1天至第14天每日一次(QD)投與塔拉司他甲磺酸鹽，加上在每21天之第1天靜脈內(IV)投與的200 mg帕博利珠單抗。

【0058】 在一些實施例中，單次投與週期包含21天(21天週期)。在特定實施例中，塔拉司他甲磺酸鹽在21天週期之第1天至第14天以0.3 mg之劑量每天兩次投與，加上在每21天之第1天靜脈內(IV)投與的200 mg帕博利珠單抗。

【0059】 在一些實施例中，本發明之組合療法投與至先前未經生物治療劑或化學治療劑治療，亦即未治療之患者。在其他實施例中，該組合療法投與至在使用生物治療劑或化學治療劑之先前療法之後未能實現持續反應，亦即經歷治療之患者。

【0060】 在本文所述之方法或方案中之任一者的一些實施例中，在該時段之前，個體用塔拉司他甲磺酸鹽作為單一療法治療，且視情況，先前用塔拉司他甲磺酸鹽作為單一療法之治療不成功。在本文所述之任一方法或方案之一些實施例中，在一段時間之前，患者用帕博利珠單抗或其生物類似物作為單一療法治療，且視情況，先前用帕博利珠單抗或其生物類似物之治療不成功。

【0061】 適合之時段可由熟習此項技術者(例如醫師)確定。如可在此項技術中瞭解，適合之時段可由熟習此項技術者基於以下中之一或多者來確定：患者之疾病階段、患者之質量及性別、臨床試驗指導原則(例如，聯邦政府網站上之彼等指導原則)及關於經批准藥物標記之資訊。舉例而言，適合之時段可為，例如1週至2年、1週至22個月、1週至20個月、1週至18個月、1週至16個月、1週至14個月、1週至12個月、1週至10個月、1週至8個月、1週至6個月、1週至4個月、1週至2個月、1週至1個月、2週至2年、2週至22個月、2週至20個月、2週至18個月、2週至16個月、2週至14個月、2週至12個月、2週至10個月、2週至8個月、2週至6個月、2週至4個月、2週至2個月、2週至1個月、1個月至2年、1個月至22個月、1個月至20個月、1個月至18個月、1個月至16個月、1個月至14個月、1個月至12個月、1個月至10個月、1個月至8個月、1個月至6個月、1個月至4個月、1個月至2個月、2個月至2年、2個月至22個月、2個月至20

個月、2個月至18個月、2個月至16個月、2個月至14個月、2個月至12個月、2個月至10個月、2個月至8個月、2個月至6個月、2個月至4個月、3個月至2年、3個月至22個月、3個月至20個月、3個月至18個月、3個月至16個月、3個月至14個月、3個月至12個月、3個月至10個月、3個月至8個月、3個月至6個月、4個月至2年、4個月至22個月、4個月至20個月、4個月至18個月、4個月至16個月、4個月至14個月、4個月至12個月、4個月至10個月、4個月至8個月、4個月至6個月、6個月至2年、6個月至22個月、6個月至20個月、6個月至18個月、6個月至16個月、6個月至14個月、6個月至12個月、6個月至10個月、6個月至8個月、8個月至2年、8個月至22個月、8個月至20個月、8個月至18個月、8個月至16個月、8個月至14個月、8個月至12個月、8個月至10個月、10個月至2年、10個月至22個月、10個月至20個月、10個月至18個月、10個月至16個月、10個月至14個月、10個月至12個月、12個月至2年、12個月至22個月、12個月至20個月、12個月至18個月、12個月至16個月或12個月至14個月(包括端點)。

4. **醫藥調配物**

【0062】在一個實施例中，本發明提供適用於本文中之治療方案中的醫藥調配物，其包含有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之帕博利珠單抗以及一或多種醫藥學上可接受之載劑或佐劑。可使用本文中所描述或此項技術中已知之醫藥學上可接受之載劑或佐劑中之任一者。如本文所用，術語「醫藥調配物」係指包含塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽的調配物或包含帕博利珠單抗的調配物，其中各調配物亦包含一或多種醫藥學上可接受之載劑或佐劑。醫藥學上可接受之載劑或佐劑為熟習此項技術者所熟

知，且通常視所選擇之投與途徑而定。

【0063】 在一些實施例中，包含塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑或佐劑的第一調配物及包含帕博利珠單抗及一或多種醫藥學上可接受之載劑或佐劑的第二調配物根據本文所揭示之治療方案投與，以產生治療罹患前列腺癌(例如SCNC)之個體的協同效應。

【0064】 醫藥調配物可以多種方式調配，包括例如液體、半固體及固體劑型，諸如液體溶液(例如可注射溶液及可輸注溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、丸劑、散劑、脂質體及栓劑。在一些實施例中，組合物可調配成可注射或可輸注溶液。調配物呈適於經口、靜脈內、動脈內、肌肉內、皮下、非經腸、經黏膜、經皮或局部投與之形式。調配物可調配為立即、控制、延長或延遲釋放組合物。

【0065】 在一些實施例中，包含塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽之調配物可經口投與。在一些實施例中，包含帕博利珠單抗之調配物可非經腸投與。如本文所用，術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、動脈內、腹膜內、心內、鞘內及肌肉內注射以及輸注注射。

【0066】 用於非經腸投與之液體醫藥調配物可調配用於藉由注射或連續輸注投與。在一些實施例中，非經腸調配物可包括預填充注射器、小瓶、用於復原輸注之散劑、在遞送前稀釋(準備稀釋)之輸注用濃縮物、溶液(準備使用)。

【0067】 可注射醫藥調配物可為水性等張溶液或懸浮液，且栓劑可由脂肪乳液或懸浮液製備。

【0068】 經調配用於非經腸投與(例如經由靜脈內注射)之醫藥調配物可適宜地包括液體載劑，或可復原成液體溶液或懸浮液以用於非經腸投與。

【0069】 一般而言，此類調配物通常包含醫藥學上可接受之載劑或佐劑。如本文所用，術語「醫藥學上可接受」意謂由政府監管機構批准或在美國藥典或其他一般公認之藥典中列出適用於動物，尤其適用於人類。

【0070】 用於靜脈內投與之帕博利珠單抗之醫藥調配物可購自市場或使用習知調配技術製備。醫藥學上可接受之載劑一般在所用劑量及濃度下對接受者無毒，且包括但不限於：緩衝劑，諸如磷酸、檸檬酸及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨、氯化六羥季銨、氯化苯甲烴銨、苄索氯銨、苯酚、丁基醇或苄醇、氯丁醇、硫柳汞、對羥基苯甲酸烷基酯(諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、兒茶酚、間苯二酚、環己醇、3-戊醇及間甲酚；低分子量(低於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白； 親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；螯合劑，諸如EDTA；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇、葡萄糖、甘露糖或糊精；鹽形成之抗衡離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白錯合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如聚乙二醇(PEG)。本文中之例示性醫藥學上可接受之載劑進一步包括間質性藥物分散劑，諸如可溶性中性活性玻尿酸酶醣蛋白(sHASEGP)，例如人類可溶性PH-20玻尿酸酶醣蛋白，諸如rHuPH20 (HYLENEX®, Baxter International, Inc.)。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及其類似物)及其適合的混合物之溶劑或復原介質或分散介質。更特定言之，適合於可注射使用之醫藥組合物包括無菌水溶液(在可溶於水時)或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑。在此類情況下，該組合物必須為無菌的且流

動性應達到存在易於注射性之程度。其應在製造及儲存條件下穩定，且將較佳地保護其免遭微生物(諸如細菌及真菌)之污染作用。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液體聚乙二醇或其類似物)及其適合混合物之溶劑或分散介質。適當流動性可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。適用於本文揭示之治療方法的調配物描述於Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., 第16版(1980)。

【0071】 在一些實施例中，調配物包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露糖醇、山梨糖醇)或氯化鈉。關於靜脈內投與，適合載劑包括生理食鹽水、抑菌水、Cremophor EL (BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。可藉由將延遲吸收之藥劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)包括在組合物中而實現可注射組合物之延長吸收。

【0072】 無菌可注射溶液可藉由將所需量之分子單獨或與其他活性劑組合併入於具有本文中所列舉之成分中之一者或組合之適當溶劑中，隨後視需要過濾滅菌來製備。一般而言，藉由將活性化合物併入至含有鹼性分散介質及自上文所列舉之彼等成分之所需其他成分的無菌媒劑中來製備分散液。在用於製備無菌可注射溶液之無菌散劑之情況下，一種製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥，其產生具有活性成分加上來自其先前經滅菌過濾之溶液的任何額外所需成分之散劑。處理注射用製劑，填充至諸如安瓿、袋子、瓶子、注射器或小瓶之容器中，且根據此項技術中已知之方法密封在無菌條件下。此類製品較佳將具有標籤或藥品說明書，其指示相關組合物適用於治療患有自體免疫或贅生性病症或易患自體免疫或贅生性病症之個體。醫藥調配物可經滅菌，及/或含有佐劑，諸如保藏劑、穩定劑、潤濕劑或乳化劑、溶解促進

劑、用於調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。此外，其亦可含有其他治療上有價值之物質。

【0073】 用於皮下施加之溶液或懸浮液調配物通常包括以下組分中之一或多者：無菌載劑，諸如注射用水、鹽水溶液、不揮發性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗菌劑，諸如苄醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸、檸檬酸或磷酸；及張力調節劑，諸如氯化鈉或右旋糖。可用酸或鹼，諸如鹽酸或氫氧化鈉調節pH值。此類製劑可封裝於由玻璃或塑膠製成之安瓿、拋棄式注射器或多劑量小瓶中。

【0074】 用於本文中的經口使用的塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥調配物可以例如錠劑、膠囊、散劑、可分散顆粒、藥囊等形式或以水溶液或懸浮液形式投與，較佳為錠劑形式。經口組合物通常包括惰性載劑(例如稀釋劑)或可食用載劑。調配物可封閉於明膠膠囊中或壓縮成錠劑。可包括醫藥學上相容之黏合劑及/或佐劑材料作為調配物之一部分。錠劑、丸劑、膠囊、顆粒、藥囊、糖衣錠及其類似物可含有以下成分中之任一者或具有類似性質之化合物；黏合劑，諸如微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如褐藻酸、澱粉羥基乙酸鈉(primogel)或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或硬脂酸鹽；滑動劑，諸如膠態二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如胡椒薄荷、水楊酸甲酯或橙調味劑。

【0075】 在一些實施例中，本文所述的包含塔拉司他或醫藥學上可接受之鹽的經口醫藥調配物可包含一或多種醫藥學上可接受之載劑或佐劑，其選自包含膨化劑、緩衝液、界面活性劑及pH調節劑之群。醫藥調配物可經

調節以得到適當的pH。

【0076】 在一特定實施例中，塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽根據本發明之治療方案調配為用於經口投與之錠劑。醫藥錠劑可為立即釋放或緩釋錠劑。錠劑可呈基質或包衣形式。

【0077】 在某些實施例中，包括各種製造上文所提及之調配物或組合物之方法，且此類調配物可藉由此項技術中已知之方法中之任一者製造。

【0078】 例示性立即釋放錠劑包含有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種選自稀釋劑、黏合劑、崩解劑、滑動劑、潤滑劑、pH調節劑及其組合的醫藥學上可接受之載劑。

【0079】 稀釋劑：一或多種稀釋劑包含但不限於：磷酸氫二鈣、普魯蘭(pullulan)、麥芽糊精、異麥芽酮糖醇、糖丸粒、甘露糖醇、噴霧乾燥甘露糖醇、微晶纖維素、二水合磷酸氫鈣、乳糖、糖、山梨糖醇；微晶纖維素及瓜爾膠之混合物(Avicel CE-15)；甘露糖醇、交聯聚維酮(polyplasdone)及賽羅德(syloid) (Pharmaburst)；甘露糖醇、交聯聚維酮(crospovidone)及聚乙酸乙烯酯之混合物(Ludiflash)；異麥芽酮糖醇、Panexcea、F-Melt、蔗糖、鈣鹽及類似無機鹽、重質碳酸鎂及其類似物，以及其混合物。較佳地，其為乳糖或微晶纖維素。

【0080】 黏合劑：一或多種黏合劑包含但不限於低取代羥丙基纖維素、三仙膠(xanthan gum)、聚乙烯吡咯啶酮(聚維酮)、明膠、糖、葡萄糖、天然樹膠、樹膠、合成纖維素、聚甲基丙烯酸酯、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素、甲基纖維素及其他纖維素衍生物及其類似物，以及其混合物。較佳地，黏合劑為聚乙烯吡咯啶酮或羥丙基纖維素或羥丙基甲基纖維素。

【0081】 崩解劑：一或多種黏合劑包含但不限於羥基乙酸澱粉鈉、交聯羧甲纖維素鈉、交聯聚維酮、海藻酸鈉、樹膠、澱粉及矽酸鎂鋁中之至少一者或混合物。較佳地，崩解劑為羥基乙酸澱粉鈉。

【0082】 潤滑劑：一或多種潤滑劑包含但不限於硬脂醯反丁烯二酸鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂、聚乙二醇、金屬硬脂酸鹽、氫化蓖麻油及其類似物，以及其混合物。較佳地，潤滑劑為硬脂酸鎂。

【0083】 滑動劑：一或多種滑動劑包含但不限於硬脂酸、膠態二氧化矽、滑石、矽酸鋁及其類似物，以及其混合物。較佳地，其為滑石。

【0084】 pH調節劑：一或多種pH調節劑包含但不限於有機酸或其鹽，如磷酸、檸檬酸及其類似物。

【0085】 在一個實施例中，塔拉司他之錠劑調配物中成分的相對百分比於下表1中給出：

表1：

調配物含量	量(w/w%)
塔拉司他作為API (可用作塔拉司他甲磺酸鹽)	0.01-2
黏合劑	1-50
崩解劑	1-15
潤滑劑	0.1-5
稀釋劑	30-98
pH調節劑	0-15

塔拉司他甲磺酸鹽之例示性立即釋放錠劑於下表2中給出：

表2：

調配物含量	較佳範圍(w/w%)	量(w/w%)
塔拉司他甲磺酸鹽(69%游離鹼)	0.01-2	0.145
作為黏合劑之聚乙烯吡咯啶	1-50	1.00

酮或羥丙基纖維素或羥丙基甲基纖維素或預膠凝化澱粉		
作為崩解劑之羥基乙酸澱粉鈉或交聯聚維酮	1-15	2.5
作為潤滑劑之硬脂酸	0.1-5	1.500
作為稀釋劑之乳糖	30-90	85.315
作為稀釋劑之微晶纖維素	5-20	9.480
作為pH調節劑之磷酸二氫鈉，單水合物	0-15	0.060
作為pH調節劑之磷酸	用於pH調節	用於pH調節

【0086】 在一些實施例中，塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽可調配為緩釋基質錠劑。例示性延長釋放錠劑包含有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽，且醫藥學上可接受之載劑或佐劑係選自稀釋劑、黏合劑、緩釋材料、滑動劑、潤滑劑、著色劑及其組合。或者，緩釋錠劑包含立即釋放核心及包衣，其中該包衣包含緩釋材料及其他醫藥賦形劑。

【0087】 緩釋材料包含但不限於：聚乙烯吡咯啶酮(K90)、羥丙基甲基纖維素(K4M、K10)、羥丙基纖維素(高黏度級別)、巴西棕櫚蠟、二十二烷酸甘油酯、蓖麻蠟、聚乙酸乙烯酯、羧甲基乙基纖維素、乙基纖維素、鄰苯二甲酸纖維素或丁二酸纖維素，尤其鄰苯二甲酸乙酸纖維素及鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、丁二酸羥丙基甲基纖維素或丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素；高分子聚氧化烯，諸如聚氧化乙烯及聚氧化丙烯，及環氧乙烷及環氧丙烷及其類似物之共聚物。特定的緩釋材料包括聚乙烯吡咯啶酮(K90)、羥丙基甲基纖維素(K4M、K10)、羥丙基纖維素(高黏度級別-HF)、聚氧化乙烯及其類似物。緩釋材料可適宜地存在於錠劑之10 wt.%至50 wt.%範圍內。

【0088】 塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽之例示性緩釋錠劑於以下表3中給出：

表3：

調配物含量	量(w/w%)
塔拉司他作為API (可用作塔拉司他甲磺酸鹽)	0.01-2
作為緩釋材料之聚乙烯吡咯啶酮(K90)或羥丙基甲基纖維素(K4M、K10)或羥丙基纖維素(高黏度級別-HF)或聚氧化乙烯	10-50
作為崩解劑之羥基乙酸澱粉鈉或交聯聚維酮	0-10
作為潤滑劑之硬脂酸鎂或硬脂酸	0.1-10
作為pH調節劑之檸檬酸或磷酸	0-15
作為填充劑之乳糖	30-90

【0089】 在一些較佳實施例中，單位劑量中塔拉司他之量為約100微克/錠劑、約200微克/錠劑、約300微克/錠劑、約400微克/錠劑、約500微克/錠劑、約600微克/錠劑、約700微克/錠劑、約800微克/錠劑。

【0090】 各種方法可用於製造塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽之錠劑，以用於本發明之治療方案。一個製程包括將塔拉司他溶解於適合之溶劑(有或無黏合劑)中且此溶液均勻地分佈於填充劑粒子(其可含有其他材料)上方，形成聚結之粒子/顆粒。亦可使用濕式造粒、塗佈或噴塗方法。顆粒可經適當尺寸化，或可藉由乾式粒化/摻雜/滾筒壓實方法隨後研磨步驟進一步處理，以獲得特定粒度分佈之適合的顆粒。尺寸化顆粒可進一步與其他組分摻合及/或隨後在適合的摻合器中潤滑，且使用適當工具壓縮成特定尺寸之錠劑。對錠劑包衣在適當時可使用習知方法及標準設備進行。

5. 套組

【0091】 在一些實施例中，套組包括包含塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽的調配物及包含帕博利珠單抗的調配物，其使用說明書或不使用說明書。組合治療劑可由相同或不同製造商製造及/或調配。因此，組合治療劑可為完全分開的醫藥劑型或醫藥組合物，其亦彼此獨立地出售。在實施例

中，在以下情況提供用於其組合使用之說明書：(i)在向醫師發行前(例如，在「部分之套組」包含第一治療劑及其他治療劑之情況下)；(ii)在投與前不久由醫師本人(或在醫師指導下)；(iii)由醫師或醫療人員向患者本人。

【0092】 在一個實例中，可投與單次劑量。在另一實例中，可隨時間推移投與若干分次劑量。在另一實例中，可如治療情形之緊急程度所指示按比例減少或增加劑量。如本文所用，單位劑型係指適合作為單一劑量用於治療哺乳動物個體之物理離散單元。各單元可含有經計算以產生所需治療作用的預定量之活性化合物。在一些實施例中，本發明之單位劑型由以下因素規定且直接取決於以下因素：活性化合物之獨特特徵及欲實現之特定治療或預防作用。

【0093】 在一些實施例中，套組包含藥品說明書，該藥品說明書包含使用塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗治療或延遲個體之癌症進展或增強患有癌症之個體之免疫功能的說明書。在一些實施例中，套組包含塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗及藥品說明書，該藥品說明書包含對使用該等藥物治療或延遲個體之癌症進展或增強患有癌症之個體之免疫功能的說明。在一些實施例中，套組包含塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗，及包含對使用其治療或延遲個體之癌症進展或增強患有癌症之個體之免疫功能的說明的藥品說明書。

【0094】 在一些實施例中，套組包含容器，其包括但不限於瓶、小瓶(例如雙室小瓶)、注射器(諸如單室或雙室注射器)及試管。容器可由多種材料(諸如玻璃或塑膠)形成。在一些實施例中，套組可包含標記(例如在容器上或與容器關聯)或藥品說明書。標籤或藥品說明書可指示其中所含之化合物可適用於或意欲用於治療或延遲個體之癌症進展或用於增強患有癌症之個

體之免疫功能。套組可進一步包含自商業及使用者觀點出發而所需的其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

6. 結果

【0095】 根據本文所揭示之治療方案投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗之罹患前列腺癌(例如SCNC)的患者較佳經歷至少一種癌症跡象之改善。在一個實施例中，該改善可藉由可量測腫瘤病灶之數量及/或尺寸減小來量測。在另一實施例中，病灶可使用x射線或CT或MRI掃描量測。在另一個實施例中，可使用細胞學或組織學評估對療法之反應。在另一實施例中，可向罹患前列腺癌(例如SCNC)之患者提供無進展存活期及/或總體存活期之延長。在另一個實施例中，可向罹患晚期實體癌症之患者提供無進展存活期及/或總體存活期之延長。

【0096】 在特定態樣中，抗腫瘤反應為腫瘤特異性反應、臨床反應、腫瘤尺寸/體積之減小、腫瘤特異性生物標記之減小、抗腫瘤細胞介素之增加或其組合。

【0097】 在一特定態樣中，臨床反應為腫瘤生長減少及/或腫瘤尺寸減小。在一特定態樣中，起始、維持或增強抗腫瘤免疫反應用於治療癌症。

【0098】 在另一態樣中，抗腫瘤反應為抑制腫瘤生長、誘發腫瘤細胞死亡、腫瘤消退、預防或延遲腫瘤復發、腫瘤生長、腫瘤擴散或腫瘤消除。

【0099】 在另一態樣中，抗腫瘤反應為減少癌轉移、延遲癌轉移或預防癌轉移。在較佳實施例中，抗腫瘤反應為預防癌轉移。

【0100】 在特定實施例中，腫瘤反應為腫瘤細胞數目之減少。在特定實施例中，腫瘤反應為腫瘤生長速率降低。在特定實施例中，腫瘤反應為二肽基肽酶活性中之阻斷。在特定實施例中，腫瘤反應為誘發促炎性細胞介素

反應及細胞毒性T細胞反應。

【0101】本文所述之治療方案可引起腫瘤尺寸抑制超過約10%、超過約20%、超過約21%、超過約22%、超過約23% 、超過約24%、超過約25%、超過約26%、超過約27%、超過約 28%、超過約29%、超過約30%、超過約31%、超過約32%、超過約33% 、超過約34%、超過約35%、超過約36%、超過約37%、超過約38%、超過約39%、超過約40%、超過約41%、超過約42%、超過約43%、超過約44%、超過約45%、超過約46%、超過約47%、超過約48%、超過約49%、超過約50%、超過約51%、超過約52%、超過約53%、超過約54%、超過約55%、超過約56%、超過約57%、超過約58%、超過約59%、超過約60%、超過約61%、超過約62%、超過約63%、超過約64%、超過約65%、超過66%、超過67%、超過68%、超過69%、超過約70%、超過約71%、超過約72%、超過約73%、超過約74%、超過約75%、超過約76%、超過約77%、超過約78%、超過約79%、超過約80%、超過約81%、超過約82%、超過約83%、超過約84%、超過約85%、超過超過約90%、超過91%、超過92%、超過93%、超過94%、超過約95%、超過96%、超過97%、超過98%、超過99%直至約100%。

【0102】在一些實施例中，本文所提供之方案及方法可引起患者一或多種實體腫瘤體積減小1%至99%（例如，1%至98%、1%至95%、1%至90%、1至85%、1至80%、1%至75%、1%至70%、1%至65%、1%至60%、1%至55%、1%至50%、1%至45%、1%至40%、1%至35%、1%至30%、1%至25%、1%至20%、1%至15%、1%至10%、1%至5%、2%至99%、2%至90%、2%至85%、2%至80%、2%至75%、2%至70%、2%至65%、2%至60%、2%至55%、2%至50%、2%至45%、2%至40%、2%至35%、2%至

30%、2%至25%、2%至20%、2%至15%、2%至10%、2%至5%、4%至99%、4%至95%、4%至90%、4%至85%、4%至80%、4%至75%、4%至70%、4%至65%、4%至60%、4%至55%、4%至50%、4%至45%、4%至40%、4%至35%、4%至30%、4%至25%、4%至20%、4%至15%、4%至10%、6%至99%、6%至95%、6%至90%、6%至85%、6%至80%、6%至75%、6%至70%、6%至65%、6%至60%、6%至55%、6%至50%、6%至45%、6%至40%、6%至35%、6%至30%、6%至25%、6%至20%、6%至15%、6%至10%、8%至99%、8%至95%、8%至90%、8%至85%、8%至80%、8%至75%、8%至70%、8%至65%、8%至60%、8%至55%、8%至50%、8%至45%、8%至40%、8%至35%、8%至30%、8%至25%、8%至20%、8%至15%、10%至99%、10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%至65%、10%至60%、10%至55%、10%至50%、10%至45%、10%至40%、10%至35%、10%至30%、10%至25%、10%至20%、10%至15%、15%至99%、15%至95%、15%至90%、15%至85%、15%至80%、15%至75%、15%至70%、15%至65%、15%至60%、15%至55%、15%至50%、15%至55%、15%至50%、15%至45%、15%至40%、15%至35%、15%至30%、15%至25%、15%至20%、20%至99%、20%至95%、20%至90%、20%至85%、20%至80%、20%至75%、20%至70%、20%至65%、20%至60%、20%至55%、20%至50%、20%至45%、20%至40%、20%至35%、20%至30%、20%至25%、25%至99%、25%至95%、25%至90%、25%至85%、25%至80%、25%至75%、25%至70%、25%至65%、25%至60%、25%至55%、25%至50%、25%至45%、25%至40%、25%至35%、25%至30%、30%至99%、30%至95%、

30%至90%、30%至85%、30%至80%、30%至75%、30%至70%、30%至65%、30%至60%、30%至55%、30%至50%、30%至45%、30%至40%、30%至35%、35%至99%、35%至95%、35%至90%、35%至85%、35%至80%、35%至75%、35%至70%、35%至65%、35%至60%、35%至55%、35%至50%、35%至45%、35%至40%、40%至99%、40%至95%、40%至90%、40%至85%、40%至80%、40%至75%、40%至70%、40%至65%、40%至60%、40%至55%、40%至60%、40%至55%、40%至50%、40%至45%、45%至99%、45%至95%、45%至95%、45%至90%、45%至85%、45%至80%、45%至75%、45%至70%、45%至65%、45%至60%、45%至55%、45%至50%、50%至99%、50%至95%、50%至90%、50%至85%、50%至80%、50%至75%、50%至70%、50%至65%、50%至60%、50%至55%、55%至99%、55%至95%、55%至90%、55%至85%、55%至80%、55%至75%、55%至70%、55%至65%、55%至60%、60%至99%、60%至95%、60%至90%、60%至85%、60%至80%、60%至75%、60%至70%、60%至65%、65%至99%、60%至95%、60%至90%、60%至85%、60%至80%、60%至75%、60%至70%、60%至65%、70%至99%、70%至95%、70%至90%、70%至85%、70%至80%、70%至75%、75%至99%、75%至95%、75%至90%、75%至85%、75%至80%、80%至99%、80%至95%、80%至90%、80%至85%、85%至99%、85%至95%、85%至90%、90%至99%、90%至95%或95%至100%)，其在用組合療法治療1天與2年之間(例如1天與22個月之間、1天與20個月之間、1天與18個月之間、1天與16個月之間、1天與14個月之間、1天與12個月之間、1天與10個月之間、1天與9個月之間、1天與8個月之間、1天與7個月之間、1天與6個月之間、1天與5個月

之間、1天與4個月之間、1天與3個月之間、1天與2個月之間、1天與1個月之間、一週與2年之間、1週與22個月之間、1週與20個月之間、1週與18個月之間、1週與16個月之間、1週與14個月之間、1週與12個月之間、1週與10個月之間、1週與9個月之間、1週與8個月之間、1週與7個月之間、1週與6個月之間、1週與5個月之間、1週與4個月之間、1週與3個月之間、1週與2個月之間、1週與1個月之間、2週與2年之間、2週與22個月之間、2週與20個月之間、2週與18個月之間、2週與16個月之間、2週與14個月之間、2週與12個月之間、2週與10個月之間、2週與9個月之間、2週與8個月之間、2週與7個月之間、2週與6個月之間、2週與5個月之間、2週與4個月之間、2週與3個月之間、2週與2個月之間、2週與1個月之間、1個月與2年之間、1個月與22個月之間、1個月與20個月之間、1個月與18個月之間、1個月與16個月之間、1個月與14個月之間、1個月與12個月之間、1個月與10個月之間、1個月與9個月之間、1個月與8個月之間、1個月與7個月之間、1個月與6個月之間、1個月與5個月之間、1個月與4個月之間、1個月與3個月之間、1個月與2個月之間、2個月與2年之間、2個月與22個月之間、2個月與20個月之間、2個月與18個月之間、2個月與16個月之間、2個月與14個月之間、2個月與12個月之間、2個月與10個月之間、2個月與9個月之間、2個月與8個月之間、2個月與7個月之間、2個月與6個月或之間2個月與5個月之間、2個月與4個月之間、3個月與2年之間、3個月與22個月之間、3個月與20個月之間、3個月與18個月之間、3個月與16個月之間、3個月與14個月之間、3個月與12個月之間、3個月與10個月之間、3個月與8個月之間、3個月與6個月之間、4個月與2年之間、4個月與22個月之間、4個月與20個月之間、4個月與18個月之間、4個月與16個月之間、4個月與14

個月之間、4個月與12個月之間、4個月與10個月之間、4個月與8個月之間、4個月與6個月之間、6個月與2年之間、6個月與22個月之間、6個月與20個月之間、6個月與18個月之間、6個月與16個月之間、6個月與14個月之間、6個月與12個月之間、6個月與10個月或6個月與8個月之間)的時段後發生 (例如，與治療前患者之一或多種實體腫瘤之尺寸相比)。

【0103】 在一些實施例中，本文所提供之方案或方法可提供患有前列腺癌之患者產生癌轉移之風險降低或產生額外癌轉移之風險降低1%至99%(例如，1%至98%、1%至95%、1%至90%、1至85%、1至80%、1%至75%、1%至70%、1%至65%、1%至60%、1%至55%、1%至50%、1%至45%、1%至40%、1%至35%、1%至30%、1%至25%、1%至20%、1%至15%、1%至10%、1%至5%、2%至99%、2%至90%、2%至85%、2%至80%、2%至75%、2%至70%、2%至65%、2%至60%、2%至55%、2%至50%、2%至45%、2%至40%、2%至35%、2%至30%、2%至25%、2%至20%、2%至15%、2%至10%、2%至5%、4%至99%、4%至95%、4%至90%、4%至85%、4%至80%、4%至75%、4%至70%、4%至65%、4%至60%、4%至55%、4%至50%、4%至45%、4%至40%、4%至35%、4%至30%、4%至25%、4%至20%、4%至15%、4%至10%、6%至99%、6%至95%、6%至90%、6%至85%、6%至80%、6%至75%、6%至70%、6%至65%、6%至60%、6%至55%、6%至50%、6%至45%、6%至40%、6%至35%、6%至30%、6%至25%、6%至20%、6%至15%、6%至10%、8%至99%、8%至95%、8%至90%、8%至85%、8%至80%、8%至75%、8%至70%、8%至65%、8%至60%、8%至55%、8%至50%、8%至45%、8%至40%、8%至35%、8%至30%、8%至25%、8%至20%、8%至15%、10%至

99%、10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%至65%、10%至60%、10%至55%、10%至50%、10%至45%、10%至40%、10%至35%、10%至30%、10%至25%、10%至20%、10%至15%、15%至99%、15%至95%、15%至90%、15%至85%、15%至80%、15%至75%、15%至70%、15%至65%、15%至60%、15%至55%、15%至50%、15%至55%、15%至50%、15%至45%、15%至40%、15%至35%、15%至30%、15%至25%、15%至20%、20%至99%、20%至95%、20%至90%、20%至85%、20%至80%、20%至75%、20%至70%、20%至65%、20%至60%、20%至55%、20%至50%、20%至45%、20%至40%、20%至35%、20%至30%、20%至25%、25%至99%、25%至95%、25%至90%、25%至85%、25%至80%、25%至75%、25%至70%、25%至65%、25%至60%、25%至55%、25%至50%、25%至45%、25%至40%、25%至35%、25%至30%、30%至99%、30%至95%、30%至90%、30%至85%、30%至80%、30%至75%、30%至70%、30%至65%、30%至60%、30%至55%、30%至50%、30%至45%、30%至40%、30%至35%、35%至99%、35%至95%、35%至90%、35%至85%、35%至80%、35%至75%、35%至70%、35%至65%、35%至60%、35%至55%、35%至50%、35%至45%、35%至40%、40%至99%、40%至95%、40%至90%、40%至85%、40%至80%、40%至75%、40%至70%、40%至65%、40%至60%、40%至55%、40%至50%、40%至45%、45%至99%、45%至95%、45%至95%、45%至90%、45%至85%、45%至80%、45%至75%、45%至70%、45%至65%、45%至60%、45%至55%、45%至50%、50%至99%、50%至95%、50%至90%、50%至85%、50%至80%、50%至75%、

50%至70%、50%至65%、50%至60%、50%至55%、55%至99%、55%至95%、55%至90%、55%至85%、55%至80%、55%至75%、55%至70%、55%至65%、55%至60%、60%至99%、60%至95%、60%至90%、60%至85%、60%至80%、60%至75%、60%至70%、60%至65%、65%至99%、60%至95%、60%至90%、60%至85%、60%至80%、60%至75%、60%至70%、60%至65%、70%至99%、70%至95%、70%至90%、70%至85%、70%至80%、70%至75%、75%至99%、75%至95%、75%至90%、75%至85%、75%至80%、80%至99%、80%至95%、80%至90%、80%至85%、85%至99%、85%至95%、85%至90%、90%至99%、90%至95%或95%至100%)。

【0104】在一些實施例中，本文所述之治療方案或方法可引起患者存活時間增加(例如1%至400%、1%至380%、1%至360%、1%至340%、1%至320%、1%至300%、1%至280%、1%至260%、1%至240%、1%至220%、1%至200%、1%至180%、1%至160%、1%至140%、1%至120%、1%至100%、1%至95%、1%至90%、1%至85%、1%至80%、1%至75%、1%至70%、1%至65%、1%至60%、1%至55%、1%至50%、1%至45%、1%至40%、1%至35%、1%至30%、1%至25%、1%至20%、1%至15%、1%至10%、1%至5%、5%至400%、5%至380%、5%至360%、5%至340%、5%至320%、5%至300%、5%至280%、5%至260%、5%至240%、5%至220%、5%至200%、5%至180%、5%至160%、5%至140%、5%至120%、5%至100%、5%至90%、5%至80%、5%至70%、5%至60%、5%至50%、5%至40%、5%至30%、5%至20%、5%至10%、10%至400%、10%至380%、10%至360%、10%至340%、10%至320%、10%至300%、10%至

280%、10%至260%、10%至240%、10%至220%、10%至200%、10%至180%、10%至160%、10%至140%、10%至120%、10%至100%、10%至90%、10%至80%、10%至70%、10%至60%、10%至50%、10%至40%、10%至30%、10%至20%、20%至400%、20%至380%、20%至360%、20%至340%、20%至320%、20%至300%、20%至280%、20%至260%、20%至240%、20%至220%、20%至200%、20%至180%、20%至160%、20%至140%、20%至120%、20%至100%、20%至90%、20%至80%、20%至70%、20%至60%、20%至50%、20%至40%、20%至30%、30%至400%、30%至380%、30%至360%、30%至340%、30%至320%、30%至300%、30%至280%、30%至260%、30%至240%、30%至220%、30%至200%、30%至180%、30%至160%、30%至140%、30%至120%、30%至100%、30%至90%、30%至80%、30%至70%、30%至60%、30%至50%、30%至40%、40%至400%、40%至380%、40%至360%、40%至340%、40%至320%、40%至300%、40%至280%、40%至260%、40%至240%、40%至220%、40%至200%、40%至180%、40%至160%、40%至140%、40%至120%、40%至100%、40%至90%、40%至80%、40%至70%、40%至60%、40%至50%、50%至400%、50%至380%、50%至360%、50%至340%、50%至320%、50%至300%、50%至280%、50%至260%、50%至240%、50%至220%、50%至200%、50%至180%、50%至160%、50%至140%、50%至120%、50%至100%、50%至90%、50%至80%、50%至70%、50%至60%、60%至400%、60%至380%、60%至360%、60%至340%、60%至320%、60%至300%、60%至280%、60%至260%、60%至240%、60%至220%、60%至200%、60%至180%、60%至

160%、60%至140%、60%至120%、60%至100%、60%至90%、60%至80%、60%至70%、70%至400%、70%至380%、70%至360%、70%至340%、70%至320%、70%至300%、70%至280%、70%至260%、70%至240%、70%至220%、70%至200%、70%至180%、70%至160%、70%至140%、70%至120%,至100%、70%至90%、70%至80%、80%至400%、80%至380%、80%至360%、80%至340%、80%至320%、80%至300%、80%至280%、80%至260%、80%至240%、80%至220%、80%至200%、80%至180%、80%至160%、80%至140%、80%至120%、80%至100%、80%至90%、90%至400%、90%至380%、90%至360%、90%至340%、90%至320%、90%至300%、90%至280%、90%至260%、90%至240%、90%至220%、90%至200%、90%至180%、90%至160%、90%至140%、90%至120%、90%至100%、100%至400%、100%至380%、100%至360%、100%至340%、100%至320%、100%至300%、100%至280%、100%至260%、100%至240%、100%至220%、100%至200%、100%至180%、100%至160%、100%至140%、100%至120%、120%至400%、120%至380%、120%至360%、120%至340%、120%至320%、120%至300%、120%至280%、120%至260%、120%至240%、120%至220%、120%至200%、120%至180%、120%至160%、120%至140%、140%至400%、140%至380%、140%至360%、140%至340%、140%至320%、140%至300%、140%至280%、140%至260%、140%至240%、140%至220%、140%至200%、140%至180%、140%至160%、160%至400%、160%至380%、160%至360%、160%至340%、160%至320%、160%至300%、160%至280%、160%至260%、160%至240%、160%至220%、

160%至200%、160%至180%、180%至400%、180%至380%、180%至360%、180%至340%、180%至320%、180%至300%、180%至280%、180%至260%、180%至240%、180%至220%、180%至200%、200%至400%、200%至380%、200%至360%、200%至340%、200%至320%、200%至300%、200%至280%、200%至260%、200%至240%、200%至220%、220%至400%、220%至380%、220%至360%、220%至340%、220%至320%、220%至300%、220%至280%、220%至260%、220%至240%、240%至400%、240%至380%、240%至360%、240%至340%、240%至320%、240%至300%、240%至280%、240%至260%、260%至400%、260%至380%、260%至360%、260%至340%、260%至320%、260%至300%、260%至280%、280%至400%、280%至380%、280%至360%、280%至340%、280%至320%、280%至300%、300%至400%、300%至380%、300%至360%、300%至340%或300%至320%) (例如與患有類似癌症且投與不同治療或未接受治療之患者相比)。

【0105】 在一個實施例中，根據本文所揭示之治療方案投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗的罹患前列腺癌(例如SCNC)之患者可呈現完全反應(CR)、部分反應(PR)、穩定型疾病(SD)、免疫相關完全型疾病(irCR)、免疫相關部分反應(irPR)或免疫相關穩定型疾病(irSD)。在另一個實施例中，根據本文所揭示之治療方案投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗的罹患晚期實體癌症之患者可呈現完全反應(CR)、部分反應(PR)、穩定型疾病(SD)、免疫相關完全型疾病(irCR)、免疫相關部分反應(irPR)或免疫相關穩定型疾病(irSD)。

【0106】 在另一個實施例中，根據本文所揭示之治療方案投與塔拉司

他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗的罹患前列腺癌(例如SCNC)之患者可經受腫瘤收縮及/或生長速度減緩，亦即抑制腫瘤生長。在另一實施例中，非所需細胞增殖可減少或抑制。

【0107】 在又一實施例中，以下中之一或多者可出現於根據本文所揭示之治療方案投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗的罹患前列腺癌(例如SCNC)之患者中：癌細胞數目可能減少；腫瘤尺寸可能減少；進入周邊器官之癌細胞浸潤可能被抑制、延遲、減緩或停止；腫瘤轉移可能減緩或受抑制；腫瘤生長可能受抑制；腫瘤復發可能避免或延遲；與癌症相關之症狀中之一或多者可能得到緩解。

【0108】 在其他實施例中，根據本文所揭示之治療方案投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗的罹患前列腺癌(例如SCNC)之患者可呈現至少一種選自由以下組成之群的治療作用：腫瘤尺寸減小、隨時間推移轉移性病灶數目減少、完全緩解、部分緩解或穩定型疾病。

【0109】 在其他實施例中，本文之治療方案可產生比藉由塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽或單獨帕博利珠單抗實現之臨床效益率更好的臨床效益率(CBR=CR+PR+SD≥6個月)。

【0110】 在其他實施例中，與僅使用塔拉司他或帕博利珠單抗之治療相比，使用本發明之治療方案實現之臨床效益率之改善可為約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或更大。

【0111】 在一些實施例中，當與投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽或單獨帕博利珠單抗相比時，本發明之治療方案可使得個體中之CD8+ T細胞的初始、活化、增殖及/或細胞溶解活性增強。

【0112】 在一些實施例中，相對於在投與組合之前，CD4+及/或

CD8+ T細胞之數目上升。

【0113】 在一些實施例中，經活化之CD4+及/或CD8+ T細胞之特徵為產生y-IFN+之CD4+及/或CD8+ T細胞及/或相對於在投與組合之前增強的溶胞活性。

【0114】 在一些實施例中，CD4+及/或CD8+ T細胞呈現細胞介素釋放增加，該等細胞介素選自由以下組成之群：G-CSF、MCP-1、Eotaxin、IFN-γ、KC、TNF-α及介白素(IL-5、IL-6、IL-1β、IL-12p70、IL 18)。

【0115】 在一些實施例中，CD4+及/或CD8+ T細胞為效應記憶T細胞。在一些實施例中，CD4+及/或CD8+效應記憶T細胞之特徵為產生γ-IFN之CD4+及/或CD8+ T細胞及/或增強之溶胞活性。

【0116】 在一些實施例中，相比於單一藥劑投與，個體中之細胞介素IL-18及/或趨化介素GM-CSF、G-CSF之血清水準在塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗之組合存在下增加。

【0117】 在一些實施例中，當與單獨投與塔拉司他或帕博利珠單抗相比時，癌症在根據本文所描述之治療方案使用塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽與帕博利珠單抗之組合時具有升高水準之T細胞浸潤。

【0118】 在一些實施例中，相比於單獨投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽或帕博利珠單抗時，癌症在塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽與帕博利珠單抗之組合(當根據本文所描述之治療方案使用時)存在下，抑制/降低了T調節性細胞之水準。在一些實施例中，相比於單獨投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽或帕博利珠單抗，癌症在塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽與帕博利珠單抗之組合(當根據本文所描述之治療方案使用

時)存在下，具有增加之NK細胞及巨噬細胞水準。

【0119】 關於目標病灶，對本文所述之治療方案之反應可包括：完全反應(CR)、部分反應(PR)、進行性疾病(PD)、穩定型疾病(SD)、免疫相關完全反應(irCR)、免疫相關部分反應(irPR)、免疫相關進行性疾病(irPD)及免疫相關穩定型疾病(irSD)。

【0120】 就非目標病灶而言，對本文所述之治療方案之反應可包括：完全反應(CR)、進行性疾病(PD)、免疫相關完全反應(irCR)及免疫相關進行性疾病(irPD)。

【0121】 在一個實施例中，治療之患者展現完全反應(CR)、部分反應(PR)、穩定型疾病(SD)、免疫相關完全型疾病(irCR)、免疫相關部分反應(irPR)或免疫相關穩定型疾病(irSD)。在另一實施例中，治療之患者經歷腫瘤縮小及/或生長速率降低，亦即腫瘤生長遏制。在另一實施例中，非所需細胞增殖減少或受到抑制。在又一實施例中，以下中之一或多者可出現：癌細胞數目可減少；腫瘤尺寸可減小；癌細胞滲入周邊器官中可得到抑制、延遲、減緩或阻止；腫瘤癌轉移可得到減緩或抑制；腫瘤生長可得到抑制；腫瘤復發可得到預防或延遲；與癌症相關聯之一或多種症狀可在一定程度上減少。

7. 本發明之特定實施例

【0122】 實施例1：一種用於治療有需要個體之前列腺癌的治療方案，其包含向該個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之帕博利珠單抗。

【0123】 實施例2：一種治療有需要個體之前列腺癌的方法，該方法包含向該個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學

上可接受之鹽及有效量之帕博利珠單抗。

【0124】 實施例3：一種提高患有前列腺癌之個體之免疫反應的方法，該方法包含向該個體投與包含作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之帕博利珠單抗的方案。

【0125】 實施例4：一種提高罹患前列腺癌之個體之先天性免疫反應的方法，該方法包含向該個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之帕博利珠單抗，其中其中先天性免疫反應增強與腫瘤破壞自然殺手細胞及巨噬細胞增加以及NK細胞及CD8+ T細胞之活性相關。

【0126】 實施例5：一種增強患有前列腺癌之個體之先天性免疫反應的方法，該方法包含向該個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之帕博利珠單抗，其中該增強之先天性免疫反應與抑制T調節細胞相關。

【0127】 實施例6：一種用於治療、延遲其進展或預防或延遲罹患前列腺癌(例如SCNC)之個體之腫瘤復發、腫瘤生長或擴散的方法，該方法包含向該個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗。

【0128】 實施例7：一種增強罹患前列腺癌(例如SCNC)之個體之免疫功能的方法，該方法包含向該個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗。

【0129】 實施例8：一種用於在罹患前列腺癌(例如SCNC)之個體中起始、維持或增強抗腫瘤免疫反應的方法，該方法包含向該個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠

單抗。

【0130】 實施例9：一種用於在較低有效劑量之塔拉司他的情況下降低塔拉司他毒性的方法，該方法包含向罹患前列腺癌(例如SCNC)之個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗。

【0131】 實施例10：如實施例1至9中任一項之治療方案或治療方法，其中塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗係在一或多個(例如1、2、3、4、5、6個或更多個)治療週期中向該個體投與，其中各治療週期之持續時間為約21天。

【0132】 實施例11：如實施例1至10中任一者之治療方案或治療方法，其中在治療停止之後，個體維持對前列腺癌進展之持續反應。

【0133】 實施例12：如實施例10或11之治療方案或治療方法，其中對於各治療週期，在第1天至第14天投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽，且在第1天投與帕博利珠單抗。

【0134】 實施例13：如實施例1至12中任一者之治療方案或治療方法，其中塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽係經口投與(例如呈錠劑調配物形式)。

【0135】 實施例14：如實施例1至12中任一項之治療方案或治療方法，其中帕博利珠單抗係藉由注射(例如，經靜脈內)來投與。

【0136】 實施例15：如實施例1至14中任一者之治療方案或治療方法，其中塔拉司他其醫藥學上可接受之鹽以約0.001 mg/kg至約0.1 mg/kg(例如0.001 mg/kg至約0.035 mg/kg、0.001 mg/kg至約0.014 mg/kg)之總日劑量投與。

【0137】 實施例16：如實施例1至15中任一項之治療方案或治療方法，其中帕博利珠單抗以每天約1 mg/kg至約10 mg/kg之劑量投與。

【0138】 實施例17：如實施例1至16中任一者之治療方案或治療方法，其中塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽以約0.4 mg至約0.6 mg之總日劑量投與。

【0139】 實施例18：如實施例1至17中任一項之治療方案或治療方法，其中帕博利珠單抗以每天約100 mg至約500 mg之總劑量(例如，每天約200 mg)進行投與。

【0140】 實施例19：如實施例1至18中任一者之治療方案或治療方法，其中在週期1中，塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽的總日劑量低於在一或多個後續週期中，塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽的總日劑量。

【0141】 實施例20：如實施例1至19中任一者之治療之治療方案或治療方法，其包含投與塔拉司他甲磺酸鹽。

【0142】 實施例21：一種治療有需要之個體之前列腺癌的治療方案，該方案包含在一或多個治療週期中向該個體投與塔拉司他甲磺酸鹽及帕博利珠單抗，其中各治療週期之持續時間為約21天，且對於各治療週期，在第1天至第14天中之每一天投與塔拉司他且在第1天投與帕博利珠單抗，其中以一或多個錠劑形式投與塔拉司他甲磺酸鹽，提供約0.4 mg至約0.6 mg的總日劑量之塔拉司他，且以單次靜脈內注射形式投與帕博利珠單抗，提供每天約100 mg至約500 mg之劑量。

8. 實例

實例1：

階段1b/2研究之治療方案

【0143】 此階段1b/2研究係確定在患有SCNC之患者中經口且每日投與之塔拉司他甲磺酸鹽之醫藥調配物以及帕博利珠單抗(更特定言之，Keytruda®)之醫藥調配物組合的複合反應率。研究亦將評定其他功效參數，諸如rPFS、PSA、PFS、OS及DOR，以及組合治療之安全性。研究將由兩個階段組成：

導入階段—其中評定在21天週期之第1天至第14天，每日一次(QD)投與的塔拉司他甲磺酸鹽，加上在每21天之第1天靜脈內(IV)投與的帕博利珠單抗200 mg之組合的安全性及耐受性。在導入階段期間，帕博利珠單抗劑量固定(200 mg IV q21天)，其中使用3×3設計且在患有SCNC之患者中確認，塔拉司他甲磺酸鹽劑量遞增(每天0.4 mg至0.6 mg，經口，QD 21天週期中之第1-14天)。在週期1中，所投與之塔拉司他甲磺酸鹽之初始劑量為0.4 mg。若治療後不存在安全性問題，則劑量遞增至0.6 mg。在塔拉司他甲磺酸鹽最後一次(第14次)劑量及後續週期之第1天後，存在7天休息期。關鍵評估指標為安全的且鑑別組合之推薦階段2劑量(RP2D)。亦評定複合反應(RECIST，PSA，CTC)。

功效階段(西蒙(Simon) 2階段)—其中患有SCNC之患者將與帕博利珠單抗組合用塔拉司他甲磺酸鹽治療。

【0144】 在導入階段期間，在週期1期間觀測患者之劑量限制性毒性(DLT)。最初用0.4 mg塔拉司他甲磺酸鹽加上帕博利珠單抗(200 mg IV)治療三名患者：

- 若週期1中不存在DLT，則在下一組3名患者中使塔拉司他甲磺酸鹽之劑量遞增至0.6 mg。

- 若3名原始患者中≥1名原始患者在週期1中具有DLT，則在發起人

與研究者之間討論之後，將在0.4 mg塔拉司他甲磺酸鹽劑量水準下添加3名患者(若1名患者經歷DLT)或6位至9名患者(若2位或3名患者經歷DLT)。對於此展開0.4 mg組：

○ 若小於三分之一之患者經歷DLT，則將考慮劑量遞增至0.6 mg塔拉司他甲磺酸鹽加上帕博利珠單抗。

○ 若三分之一患者經歷DLT，則可開始功效階段

○ 若超過三分之一的患者經歷DLT，則將對如何進行而在研究者與發起人之間保持討論。

【0145】 3名患者中劑量遞增至0.6 mg塔拉司他甲磺酸鹽加上帕博利珠單抗後：

- 若不存在DLT或1/3患者在此劑量水準下具有DLT，則可開始功效階段。

- 若≥1/3患者在週期1中具有DLT，則在發起人與研究者之間討論之後，在0.4 mg塔拉司他甲磺酸鹽劑量水準下添加6至9位患者。

- 若≤1/3患者經歷DLT，則可開始功效階段，其中0.6 mg 塔拉司他甲磺酸鹽劑量加上帕博利珠單抗

- 若>1/3之患者經歷DLT，則將考慮在功效階段中使用0.4 mg塔拉司他甲磺酸鹽加上帕博利珠單抗。

【0146】 研究流程呈現於圖1中。

【0147】 不符合中止準則的導入階段之患者將在其最初分配之劑量下繼續治療。

【0148】 將審查各組中入選之所有患者的所有安全性資料，以確認經歷了任何DLT，且確定入選下一組以及待用於功效階段中之塔拉司他甲

磺酸鹽劑量。除非劑量因AE而保持，否則患者必須在週期1 (亦即，在14個計劃劑量中≥10次)中接受>70%的其塔拉司他甲磺酸鹽劑量，其中帕博利珠單抗在週期1的第1天投與，以符合DLT評定條件。

【0149】 將由研究者使用國家癌症研究所不良事件常見術語準則(NCI CTCAE)，第5版，評定毒性。AE與組合療法之關係(亦即，對塔拉司他甲磺酸鹽及/或帕博利珠單抗之貢獻)應由研究者使用協定中之準則評定。

【0150】 DLT定義為在週期1期間出現之以下AE中之任一者，不管研究者對研究治療的貢獻，除非AE可清晰且無爭議地歸因於額外原因(例如疾病進展)：

- 任何4級實驗室異常，不管持續時間如何
- 任何3級非血液學AE，但3級噁心、嘔吐、腹瀉、便秘、發熱、疲乏、皮疹或非臨床上顯著的實驗室異常除外，在72小時內最佳醫學管理下消退至≤2級。
- >1級出血或需要血小板輸注之3級血小板減少症。
- 3級發熱性嗜中性球減少症。
- 3級發熱。
- 3級皮疹。
- 符合Hy法準則之實驗室異常(天冬胺酸胺基轉移酶[AST]或丙胺酸轉胺酶[ALT] >3×正常值上限[ULN]且同時總膽紅素＞2×ULN)。
- 3級轉胺酶(AST/ALT)升高。
- 任何毒性致使在週期1期間≥30%保持/省略劑量之塔拉司他甲磺酸鹽。

- 週期2由於毒性而延遲到≥第14天。

- 研究者及發起人之醫療代表認為任何其他顯著毒性為劑量限制性的。

功效階段：

【0151】 在評定待用於後續階段之塔拉司他甲磺酸鹽/帕博利珠單抗劑量時程(亦即0.6 mg或0.4 mg塔拉司他甲磺酸鹽)之安全性及對其確認之後，功效階段將開始。符合條件的SCNC患者將在21天週期之第1天至第14天QD接受塔拉司他甲磺酸鹽，加上在每21天之第1天經靜脈內投與200 mg帕博利珠單抗。

研究設計特徵(兩個階段)：

【0152】 在導入階段中，在提供書面知情同意書之後第一次研究藥物劑量之前的28天內，篩選研究合格性患者。基於篩選評定，確定為符合條件的患者在週期1之第1天(基線，在首次劑量之塔拉司他甲磺酸鹽之前)入選研究。類似地，在功效階段中，患者將根據以上過程篩選。

【0153】 在治療期間，患者將參加研究中心訪視且進行研究評估，如評定時程中所詳述。所有研究訪視將基於門診患者進行，但可基於住院病人根據研究者判斷進行。

【0154】 所有患者必須進行預治療(在研究治療給藥之前)成像(胸部/腹部/骨盆之電腦斷層攝影術[CT]掃描)或基線腫瘤量測之磁共振成像[MRI]，以及骨骼掃描[BS])。藉助於體檢，患有皮膚、皮下或淋巴結癌轉移之患者亦可具有腫瘤評估(包括量測值，用尺子)。具有中樞神經系統(central nervous system，CNS)惡性受累或CNS症狀病史之患者，應進行大腦之CT或MRI成像，以評定活性CNS之惡性程度。

【0155】 腫瘤量測及疾病反應評定(CT或MRI；BS)亦在週期3結束時(第一次研究治療劑量之後大致9週)進行，且隨後其後大致每9週進行直至進行性疾病(PD)發展。對於在第27週具有疾病控制跡象(穩定型疾病或更佳)之患者，可在其後較不頻繁地(大致每12週)進行腫瘤量測及疾病反應評定。腫瘤量測及疾病反應評定亦將在治療結束(EOT)訪視時進行。

【0156】 另外，將在每一治療週期之第1天進行血清PSA之量測。參看圖2。

【0157】 將在週期1第1天、週期2第1天、週期4第1天及隨後每3個週期直至EOT訪視，藉由Veridex分析進行CTC列舉。

【0158】 將使用稀疏藥物動力學取樣評定塔拉司他甲磺酸鹽之群體藥物動力學。

【0159】 患者可繼續接受治療直至藉由RECIST 1.1/前列腺癌工作組3 (PCWG3)準則使放射照相進展發展、明確臨床進展、不可接受之毒性、滿足另一中止標準或研究結束；尚未設定療法之最大持續時間。在不存在放射照相或臨床進展之情況下，具有PSA進展之患者應繼續接受協定療法。

研究群體

【0160】 大致6至12名滿足協定之合格性準則的具有SCNC之患者在導入階段期間入選。大致15至28名滿足協定之合格性準則的患者將在功效階段期間入選。

合格性準則

【0161】 所有患者必須滿足以下納入及排除準則以便符合進入試驗之條件。對於存檔組織分析時具有SCNC之組織學跡象的患者，可在不獲

得新鮮活檢之病理學檢查的情況下進行入選。

納入準則

1. 患者具有進行性、轉移性去勢抵抗性疾病之跡象，如藉由PCWG3準則所定義。

a. 不需要患有新生小細胞前列腺癌之患者已接受雄激素剝奪療法(ADT)。

2. 針對局部晚期或轉移性前列腺癌之全身性療法的至少1個先前系列期間或完成之後的進展。

3. 僅功效階段：

a. 存檔腫瘤組織之中心病理學審查時，患者具有SCNC的組織學跡象。在篩選期間，無可評估存檔轉移性腫瘤組織之患者可進行新鮮腫瘤活檢。

b. 必須願意在篩選期間進行轉移性腫瘤活檢。可對不可安全獲得病灶之患者或對具有可評估存檔轉移性腫瘤組織之患者，放棄要求。

c. 患者先前已接受至少1個先前系列的細胞毒性化學療法。已拒絕化學療法或視為不適用於化學療法之患者可在與發起人討論之後為符合條件的。

4. 除具有新生小細胞前列腺癌之彼等者外，患者在篩選期間具有<50 ng/dL之血清睪固酮。

a. 無兩側睪丸腫瘤切除術病史之情況下治療性出現之SCNC的患者，除患有新生小細胞前列腺癌之患者之外，在協定療法過程期間，需要在促黃體素釋放激素(LHRH)類似物方面保留。

5. 患者具有0-2之東部合作腫瘤學組(ECOG)效能狀態。

6. 患者年齡為≥18歲。

7. 患者先前抗癌療法之急性毒性作用已消退至≤1級，除2-3級周邊神經病變或任何級別之禿頭症外。

8. 患者具有足夠基線器官功能，如以下所證明：

a. 血清肌酐≤1.5倍機構ULN或經計算之肌酐清除>50 mL/min；

b. 血清白蛋白≥2.5 g/dL；

c. 總膽紅素≤1.5×ULN；

d. AST及ALT ≤2.5×機構ULN（患有肝癌轉移之患者必患有AST/ALT≤5×ULN)；

9. 患者具有足夠基線血液學功能，如以下所證明：

a. 絕對嗜中性白血球計數(ANC)≥1.5×109/L。

b. 在先前14天期間，血紅蛋白≥8 g/dL且無紅血球輸注。

c. 在前14天期間，血小板計數≥100×109/L且無血小板輸注。

10. 患者同意在研究持續期間使用可接受避孕方法且在最後一次治療劑量之後持續6個月繼續使用可接受避孕方法。

11. 患者在開始任何研究特異性程序或治療之前已簽署知情同意書。

12. 患者能夠遵守研究訪視排程及其他協定要求，包括用於OS之隨訪。

排除準則

1. 患者已接受用針對CRPC的>2細胞毒性化學療法方案進行治療。激素敏感性背景中的化學療法並不計數於此評定中，假設最後一劑量在進入研究之前>6個月。

2. 在研究治療之前，患者已在14天或5個半衰期內接受外光束輻射或另一全身性抗癌療法，無論哪個較短。

3. 患者在研究藥物投與之前14天內已接受用研究性藥物之治療。

4. 患者已接受用抗PD-1、抗PD-L1、抗程序性死亡配位體2 (PD-L2)藥劑或與另一種共同抑制T細胞受體(例如細胞毒性T淋巴球結合抗原4[CTLA-4]、OX-40、CD137、西普魯塞T (sipuleucel-T))有關之藥劑進行先前的治療。

5. 患者具有額外活性惡性病，可使研究評估指標之評定失敗。若患者過去有癌症病史(進入研究前2年內有活性惡性疾病)，具有相當大的復發可能，則在進入研究之前發起人必須討論此情形。具有以下伴隨的贅生性診斷之患者為符合條件的：非黑素瘤皮膚癌及原位癌(包括原位過渡細胞癌、肛門癌及黑素瘤)。

6. 患者患有臨床上顯著的心血管疾病(例如，不受控或任何紐約心臟協會類別(New York Heart Association Class) 3或4充血性心臟衰竭、不受控心絞痛、心肌梗塞病史、不穩定心絞痛或在進入研究之前6個月內中風、不受控高血壓或藉由藥物治療控制之臨床上顯著心律不齊)。

7. 在篩選時使用巴澤特公式(QTcB) >440毫秒校正QT間期心率。

8. 患者具有不受控的臨床上顯著的肺病(例如，慢性阻塞性肺病、肺高血壓)，在研究者之觀點中將使患者在研究期間處於肺併發症之顯著風險下。

9. 患者患有在成像上為有症狀的及進行性的大腦或軟腦膜癌轉移。具有CNS癌轉移病史之患者必須接受適當治療。在進入研究之前不需要CNS成像，除非存在CNS受累或臨床懷疑之CNS受累的病史。具有CNS

癌轉移之先前病史之患者的成像應與先前成像進行比較，以辨別疾病進展。

10. 患者具有活性自體免疫疾病或在過去2年已需要全身性治療(亦即使用疾病調節劑、皮質類固醇或免疫抑制藥物)之≥3級肺炎。不認為用以降低藉由甲狀腺機能亢進(hyperfunctioning thyroid gland) ((例如格雷夫氏病(Graves' disease))產生甲狀腺荷爾蒙的替代療法(例如，用於腎上腺或垂體不足之甲狀腺素、胰島素或生理皮質類固醇替代療法)或用藥物(例如，新澤西亞醇(neomercazol)、甲亢平(carbimazole)等)治療，為自體免疫疾病之全身性治療形式。

11. 患者診斷患有免疫缺乏，或在C1D1之前7天內接受每日>10 mg之潑尼松(prednisone)等效劑量的全身性類固醇療法持續至少1週或其他形式之免疫抑止療法。

12. 患者有不受控的間發疾病，包括但不限於不受控感染、散播性血管內凝血或精神疾病/社會情況，其將限制對研究要求之遵從性。

13. 患者對人類免疫缺乏病毒活性或慢性B型肝炎或C型肝炎具有已知陽性狀態。不需要篩選。

14. 患者具有在研究者看來患者處於毒性不可接受之高風險下的任何醫學病況。

研究方法論

【0162】 大致6至12名患有SCNC之患者入選研究之導入階段。

【0163】 大致15至28名患有SCNC之患者將入選研究之功效階段。在第一階段中，將累積15名患者。若在此等15名患者中存在2個或更少的複合反應，則停止對研究組之累積。否則，13位額外患者將累積得到總共

28名患者。複合反應定義為以下中之1者或更多者：

- 藉由RECIST 1.1準則之目標反應

- 根據Veridex分析，藉由第12週協定療法之完成，CTC自>5/7.5 mL轉化至<5/7.5 mL之轉化率

- 藉由第12週協定療法之完成，大於50% PSA自基線下降

【0164】 表格形式的評定之研究時程見於附錄A中。藉由訪視之具體研究程序之描述見於附錄B中。

【0165】 在篩選階段期間，將評估已簽署同意書之患者以確保其符合納入及排除準則。將收集患者人口統計資料、效能狀態及疾病分期。將在篩選及基線時進行生命徵象(坐著及站立血壓、心率、體溫及呼吸速率)、體檢、心電圖(ECG)及臨床實驗室評定(全血球計數加上差異性、血清化學、肝功能測試及尿分析)，且將在整個治療期監測。符合進入研究準則之患者將在篩選訪視之4週內開始研究治療。由研究者酌情處理，若研究者認為重新測試值可在範圍內且允許包括於研究中，則在篩選時具有超出範圍之臨床實驗室評估值之患者可在篩選時段內重新測試。

【0166】 患者將進行腫瘤評定，其必須包括胸部/腹部/骨盆之橫向成像(MRI或CT掃描，其中每次可能發生IV對比度)加上全身骨骼掃描。如臨床上指示，包括其他身體部位(例如頸)。腫瘤評定將在其後每3個週期之篩選、C4D1 (±7天)、C7D1 (±7天)、C10D1 (±7天)及第1天(±7天)時進行。

【0167】 用於確定在基線處之主要病灶(index lesion)尺寸之相同成像方法必須用於在整個研究中追蹤病灶尺寸。將在如附錄A及附錄B中所述之整個治療階段進行評定。

【0168】 在整個研究期間將監測及記錄AE、臨床實驗室、PSA及伴隨性藥物治療。

【0169】 患者可繼續接受研究治療直至進行放射照相或臨床進展、不可接受之毒性、滿足另一個中止標準或發起人結束研究；尚未設定療法之最大持續時間為止。

【0170】 在研究治療劑中止之後，患者將在其最後一劑量之研究藥物之後21天內完成EOT訪視。若在該時間未消退藥物相關之AE，則安全性隨訪在其研究藥物之最後一劑量以及額外後續時間點之後進行30天(±7天)。大致每90天亦將通過電話與患者聯繫，以便在中止研究療法為除PD(在EOT訪視之後不需要如協定中所規定之腫瘤量測值)以外的原因之情形下獲得疾病進展的臨床跡象，且以便評定存活狀態。此延長的對中止研究治療後疾病況態及存活期的隨訪將在開始研究治療之後繼續長達12個月。

伴隨性藥物治療

【0171】 准許之藥物治療/療法：

【0172】 在研究開始3個月內服用且在整個研究中採用之所有藥物治療，必須記錄在患者的電子病例報導表格(eCRF)之適當部分中。

【0173】 在研究治療過程期間，先前未進行兩側睪丸腫瘤切除術之患者必須繼續LHRH類似物治療，以維持睪固酮之去勢程度(除患有新生小細胞前列腺癌之患者以外)。

【0174】 如臨床上所指示，允許使用骨骼調節劑(例如唑來膦酸(zoledronic acid)，德諾單抗(denosumab))。

【0175】 如臨床上指示，允許使用生長因子(例如，顆粒球群落刺激因子[G-CSF])來治療≥3級血球減少症。

【0176】 在研究治療過程期間，禁止使用除協定中所概述外之任何其他全身性抗癌療法。

【0177】 下文概述用於用潛在免疫病源學管理AE之建議的支持性護理措施。適當時，此等指導原則包括用皮質類固醇以及額外消炎劑使用經口或IV治療(若症狀對用皮質類固醇之投與未改善)。應注意，當類固醇劑量減少時，類固醇逐漸減少之若干過程可為必需的。對於各AE，應嘗試排除可能需要額外支持性護理之其他原因，諸如轉移性疾病或細菌或病毒感染。當研究者確定與帕博利珠單抗相關之事件時，希望應用治療指導原則。

【0178】 可能有必要進行諸如支氣管視鏡檢、內窺鏡鏡檢或皮膚攝影之條件程序作為事件評估之部分。

- 肺炎：

○ 對於2級事件，用全身性皮質類固醇(例如口服潑尼松1 mg/kg或等效物)治療。當症狀改善至1級或以下時，應開始逐漸減少類固醇且繼續持續不小於4週。

○ 對於3-4事件，立即用IV類固醇治療(例如每6-8小時1-2 mg/kg索盧米羅(solumedrol))。視需要投與額外消炎劑量度。當症狀改善至1級或以下時，應開始逐漸減少類固醇且繼續持續不小於4週。

○ 在延長類固醇投與之情況下，添加針對機會性感染之預防性抗生素。

- 腹瀉/結腸炎：

應謹慎地監測患者之小腸結腸炎之病徵及症狀(諸如腹瀉、腹痛、血液或黏液之大便，伴隨或不伴隨發熱)及腸穿孔(諸如腹膜病徵及腸梗

阻)。

○ 經歷腹瀉/結腸炎之所有患者應建議飲用自由數量之澄清流體。若足夠的口服液體攝入不可行，則應經由靜脈內輸注投與流體及電解質。對於2級或更高級腹瀉，考慮胃腸病諮詢及內視鏡檢以確認或排除結腸炎。

○ 對於2級腹瀉/結腸炎，投與口服皮質類固醇(例如口服潑尼松1 mg/kg或等效物)。當症狀改善至1級或以下時，應開始逐漸減少類固醇且繼續持續不小於4週。

○ 對於3或4級腹瀉/結腸炎，用IV類固醇治療(例如每6-8小時1 mg/kg至2 mg/kg索盧米羅)，隨後用高劑量口服類固醇治療。當症狀改善至1級或以下時，應開始逐漸減少類固醇且繼續持續不小於4週。

- 1型糖尿病(T1DM) (若新發作，包括糖尿病酮酸中毒[DKA])或≥3級高血糖症(若與酮病(酮尿症)或代謝性酸中毒(DKA)相關)

○ 對於T1DM或3-4級高血糖症

▪ 針對T1DM及與代謝性酸中毒或酮尿症相關之3級至4級高血糖症推薦胰島素替代療法。

▪ 用血清葡萄糖及代謝組、尿酮、糖基化血紅蛋白及C-肽評估患者。

- 垂體炎：

○ 對於2級事件，用皮質類固醇(例如口服潑尼松1 mg/kg/天)治療。當症狀改善至1級或以下時，應開始逐漸減少類固醇且繼續持續不小於4週。當類固醇劑量遞減時，可能需要適當激素替代。

○ 對於3級至4級事件，用初始劑量之IV皮質類固醇(例如每6至8小時1 mg/kg至2 mg/kg索盧米羅)治療24至48小時，隨後用高劑量口服皮質類

固醇治療。當症狀改善至1級或以下時，應開始逐漸減少類固醇且繼續持續不小於4週。當類固醇劑量遞減時，可能需要適當激素替代。

- 甲狀腺高能症或甲狀腺高能症：

甲狀腺病症可在治療期間之任何時間發生。監測患者之甲狀腺功能變化(在治療開始時，在治療期間定期，且如基於臨床評估所指示)及甲狀腺病症之臨床病徵及症狀。

○ 2級甲狀腺高能症事件及2-4級甲狀腺功能低下症：

▪ 在甲狀腺高能症中，建議非選擇性β阻斷劑(例如普萘洛爾(propranolol))作為初始療法。

▪ 在甲狀腺功能低下症中，根據標準照護指示，用左旋甲狀腺素或碘塞羅寧(liothyronine)進行甲狀腺激素替代療法。

○ 3-4級甲狀腺高能症

▪ 用初始劑量之IV皮質類固醇繼之以口服皮質類固醇治療。當症狀改善至1級或以下時，應開始逐漸減少類固醇且繼續持續不小於4週。當類固醇劑量遞減時，可能需要適當激素替代。

- 肝：

○ 對於2級事件，更頻繁監測肝功能測試直至退回至基線值(每週考慮)。

▪ 用IV或口服皮質類固醇(例如潑尼松1 mg/kg/天或等效物)治療。

○ 對於3級4事件，用靜脈內皮質類固醇治療24小時至48小時(例如，每6-8小時1 mg/kg至2 mg/kg索盧米羅)，隨後轉變為口服高劑量類固醇(例如潑尼松1 mg/kg/天或等效物)。

○ 當症狀改善至1級或更低級時，應開始逐漸減少類固醇且繼續持續

不小於4週。

- 腎衰竭或腎炎：

○ 對於2級事件，用口服皮質類固醇(例如潑尼松1 mg/kg/天)治療。

○ 對於3級4事件，用IV皮質類固醇(例如每6至8小時1 mg/kg至2 mg/kg索盧米羅)治療24至48小時，隨後轉變為口服高劑量類固醇(例如潑尼松1 mg/kg/天或等效物)。

○ 當症狀改善至1級或以下時，應開始逐漸減少類固醇且繼續持續不小於4週。

- 輸注反應之管理：病徵及症狀通常在藥物輸注期間或之後不久出現，且一般完全在輸注完成24小時內消退。

表4展示經歷與帕博利珠單抗之投與相關之輸注反應的患者之治療指導原則。

表4：

NCI CTCAE級	治療	在後續給藥下之術前用藥
1級 輕度反應；輸注中斷未指示；干預未指示	如醫學上指示的，加大對生命徵象之監測直至患者在研究者之觀點中視為醫學上穩定的。	無
2級 需要輸注中斷，但對對症治療(例如抗組織胺、NSAIDS、麻醉劑、IV流體)有迅速反應；預防性藥物指示≤24小時	停止輸注及監測症狀。 額外的適當醫學療法可包括但不限於： IV流體抗組織胺NSAIDS 乙醯胺苯酚麻醉劑 如醫學上指示的，加大對生命徵象之監測直至患者在研究者之觀點中視為醫學上穩定的。 若症狀在停止藥物輸注1小時內消退，則輸注可在50%原始輸注速率(例如100 mL/h至50 mL/h)下重新開	患者可在輸注帕博利珠單抗之前1.5小時(±30分鐘)前進行術前用藥： 苯海拉明(Diphenhydramine) 50 mg po (或等效劑量之抗組胺劑)。 乙醯胺苯酚500-1000 mg po (或等效劑量之解熱劑)。

NCI CTCAE級	治療	在後續給藥下之術前用藥
	始。 另外，將保持給藥直至症狀消退且患者應預先用藥用於下一安排之劑量。	
3或4級 3級： 長期(亦即，對對症藥物治療不迅速反應及/或簡單中斷輸注)；初始改善之後症狀復發；住院指示其他臨床後遺症(例如，腎損傷、肺浸潤) 4級： 危及生命；指示加壓器或換氣支持	停止輸注。 額外的適當醫學療法可包括但不限於： IV流體抗組織胺NSAIDS 乙醯胺苯酚麻醉劑氧加壓器皮質類固醇腎上腺素 如醫學上指示的，加大對生命徵象之監測直至患者在研究者之觀點中視為醫學上穩定的。 可指示住院。 永久性中止對患者的進一步試驗治療投與。	無後續給藥
適當復蘇設備應可在室內獲得且醫師易於在藥物投與時段期間獲得。		

IV=靜脈內；NCI CTCAE=國家癌症研究所不良事件常見術語準則；NSAID=非類固醇消炎藥；po=經口(口服)

禁止藥物治療/療法

【0179】 入選患者可能沒有接受研究性或批准之抗癌劑，包括細胞毒性化學治療劑、抗癌酪胺酸激酶抑制劑或治療性單株抗體。

【0180】 在研究入選期間不准許緩解性輻射，除非對現有非進行性癌轉移/症狀進行且涉及窄輻射端口(例如孤立性骨骼病灶)。

【0181】 臨床前研究已證明較低的塔拉司他甲磺酸鹽抑制以下主要人類肝臟CYP同功酶之潛能：CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及CYP3A4。另外，塔拉司他甲磺酸鹽之相關濃度不誘發CYP3A4或CYP1A2。因此，不存在基於CYP同功酶之禁止的藥物治療。

功效評定

【0182】 主要功效參數：

- 主要功效參數為定義為實現以下中之1或多者之複合反應率：

○ 藉由RECIST 1.1準則之目標反應

○ 藉由第12週協定療法之完成，根據Veridex分析，循環腫瘤細胞(CTC)自>5/7.5 mL轉化至<5/7.5 mL之轉化率

○ 藉由第12週協定療法之完成，大於50%前列腺特異性抗原(PSA)自基線減退

【0183】 第二功效參數：

- 用組合治療時的中值無進展存活期(rPFS)

- 用組合治療時之無進展存活期(PFS)

- 用組合治療時之中值總體存活期(OS)。

- 用組合治療時，反應之中值持續時間(DOR)。

- 表徵組合之安全性概況

- 使用藥物動力學取樣評定塔拉司他甲磺酸鹽之群體藥物動力學。

- 藉由量測先前展示為在人類中由塔拉司他調節之細胞介素的相關作用，來評定該組合之藥效動力學概況。

【0184】 探索性功效分析：

- 藉由iRECIST準則，用塔拉司他甲磺酸鹽與帕博利珠單抗的組合，確定反應率。

- 評估塔拉司他甲磺酸鹽與帕博利珠單抗之組合對在腫瘤組織中的相關免疫效應細胞介素及各種免疫效應細胞(包括血液中之嗜中性白血球、MDSC、樹突狀細胞、CAF及T細胞)的定量及定性作用，且不論其何時可行。

- 探索在轉移性腫瘤組織及具有後續臨床結果之CTC中之基線PD-L1腫瘤表現的預測值

- 探索基線與治療時循環腫瘤新抗原及T細胞譜系與臨床結果(在中央實驗室評定)之間的關係。

- 探索基線腫瘤mRNA免疫分析小組與臨床結果之間的關係。

安全性評定

非嚴重不良事件

【0185】研究者應在各次訪視時評定AE。將在eCRF上記錄所有AE，包括觀察到之AE或志願者問題、不適或症狀。將評估各AE之持續時間、強度及與研究治療劑或其他因素之因果關係。

【0186】在治療期期間發生及/或在塔拉司他甲磺酸鹽的最後一劑量的30天內發生之所有AE將遵循研究結束或直至消退。AE將根據修正的NCI CTCAE第5.0版(參見http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html)分級。不需要報導在塔拉司他甲磺酸鹽最後一劑量之後30天出現之AE，除非研究者認為與塔拉司他甲磺酸鹽相關之事件。

【0187】研究者需要向發起人或發起人代表報導臨床試驗之積極治療期期間及在塔拉司他甲磺酸鹽最後一劑量之後持續30天經歷之所有AE。必須向發起人報導引起研究藥物之永久性中止的所有AE，無論嚴重或不嚴重。

【0188】將在此研究中收集臨床實驗室資料，且將利用目標毒性準則分析毒性傾向。

【0189】相關及可能相關之因果關係準則將視為與研究藥物「相關」，以用於調節報導要求。

報導嚴重不良事件

【0190】 在治療期期間及/或在研究藥物最後一劑量之後30天內發生之任何SAE或死亡，必須在首次瞭解該發生之24小時內報導給發起人或發起人代表。若發生任何SAE，則由醫師研究者酌情處理，應中斷或中止研究治療。

不良事件隨訪

【0191】 在整個治療期將監測患者之AE且在其塔拉司他甲磺酸鹽最後一劑量之後持續最少30天。

藥物動力學評定

【0192】 將在附錄A中所描述之時間點進行稀疏藥物動力學取樣以用於分析塔拉司他甲磺酸鹽之濃度。將在週期1、週期2及週期3的第14天最後一劑量之前以及在C3D14劑量之後至多168小時取得樣品(其中最終樣品剛好在C4D1劑量之前取得)。藥物動力學資料將使用群體藥物動力學方法分析。

藥效動力學評定

【0193】 將在附錄中所述之時間點收集全血樣品，用於分析相關免疫效應細胞介素及各種免疫效應細胞，包括嗜中性白血球、MDSC、樹突狀細胞、CAF及T細胞。

疾病進展

【0194】 隨著疾病評定的進行，研究者應考慮前列腺癌之惡化病徵及症狀。PD在此研究中評定為功效結果且不應報導為AE。然而，僅因為PD發生在塔拉司他甲磺酸鹽最後一劑量的30天內而考慮之死亡，應報導為AE結果，其中AE術語報導為「進行性疾病」。

自研究移除患者

【0195】 可出於以下原因中之任一者中止對患者的研究：

- 研究者推薦中止及記錄該(等)原因
- 需要未由該協定允許之任何治療
- 患者出於任何原因撤銷同意書或中止之決定
- 存在被認為與研究藥物相關之不可接受的AE
- 應發起人之請求

【0196】 在治療期期間中止之任何患者應返回至完全安全性及疾病評定(參見附錄A及附錄B)。

研究完成

【0197】 當所有患者已按照疾病進展；由於毒性而失訪、死亡或戒斷；患者之請求；或研究者之判斷且已完成所有研究治療最後程序時，將認為研究完成。

研究藥物

【0198】 在21天週期中投與研究藥物。

塔拉司他甲磺酸鹽劑量及投與

【0199】 塔拉司他甲磺酸鹽錠劑含有作為甲烷磺酸鹽調配之纈胺酸-脯胺酸酮酸。當前劑量濃度包括用於經口投與的0.2 mg錠劑。

【0200】 塔拉司他甲磺酸鹽之起始劑量方案(亦即，第1組中之劑量方案)為在每21天之第1天至第14天之0.4 mg QD。對於任何患者而言，塔拉司他甲磺酸鹽劑量方案視患者入選導入階段之組而定。亦在導入階段期間評估額外給藥時程(例如0.6 mg QD)。

【0201】 塔拉司他甲磺酸鹽以0.2 mg錠劑形式經口投與。患者將在

各週期之第1天至第14天每日一次服用2或3個錠劑，總日劑量為0.4或0.6 mg。塔拉司他甲磺酸鹽將繼續直至出現疾病進展或不可接受之毒性。

在執行藥效動力學研究之日，塔拉司他甲磺酸鹽應在研究中心投與且應在(大致)週期中各治療日中的每日之同一時間投與。在不評估藥效動力學之週期中，塔拉司他甲磺酸鹽應在(大致)週期中各治療日中的每日之同一時間(較佳地0800小時)投與。

由毒性所致之塔拉司他甲磺酸鹽之劑量調節

【0202】 在無DLT存在下，在週期1中不准許治療週期內的塔拉司他甲磺酸鹽劑量調節。在週期≥2中，治療週期內之劑量調節將由研究者酌情處理。由於AE不應在週期內或在週期之後的後續數天進行，保持劑量。由於除AE以外之原因而遺漏之劑量(亦即患者忘記服用劑量)可在預定劑量之後的天數投與；任何此類調節應與醫學監測者或所指派者一起討論。一日中，在患者已服用計劃劑量(亦即無「倍增時間」以考慮遺漏之劑量)時，絕不應遺漏劑量。

【0203】 若認為與塔拉司他甲磺酸鹽有關之SAE在治療期期間發生，則應在彼患者中中斷塔拉司他甲磺酸鹽之給藥直至SAE消退。若研究者希望繼續給患者塔拉司他甲磺酸鹽，則應聯繫發起人以討論是否在相同或減少劑量下繼續塔拉司他甲磺酸鹽。

【0204】 表現為塔拉司他甲磺酸鹽之特有的最頻繁觀測到的AE為水腫/周邊腫脹、低血壓、眩暈及低血容量症。此等事件(包括水腫)傾向於可管理且可逆，且通常在藥物保持之後消退。應使塔拉司他甲磺酸鹽保持此類事件發作的2級或更高，直至此等AE之消退。在消退此等AE(包括水腫)之後，可在全劑量下重新開始塔拉司他甲磺酸鹽。對於視為與塔拉司他甲

磺酸鹽相關之其他2級或更高AE，或對於尚未回應於藥物保持之水腫，塔拉司他甲磺酸鹽之劑量可由研究者酌情處理降低0.2 mg減少量。

【0205】 對於任何危及生命之AE或對於對劑量降低至0.2 mg無反應之2級或更高治療相關AE，應出現塔拉司他甲磺酸鹽之中止。若塔拉司他甲磺酸鹽由於AE而中止，則必須終止所有治療程序及評定。

監測使用塔拉司他甲磺酸鹽研究藥物之患者遵從性

【0206】 在各次訪視時，所有塔拉司他甲磺酸鹽給藥容器必須退回至診所。應詢問患者關於其對給藥方案之遵從性，且應在各次訪視時審查藥物治療容器以確定是否已遺漏任何劑量之塔拉司他甲磺酸鹽，且記錄遺漏劑量之數目。患者在週期1及週期2服用塔拉司他甲磺酸鹽時必須遵從至少75%以便包括於協定功效分析中。

塔拉司他甲磺酸鹽描述及儲存

【0207】 在具有乾燥劑及防止兒童開啟蓋之高密度聚乙烯瓶中，塔拉司他甲磺酸鹽以0.2 mg錠劑形式供應。30 錠劑提供於各瓶中。對於臨床試驗材料，適當標記塔拉司他甲磺酸鹽之供應。應在2℃至8℃ (33°F至46°F)之間的冷藏條件下儲存塔拉司他甲磺酸鹽。

帕博利珠單抗之劑量調節

【0208】 帕博利珠單抗之劑量調節應與當前的AE藥品說明書一致，該藥品說明書視為與如本文所論述之帕博利珠單抗相關。

【0209】 出於以下中之任一者原因應保留帕博利珠單抗：

- 2級肺炎(參見美國藥品說明書——警告及預防措施(US Package Insert - Warnings and Precautions Section)第5.1章)
- 2或3級結腸炎(參見警告及預防措施[5.2])

- 3或4級內分泌病(參見警告及預防措施[5.4])

- 2級腎炎(參見警告及預防措施[5.5])

- 3級嚴重皮膚反應或疑似史蒂芬斯-瓊森症候群(SJS)或中毒性表皮壞死溶解(TN) (參見警告及預防措施[5.6])

- AST或ALT>3至5×ULN或總膽紅素>1.5至3×ULN

- 基於反應之嚴重程度及類型，任何其他2或3級治療相關不良反應(參見警告及預防措施[5.7])。

【0210】 對不良反應恢復至0或1級的患者，將建議臨床研究者恢復其帕博利珠單抗。

【0211】 對於因果關係不明顯之AE，推薦與醫學監測者進行劑量調節之討論。

帕博利珠單抗之中止

【0212】 帕博利珠單抗之劑量調節(包括中止)應與當前藥品說明書一致。

【0213】 出於以下原因中之任一者永久性中止帕博利珠單抗：

- 任何危及生命之不良反應(不包括受激素替代療法控制之內分泌病)

- 3或4級肺炎或2級嚴重複發性肺炎(參見警告及預防措施[5.1])

- 3或4級腎炎(參見警告及預防措施[5.5])

- 4級嚴重皮膚反應或確診的SJS或TEN(參見警告及預防措施[5.6])

- AST或ALT>5×ULN或總膽紅素>3×ULN

- 對於開始用2級AST或ALT治療之具有肝臟癌轉移之患者，若AST或ALT相對於基線增加≥50%且持續至少1週

- 3或4級心肌炎、腦炎或格利-巴瑞症候群(Guillain-Barré

syndrome) (參見警告及預防措施[5.7])

- 3或4級輸注相關反應(參見警告及預防措施[5.8])

- 不能夠在12週內每天將皮質類固醇劑量減少至10 mg或更少潑尼松或等效物

- 持續2或3級不良反應(不包括受激素替換療法控制之內分泌病)，其在帕博利珠單抗最後一劑量之後12週內不恢復至0或1級。

資料分析及統計考慮

【0214】 將編寫統計分析計劃(SAP)以解決臨床資料庫中記錄之資料以及實驗資料、藥效動力學及轉移至Novella Clinical之其他資料的分析。對安全性導入資料之分析以確定用於研究之功效階段的塔拉司他甲磺酸鹽劑量，該分析將起初使用資料管理清單。此等導入資料將與來自研究之功效階段之資料組合，且將呈現於臨床研究報導中。

【0215】 包括基線特徵之連續變數，將藉由報導觀測結果、平均值、標準差、中值、最小值及最大值之數值來概述。

【0216】 將使用頻率表概述類別/離散變數，其展示類別內之患者之數目及百分比。將使用卡普蘭-邁耶方法(Kaplan-Meier method)概述事件發生時間(time-to-event)資料。

【0217】 除非另外指明，否則將僅報導所觀測資料之概述統計量。將不估算遺漏資料。若基線值遺漏，則將不計算自基線之變化。基線定義為在第一次投與關於C1D1的研究藥物之前的最後一次可用的觀測結果。

【0218】 將在SAP連同用於報導評估指標之方法中指定遺漏資料之操作。

【0219】 將藉由Novella Clinical使用SAS第9.4版或更高版進行統

計分析。在臨床研究報導中將報導與SAP之任何偏差。

分析群體

【0220】 治療意願(ITT)分析群體將由符合合格性準則的患者組成。

【0221】 反應可評估患者群體將由滿足以下之患者組成：已完成用組合的塔拉司他甲磺酸鹽及帕博利珠單抗治療至少2個週期，由研究者作出至少1個基線後反應評定。

【0222】 安全性群體將由在研究之導入或功效階段期間接受塔拉司他甲磺酸鹽/帕博利珠單抗之任何劑量的所有患者組成。

【0223】 藥效動力學分析群體將由接受任何劑量之塔拉司他甲磺酸鹽/帕博利珠單抗且具有至少量測一次之DPP活性或細胞介素水準之所有患者組成。

對人口統計資料及基線特徵之分析

【0224】 將針對ITT分析群體概述及列出人口統計資料及基線疾病特徵。若ITT分析群體中的患者數目與反應可評估或安全性分析群體中的患者數目基本上不同，則可呈現此等分析群體的人口統計資料及基線特徵。

功效資料分析

【0225】 主要及次要功效參數在本文中定義。目標反應率定義為在所有可評估患者中具有CR或PR之患者之數目。反應將藉由RECIST 1.1準則確定。反應之持續時間定義為在滿足目標反應準則時之第一日期與記錄目標進展之第一日期之間的以天為單位而量測之時間間隔。在治療及後續時段期間不經歷疾病進展且在治療期期間未死亡之患者，將在目標腫瘤評定經驗證疾病進展缺乏之最後研究日期對其事件時間檢查。將添加一天至

各計算以考慮治療第一天之名稱為研究第1天。實現PR且隨後CR之患者將使用PR之日期計算次數。**放射照相PFS**定義為自起始協定療法之日期至藉由RECIST 1.1/PCWG3準則首次滿足PD量測準則之日期，或任何原因之死亡(無論哪個首先發生)。缺乏腫瘤反應評估之患者將在第1天對其事件時間檢查。在治療期間未經歷疾病進展且在治療期期間未死亡之患者將在目標腫瘤評定經驗證疾病進展缺乏之最後日期對其事件時間檢查。將在不存在記錄之疾病進展的情況下，在他/她接收新癌症療法時檢查患者之資料。將添加一天至各計算以考慮治療第一天之名稱為研究第1天。**無進展存活期(PFS)**定義為自起始協定療法之日期至藉由PCWG3準則首次滿足PSA進展量測準則之日期。將在最新評定日期時檢查尚未滿足確定之進展準則的患者。**總體存活期**：存活期時間為死亡日期與研究治療之第一日期之間的天數差(+1天)。未到期之患者將在已知聯繫之最後一日期檢查其存活時間，在該日期患者記錄為存活的。缺乏超出療法開始之資料的經治療患者將在第1天檢查其存活時間。

對主要功效參數之分析

階段1分析

【0226】 當15名患者完成大致6個治療週期且具有2個基線後腫瘤評定及PSA或CTC量測時，符合實現1個或更多個以下之複合反應準則之患者數目：1)根據RECIST 1.1準則之目標反應，2)截至第12週之治療，在血清PSA中自基線下降≥50%，或3)根據Veridex分析，藉由第12週之協定療法完成，評估CTC>5/7.5 mL轉化至<5/7.5 mL之轉化率。

【0227】 使用最小2階段西蒙設計，若15名階段1患者中2名或更少患者滿足複合反應準則中的至少1個，則將停止入選。此將指示迄今為止

之資料與以下虛無假設一致：複合反應率為15%或更低，由此拒絕複合反應率為35%之對立假設。若15名患者中之3名或更多名滿足複合反應準則中之至少1個，則另外13名患者將入選且經治療以繼續階段2，兩個階段總共28名患者。

階段2分析

【0228】 當所登記及治療之階段2中之額外13名患者已完成大致6個治療週期、腫瘤之2個基線評定及PSA及CTC量測結果時，將評估滿足複合評估指標之3個準則中之至少1個的患者數目。若在兩個階段中28名患者中滿足複合評估指標之患者總數為7或更小，則資料符合複合評估指標率為15%或更低具有標稱0.05 1側顯著性水準之虛無假設。若滿足複合評估指標之患者之數目為8或更多，則資料與複合評估指標率符合至少35%之複合評估指標率。若在單一階段中收集資料，將計算在2個階段中之複合評估指標率及其確切95%信賴區間(CI)。忽略順序統計測試之此方法可引起對複合評估指標率之偏壓點估計，且CI可不提供所陳述之涵蓋範圍機率，但當事件率相對較小時一般被認可。

敏感性分析

【0229】 對於ITT分析群體，亦將計算複合評估指標率。在具有遺漏複合評估指標之ITT群體中之患者將視為無反應者(例如，滿足關於複合評估指標之3個準則中之1個)。

次要參數之分析：事件發生時間反應

【0230】 包括rPFS、PSA、PFS、DOR及OS之事件發生時間反應之分佈將藉由卡普蘭-邁耶方法論估算。將報導此等事件發生時間功效反應之中值(若可用)及其2側95% CI。另外，將呈現具有選定時間點之事件之

患者的比例以及其2側95% CI。計算將基於固定樣品、單一階段設計來執行。

【0231】 將使用ITT分析群體進行主要分析。作為補充，將使用反應可評估分析群體來執行事件發生時間分析。

【0232】 對於實現經確認PR或CR的所有ITT分析群體，將執行關於總體目標反應的持續時間的分析。CR及PR患者之數目可較小，且藉此限制使用卡普蘭-邁耶方法來提供可靠資訊。在此狀況下，將提供描述性統計或清單。

【0233】 在中止研究藥物之後，患者可用額外療法治療。在患者已用額外療法治療之後，收集之資料將不用於評估目標反應之持續時間。

次要評估指標分析：DPP活性及細胞介素水準

【0234】 將報導PD分析群體之包括DPP活性及細胞介素水準之次要功效評估指標之分析。將報導呈現DPP活性之患者的比例，且將報導先前展示為在人類中藉由塔拉司他甲磺酸鹽調節之細胞介素水準的描述性統計資料。

探索性評估指標之分析

【0235】 將使用反應可評估分析群體分析探索性評估指標。

【0236】 將呈現符合iRECIST準則之患者的比例。

【0237】 在最低限度下，將報導經歷臨床益處(PR、CR)及OS之比例。

【0238】 只要可行，將呈現藉由存在/不存在相關免疫效應細胞介素及各種免疫效應細胞(包括腫瘤組織中之血液中之嗜中性球、MDSC、樹突狀細胞、CAF及T細胞)之臨床結果之交叉列表。

【0239】 轉移性腫瘤組織及CTC中之基線PD-L1腫瘤表現將在後續臨床結果之情況下交叉列表。類似地，基線及治療時循環腫瘤新抗原及T細胞譜系及基線腫瘤mRNA免疫分析小組將在關於反應及安全性之臨床結果方面交叉列表。

治療暴露之分析

【0240】 將提供關於週期總數、劑量、所投與平均劑量及治療持續時間之描述性概述統計量。

患者研究傾向之分析

【0241】 將報導入選ITT分析群體中之患者之數目、處於安全中之患者之數目、反應可評估及藥效動力學群體。

【0242】 對於ITT群體，將概述隨時間推移中止所述研究的患者的數目。

統計功率及樣品尺寸考慮

【0243】 計算樣品尺寸以反映針對功效階段之西蒙2階段設計。在西蒙2階段設計中，入選初始數目名患者且因無效停止對其進行評估；亦即使用1側測試用虛無假設來測試資料的一致性。若分析指示資料與虛無假設一致，則將因無效停止研究。否則，研究繼續進行至第二階段，其中額外數目名患者將入選以測試資料是否支持虛無假設或對立假設。西蒙2階段設計僅考慮在階段1因無效停止，且考慮滿足預先指定之功率及類型1錯誤之可容許的樣品尺寸用於兩個研究階段。

【0244】 28名患者之總樣品尺寸，15名處於階段1之患者及13名處於階段2之患者將用塔拉司他甲磺酸鹽及帕博利珠單抗治療，以便在具有0.05顯著性水準之1側測試中(實際值為0.0461)，用80%功率偵測符合35%

之複合評估指標之患者的對立假設百分比(相對於15%之百分比的虛無假設)，其中在階段1因無效早期停止。在階段1處滿足複合評估指標之兩名或更少患者將觸發早期停止。在兩個階段的28名患者中，七名或更少的患者將拒絕複合評估指標率為至少35%之對立假設。

安全性分析

【0245】 安全性群體中之所有患者將包括於安全性資料之最終概述及清單中，單獨地用於分組至2個劑量組(0.4及0.6 mg)之導入患者中。將按需要提供AE及其他安全性參數之概述。分析AE的重點將置放於在塔拉司他甲磺酸鹽/帕博利珠單抗最後一劑量之後30天內治療出現的彼等AE上。

【0246】 經歷至少1個AE之患者之頻率將由身體系統及根據用於調節活性之醫學辭典(MedDRA)之術語的較佳術語顯示。針對各AE所收集之詳細資訊將包括：事件之描述、持續時間、AE是否嚴重、事件之性質(第一次發作相對於多次發作)、強度(亦即NCI CTCAE級別)、與研究藥物之關係、所採取之動作、臨床結果及AE是否引起手術或替代程序。AE之強度(嚴重程度)將根據NCI CTCAE分級。將使用MedDRA及NCI CTCAE之最新版本。

【0247】 將製備概述表以展示報導AE之患者之數目、患者報導之頻率及相應百分比。將使用安全性群體中之患者數目作為分母來計算百分比。在各表中，AE將藉由MedDRA身體系統及較佳術語分類。額外子類別將基於事件強度及與研究藥物之關係。將在所有週期中及針對各週期呈現AE資料。各週期之分母為在開始週期時可獲得的彼等患者，該等患者接受一個劑量之塔拉司他甲磺酸鹽用於彼週期。

【0248】 在可能程度上，將鑑別與塔拉司他甲磺酸鹽或帕博利珠單抗之AE關係。

【0249】 將針對所有AE資料製備個別患者清單。

【0250】 ECG、生命徵象及ECOG效能狀態將依據訪視/週期，使用適用於此等額外安全性資料之連續或按類別的量測之描述性統計資料來概述。將呈現關於導入及功效階段之概述。

患者之替代

【0251】 指定患者編號且不接受塔拉司他甲磺酸鹽之至少2個週期的患者將被替換。

結果：

階段1—導入階段—臨時資料

【0252】 三名患者在初始劑量水準下治療至少4個週期。所有患者保持積極治療。未報導DLT或SAE。3級治療相關不良事件(TRAE)限於1名患者中需要輸注之血小板減少症。在超過一名患者中報導之唯一TRAE為低鈣血症(2名患者)。在最終劑量遞增組，正在進行塔拉司他甲磺酸鹽+帕博利珠單抗之安全性評定。

結論：

【0253】 塔拉司他甲磺酸鹽(0.4 mg QD，21天週期之第1天至第14天)加上帕博利珠單抗(200 mg IV，每21天的第1天)之組合在患有CRPC之患者中為安全的。

表5：階段1b—安全性導入階段—患者疾病病史

疾病病史	個體編號	
	塔拉司他甲磺酸鹽(0.4 mg)+帕博利珠單抗 N=3	塔拉司他甲磺酸鹽(0.6 mg)+帕博利珠單抗 N=2

最近的病理組織學	腺癌	3	1
	具有小細胞或神經內分泌特徵之腺癌	-	1
	原發性小細胞或神經內分泌癌	-	-
先前全身性療法	ADT療法	3	2
	化學療法	3	1
	放射性療法	2	2
在進入研究時進展之類型	僅PSA	1	-
	骨骼+/-PSA	1	1
	骨骼+節點疾病+/-PSA	1	-
	內臟+/-其他	-	1

表6：階段1b—安全性導入階段—安全性資料

安全性	個體編號
	塔拉司他甲磺酸鹽(0.4 mg)+帕博利珠單抗 N=3
任何DLT	0
與SAE有關之任何治療	0
任何原因之AE	3
任何塔拉司他甲磺酸鹽治療相關之AE*	2
任何帕博利珠單抗治療相關之AE*	2
任何塔拉司他甲磺酸鹽或帕博利珠單抗治療相關之3或4級AE	1**
常見治療相關之AE (>1 pt) 低鈣血症	2

*包括可能相關的事件

** 需要輸注之3級血小板減少症

表7：階段1b—安全性導入階段—疾病病況

複合反應		塔拉司他甲磺酸鹽(0.400 mg)+帕博利珠單抗 N=3
在每個研究者3次週期(9週)之後的RECIST反應	SD	2
	非CR/非PD	1*
截至第12週自>5/7.5轉化至<5/7.5之CTC轉化率		資料不可用
截至第12週PSA下降>50%		0

* Pt #3 基線處僅一骨骼滿足

表8：階段1b—安全性導入階段—早期PK觀測結果

在當前研究及健康志願者研究CA168-002中，塔拉司他甲磺酸鹽之血漿濃度(ng/ml)

時間點	當前研究		健康志願者研究CA168-002
	0.4 mg qd 第14天(週期3)		300 mcg qd 第7天
	Sub101週期3	Sub102週期2	
給藥前	2.0	2.7	1.3
2小時	6.3		4.8
6小時	4.2		2.5

【0254】基於當前研究中2名患者之初始血漿濃度資料，本文中之塔拉司他甲磺酸鹽調配物與來自點治療劑(Point therapeutics) (健康志願者研究CA168-002)之先前報導結果一致。

表9：階段1b—安全性導入階段—個體傾向

患者 #	C1D1	C2D1	C3D1	C4D1	C5D1
組#1：塔拉司他甲磺酸鹽0.4mg+帕博利珠單抗(N=3)					
#1	X	X	X	X	X
#2	X	X	X	X	X
#3	X	X	X	X	
組#2：塔拉司他甲磺酸鹽0.6 mg+帕博利珠單抗(N=3)					
#4	X				
#5	X				
#6					

概述：

【0255】 在此研究之第1b階段中，患有CRPC之個體中此研究之安全性導入部分：

• 在無SAE或DLT及低治療率相關之≥3級事件之初始組中，已證明塔拉司他甲磺酸鹽+帕博利珠單抗之安全性

• 在最終劑量遞增組中，正在進行塔拉司他甲磺酸鹽+帕博利珠單抗組合安全性之評定

• 基於先前資料，塔拉司他甲磺酸鹽之初步藥物動力學在期望內

• 所有個體保持治療

【0256】 此研究之第2階段部分將限制於患有SCNC (一種侵襲性形式之前列腺癌)之個體，且將在檢查點抑制劑單藥療法已展現有限臨床益處之背景中，評定塔拉司他甲磺酸鹽+帕博利珠單抗之組合的抗腫瘤活性。

評定之研究時程

表10：

	篩選時段	週期1					週期2					>週期2				EOT訪視	FU訪視[b]
篩選/週期天數(D)：	D-28至D-1	D1	D2	D8	D14	D15	D1c	D2	D8	D14	D15	D1c	D8	D14	D15		
知情同意書	X																
納入及排除準則	X	X															
人口統計資料	X																
不良事件評定	X	X		X		X	X		X		X	X	X		X	X	X
伴隨性藥物治療	X	X		X		X	X		X		X	X	X		X	X	X
前列腺癌治療病史	X																
存檔腫瘤收集	X																
原發性或轉移性前列腺癌組織之中間病理學檢查	X																
成像及其他																	
骨骼掃描	X											X				X	
CT/MRI	X											X				X	
腫瘤評定	X											X				X	
研究藥物投與																	

	篩選時段	週期1					週期2					>週期2				EOT訪視	FU訪視[b]
篩選/週期天數(D)：	**D-28至D-1**	**D1**	**D2**	**D8**	**D14**	**D15**	**D1c**	**D2**	**D8**	**D14**	**D15**	**D1c**	**D8**	**D14**	**D15**		
塔拉司他甲磺酸鹽投與		第1-14天		第1-14天		第1-14天											
帕博利珠單抗投與		X					X					X					
臨床程序																	
體檢	X	X		X		X	X		X		X	X				X	
醫學病史/當前醫學病況	X																
ECOG效能狀態	X	X		X		X	X		X		X	X				X	

	篩選時段	週期1					週期2					>週期2				EOT訪視	FU訪視[b]
篩選/週期天數(D)：	**D-28至D-1**	**D1**	**D2**	**D8**	**D14**	**D15**	**D1c**	**D2**	**D8**	**D14**	**D15**	**D1c**	**D8**	**D14**	**D15**	**D1**	**D2**
ECOG效能狀態	X	X		X		X	X		X		X	X				X	
生命徵象(坐著及站立BP、HR、體溫、RR)	X	X		X		X	X				X	X					

高度	X															
重量	X	X					X					X				X	
轉移性腫瘤活檢	X																
ECG	X	X					X					X				X	
臨床實驗室測試																	
血液學(CBC加上不同的[5份或自動分析儀])	X	X		X		X	X		X		X	X	X		X	X	
血清化學	X	X		X		X	X		X		X	X	X		X	X	
肝功能測試	X	X		X		X	X		X		X	X	X		X	X	
血清PSA	X	X					X					X					
尿分析	X	X					X					X				X	
用於免疫參數之全血收集		X	X		X	X	X	X		X	X						
藉由Veridex分析列舉CTC		X					X					X				X	
藥物動力學血液取樣					Xk					Xk				Xl	Xl		

縮寫：BP=血壓；CxDx=週期(編號)天(編號)；CBC=全血球計數；CT=電腦斷層攝影術；CTC=循環腫瘤細胞；ECG=心電圖；ECOG=東部手術腫瘤學組；EOT=治療結束；FU=隨訪；HR=心率；MRI=磁共振成像；PSA=前列腺特異性抗原；RR=呼吸速率。

【0257】 研究隨訪

a. 在研究藥物中止之後，患者將在最後研究藥物劑量之後21天內完成EOT訪視。

b. 安全性隨訪訪視將在最後一劑量之研究藥物之後30天(±7天)進行，且隨後若藥物相關AE在該時間尚未消退，則進行該隨訪訪視。其後，將每90天跟隨無記錄疾病進展(PD)之患者，用於疾病評定直至PD記錄。在PD記錄之後，將持續每90天跟隨患者的存活狀態；此類跟隨將可能藉由電話進行。

c. 週期2之第1天及所有後續週期在投與研究藥物之先前劑量之後將為21天(±3天)。

d. 腫瘤評定必須包括胸部/腹部/骨盆加上全身骨骼掃描之橫截面成像(MRI或CT掃描，其中不論何時可能具有靜脈內對比度)。如臨床上指示，包括其他身體部位(例如頸)。腫瘤評定會在其後每3個週期之篩選、C4D1 (±7天)、C7D1 (±7天)、C10D1 (±7天)及第1天(±7天)時進行。

e. 腫瘤活檢在導入階段中視情況存在且在功效階段中為必選的。若無可安全獲得之病灶或患者具有可獲得之存檔轉移性腫瘤組織，則放棄要求。

f. 在收集血液樣品之前，應一式三份地進行ECG。僅在篩選時，將量測使用巴澤特公式(QTcB)針對心率校正QT間期。

g. 血清化學包括：鈉(Na)、鉀(K)、氯離子(Cl)、碳酸氫根、鈣(Ca)、鎂(Mg)、磷酸根、血液脲氮(BUN)/肌酐(Cr)及乳酸脫氫酶(LDH)。

h. 肝功能測試包括天冬胺酸轉胺酶、丙胺酸轉胺酶、鹼性磷酸酶、總膽紅素、白蛋白。

i. 將在給藥前及給藥後6小時及24小時在C1D1、C1D14、C2D1及C2D14收集用於免疫參數之全血。第1天24小時，將在第2天給藥前收集樣品。

j. 將對C1D1、C2D1及C4D1且隨後的其後每第三週期之D1及EOT訪視進行CTC列舉。

k. 在第14天，在最後一劑量之前立即收集之樣品(保持患者日記以記錄患者在週期中已服用之劑量數目)。

l. 僅週期3；在第14天及在最後一劑量之後2、6、12、24、72、120及168小時時立即投與最後一劑量之前收集的樣品，其中在C4D1劑量之前立即收集168小時樣品(保持患者日記以記錄在週期中已服用患者之劑量數目)。

藉由訪視篩選時段(第28天至第1天)之詳細研究程序

【0258】 將在完成任何程序之前獲得知情同意書。

【0259】 所有臨床實驗室將藉由機構或其他地方實驗室分析。

【0260】 在塔拉司他甲磺酸鹽首次計劃劑量之前28天內，患者應進行以下評定：

- 知情同意書
- 審查納入及排除準則以確定患者符合參與研究之條件
- 人口資料之收集

- 評定AE
- 所有伴隨性藥物治療之記錄
- 前列腺癌治療病史
- 存檔腫瘤收集
- 原發性或轉移性前列腺癌組織之中間病理學檢查

- 腫瘤評定，其必須包括胸部/腹部/骨盆之橫截面成像(MRI或CT掃描，其中每次可能具有IV對比度)加上全身骨骼掃描。如臨床上指示，包括其他身體部位(例如頸)。

- 轉移性腫瘤活檢(視情況存在於導入階段)。若不存在可安全獲得之病灶或若患者具有可獲得之存檔轉移性腫瘤組織，則此將被放棄。

- 體檢(包括生命徵象[坐立及站立血壓、心跳速率、呼吸速率及溫度]及物理量測[高度、重量及系統審查])
- 完整病史
- ECOG效能狀態
- 獲得12導聯ECG(包括QTcB的評定)
- 臨床實驗室評定：
- 血液學(全血球計數[CBC]加上差異性計數)
- 血清化學(鈉[Na]、鉀[K]、氯化物[Cl]、碳酸氫根、鈣[Ca]、鎂[Mg]、磷酸根、血液脲氮[BUN]/肌酐[Cr]及乳酸脫氫酶[LDH])。
- 肝功能測試(AST、ALT、鹼性磷酸酶、總膽紅素、白蛋白)
- 血清PSA
- 尿分析
- 一旦認為患者符合研究條件，則在各現場分配連續的患者編號

在治療期間之評定

週期1，第1天

【0261】 將執行以下測試及程序：

- 審查納入及排除準則以確認患者仍符合繼續研究之條件
- 評定AE
- 用於伴隨性藥物治療之查詢
- 在週期1，第1-14天，分配用於投與的塔拉司他甲磺酸鹽
- 投與帕博利珠單抗
- 體檢(包括生命徵象[坐著及站立血壓、心跳速率、呼吸速率及溫度]及重量)
- ECOG效能狀態
- 獲得12導聯ECG
- 臨床實驗室評定：
- 血液學(CBC加上差異性計數)
- 血清化學(Na、K、Cl、碳酸氫根、Ca、Mg、磷酸根、BUN/Cr及LDH)。
- 肝功能測試(AST、ALT、鹼性磷酸酶、總膽紅素、白蛋白)
- 血清PSA
- 尿分析
- 全血用於免疫參數(給藥前及給藥後6及24小時，在第2天給藥前收集24小時給藥後樣品)
- 在CellSave防腐劑管中進行血液樣品收集以用於CTC計數

週期1，第8天

【0262】 將執行以下測試及程序：

- 評定AE
- 用於伴隨性藥物治療之查詢
- 體檢(包括生命徵象[血壓、心跳速率、呼吸速率及溫度])
- ECOG效能狀態
- 臨床實驗室評定：
- 血液學(CBC加上差異性計數)
- 血清化學(Na、K、Cl、碳酸氫根、Ca、Mg、磷酸根、BUN/Cr及LDH)。
- 肝功能測試(AST、ALT、鹼性磷酸酶、總膽紅素、白蛋白)

週期1，第14天

【0263】 將執行以下測試及程序：

- 全血用於免疫參數(給藥前及給藥後6及24小時，在第15天給藥前收集24小時給藥後樣品)
- 在最終劑量之前立即收集血液樣品用於藥物動力學分析

週期1，第15天

【0264】 將執行以下測試及程序：

- 評定AE
- 用於伴隨性藥物治療之查詢
- 體檢(包括生命徵象[血壓、心跳速率、呼吸速率及溫度])
- ECOG效能狀態
- 臨床實驗室評定：
- 血液學(CBC加上差異性計數)

- 血清化學(Na、K、Cl、碳酸氫根、Ca、Mg、磷酸根、BUN/Cr及LDH)。

- 肝功能測試(AST、ALT、鹼性磷酸酶、總膽紅素、白蛋白)

週期2，第1天

【0265】 將執行以下測試及程序：

- 評定AE

- 用於伴隨性藥物治療之查詢

- 在週期2，第1-14天，分配用於投與之塔拉司他甲磺酸鹽

- 投與帕博利珠單抗

- 體檢(包括生命徵象[血壓、心跳速率、呼吸速率及溫度]及重量)

- ECOG效能狀態

- 獲得12導聯ECG

- 臨床實驗室評定：

- 血液學(CBC加上差異性計數)

- 血清化學(Na、K、Cl、碳酸氫根、Ca、Mg、磷酸根、BUN/Cr及LDH)。

- 肝功能測試(AST、ALT、鹼性磷酸酶、總膽紅素、白蛋白)

- 血清PSA

- 尿分析

- 全血用於免疫參數(給藥前及給藥後6及24小時，在第2天給藥前收集24小時給藥後樣品)

- 在CellSave防腐劑管中進行血液樣品收集以用於CTC計數

週期2，第8天

【0266】 將執行以下測試及程序：

- 評定AE
- 用於伴隨性藥物治療之查詢
- 體檢
- ECOG效能狀態
- 臨床實驗室評定：
- 血液學(CBC加上差異性計數)
- 血清化學(Na、K、Cl、碳酸氫根、Ca、Mg、磷酸根、BUN/Cr及LDH)。
- 肝功能測試(AST、ALT、鹼性磷酸酶、總膽紅素、白蛋白)

週期2，第14天

【0267】 將執行以下測試及程序：

- 全血用於免疫參數(給藥前及給藥後6及24小時，在第15天給藥前收集24小時給藥後樣品)
- 在最終劑量之前立即收集血液樣品用於藥物動力學分析

週期2，第15天

【0268】 將執行以下測試及程序：

- 評定AE
- 用於伴隨性藥物治療之查詢
- 體檢(包括生命徵象[血壓、心跳速率、呼吸速率及溫度])
- ECOG效能狀態
- 臨床實驗室評定：
- 血液學(CBC加上差異性計數)

- 血清化學(Na、K、Cl、碳酸氫根、Ca、Mg、磷酸根、BUN/Cr及LDH)。

- 肝功能測試(AST、ALT、鹼性磷酸酶、總膽紅素、白蛋白)

週期3及隨後週期，第1天

【0269】 將執行以下測試及程序：

- 評定AE

- 用於伴隨性藥物治療之查詢

- 在該週期之第1-14天，分配用於投與之塔拉司他甲磺酸鹽

- 投與帕博利珠單抗

- 體檢(包括生命徵象[血壓、心跳速率、呼吸速率及溫度]及重量)

- ECOG效能狀態

- 獲得12導聯ECG

- 臨床實驗室評定：

- 血液學(CBC加上差異性計數)

- 血清化學(Na、K、Cl、碳酸氫根、Ca、Mg、磷酸根、BUN/Cr及LDH)。

- 肝功能測試(AST、ALT、鹼性磷酸酶、總膽紅素、白蛋白)

- 血清PSA

- 尿分析

- 腫瘤評定，其必須包括胸部/腹部/骨盆之橫截面成像(MRI或CT掃描，其中不論何時可能具有靜脈內對比度)加上全身骨骼掃描。如臨床上指示，包括其他身體部位(例如頸)。腫瘤評定將在其後每個第三週期之C4D1 (±7天)、C7D1 (±7天)、C10D1 (±7天)及第1天 (±7天)時進行。

- 在CellSave防腐劑管中進行血液樣品採集以用於CTC列舉，以在C4D1及其後每個第三週期之第一天進行。

週期3及後續週期，第8天及第15天

【0270】將執行以下測試及程序：

- Assess for AEs
- 用於伴隨性藥物治療之查詢
- 臨床實驗室評定：
- 血液學(CBC加上差異性計數)
- 血清化學(Na、K、Cl、碳酸氫根、Ca、Mg、磷酸根、BUN/Cr及LDH)。
- 肝功能測試(AST、ALT、鹼性磷酸酶、總膽紅素、白蛋白)

僅週期3，第14天至第21天

【0271】將執行以下測試及程序：

- 緊接在第14天最後一劑量前及在第14天劑量之後的2、6、12、24(第15天)、72 (第17天)、120 (第19天)及168 (第21天)小時收集血液樣品用於藥物動力學分析。

治療結束訪視(在最後研究藥物劑量之後21天內)

【0272】將執行以下測試及程序：

- 評定AE
- 用於伴隨性藥物治療之查詢
- 體檢，包括體重
- ECOG效能狀態
- 獲得12導聯ECG

- 臨床實驗室評定：

- 血液學(CBC加上差異性計數)

- 血清化學(Na、K、Cl、碳酸氫根、Ca、Mg、磷酸根、BUN/Cr及LDH)。

- 肝功能測試(AST、ALT、鹼性磷酸酶、總膽紅素、白蛋白)

- 尿分析

- 腫瘤評定必須包括胸部/腹部/骨盆加上整個身體骨骼掃描之橫截面成像(MRI或CT掃描，其中不論何時可能具有靜脈內對比度)。如臨床上指示，包括其他身體部位(例如頸)。

- 在CellSave防腐劑管中進行血液樣品收集以用於CTC計數

- 隨訪訪視(在最後一劑量之研究藥物之後30天[±7天]進行，且之後若藥物相關AE在該時間尚未消退，則進行)

【0273】 將執行以下測試及程序：

- 評定AE

- 用於伴隨性藥物治療之查詢

實例2：

【0274】 此為塔拉司他甲磺酸鹽(一種二肽基肽酶(DPP)之小分子抑制劑)的第2階段籃式研究(Basket Study)，其與帕博利珠單抗組合向患有晚期固態癌症之患者投與。

研究目標

【0275】 主要目標

研究之主要目標為：

- 在群體A治療之患者中及在群體B治療之患者中評估實體腫瘤

(RECIST)及免疫iRECIST中之反應率/反應評估準則。

- 評估入選研究的前6名患者中之劑量限制性毒性(DLT)。

【0276】 次要目標

群體A及組B之研究之次要目標包括：

- 評估無進展存活期(PFS)
- 評估反應持續時間(DOR)
- 評估總體存活期(OS)
- 評估總體安全性及耐受性

【0277】 探索目標

- 評估與帕博利珠單抗組合之塔拉司他甲磺酸鹽對血液中之相關免疫效應細胞介素之定量及定性作用
- 評估塔拉司他甲磺酸鹽與帕博利珠單抗組合對多種免疫效應細胞(包括嗜中性白血球、骨髓衍生之抑制細胞(MDSC)、樹突狀細胞、癌症相關纖維母細胞(CAF)、T細胞及給藥前腫瘤活檢中之巨噬細胞密度)，且當在給藥後腫瘤組織中可行時的定量及定性作用。
- 用臨床結果探究基線PD-L1腫瘤表現及腫瘤突變負荷(TMB)之預測值
- 評估連續收集之血液循環腫瘤DNA (ctDNA)的變化以評定腫瘤反應及無性進化
- 評估治療前及治療後PD-L1 PET/CT作為治療功效之預測工具。

研究設計

【0278】 此為開放標記單一機構第2階段研究，測定向患有晚期實體癌症之患者經口每日投與與帕博利珠單抗組合之塔拉司他甲磺酸鹽的反

應率。研究亦將評定其他功效參數，諸如PFS、OS及DOR，以及組合治療之安全性。貝葉斯(Bayesian)最佳第2階段(BOP2)設計將用於監測功效。該研究將由2個階段組成：

1) 導入階段(前6名患者入選)—將在患有晚期實體癌症之患者中評定及確診在21天週期之第1天至第14天每日經口投與之塔拉司他甲磺酸鹽加在每21天的第1天靜脈內(IV)投與的帕博利珠單抗200 mg之組合的安全性及耐受性。塔拉司他甲磺酸鹽之劑量將為0.6 mg。

2) 功效階段(BOP2-階段)—患有晚期實體癌症之患者將用與帕博利珠單抗組合的塔拉司他甲磺酸鹽治療。入選導入階段之患者——亦將在功效階段中評估。

【0279】 在導入階段期間，患者將在週期1期間觀測到劑量限制性毒性(DLT)。最初將用每日0.6 mg 塔拉司他甲磺酸鹽(第1天至第14天)加上帕博利珠單抗200 mg治療六名患者：

• 若6個原始患者中>1個在週期1中具有DLT，則劑量將視為高於最大耐受劑量(MTD)，且額外6名患者將每日用0.4 mg塔拉司他甲磺酸鹽在第1至14天劑量水準下進行治療。

○ 若患者中≤1個經歷DLT，則可開始功效階段

○ 若患者中>1個經受DLT，則在研究者與支持者之間將討論如何進行。

【0280】 研究流程呈現於圖3中。

【0281】 來自所有接受至少一劑量研究藥物之患者的所有安全性資料將包括於安全性分析中。除非因DLT而保持劑量，否則患者必須在週期1中接受其>70%之塔拉司他甲磺酸鹽(亦即42個計劃劑量中之≥30)，其中

在週期1的第1天給藥帕博利珠單抗，以符合DLT評定之條件。

【0282】將由研究者使用國家癌症研究所不良事件常見術語準則(NCI CTCAE)，第5版，評定毒性。AE與組合療法之關係(亦即，對塔拉司他甲磺酸鹽及/或帕博利珠單抗之貢獻)應由研究者使用協定中之準則評定。

【0283】DLT定義為在週期1期間出現的以下AE中之任一者，不管研究者對研究治療的貢獻，除非AE可清晰且爭議地歸因於由主要研究者引起之額外原因(例如疾病進展)：

- 任何4級實驗室異常，不管持續時間如何
- 任何3級非血液學AE，但3級噁心、嘔吐、腹瀉、便秘、發熱、疲乏、皮疹或非臨床上顯著的實驗室異常除外，在72小時內最佳醫學管理下消退至≤2級。
- >1級出血或需要血小板輸注之3級血小板減少症。
- 3級發熱性嗜中性球減少症。
- 3級發熱。
- 3級皮疹。
- 符合Hy法準則之實驗室異常(天冬胺酸胺基轉移酶[AST]或丙胺酸轉胺酶[ALT] >3×正常值上限[ULN]且同時總膽紅素＞2×ULN)。
- 3級轉胺酶(AST/ALT)升高。
- 任何毒性致使在週期1期間≥30%保持/省略劑量之塔拉司他甲磺酸鹽。
- 週期2由於毒性而延遲到≥第14天。
- 由研究者及支持者之醫療代表考慮之任何其他顯著毒性為劑量限

制性。

功效階段：

【0284】 在評定待用於後續階段之塔拉司他甲磺酸鹽/帕博利珠單抗劑量時程之安全性及確認之後，功效階段將開始。符合條件的患者將在21天週期之第1天至第14天每日接受口服塔拉司他甲磺酸鹽，且在每21天之第1天靜脈內投與200 mg帕博利珠單抗。

研究設計特徵(兩個階段)：

【0285】 在導入及功效階段兩者中，在提供書面知情同意書之後第一研究藥物劑量之前的28天內將篩選出研究合格性患者。基於篩選評定，確定為符合條件的患者將在週期1 (C)，第1天(D) (基線，在塔拉司他甲磺酸鹽第一次給藥之前)入選研究。

【0286】 在治療期間，患者將參加研究中心訪視且進行研究評估，如評定時程(附錄A)中所詳述。所有研究訪視將基於門診患者進行，但可基於住院病人根據研究者判斷進行。

【0287】 所有患者必須進行預治療(在研究治療給藥之前)成像(胸部/腹部/骨盆之電腦斷層攝影術[CT]掃描)或基線腫瘤量測之磁共振成像[MRI]，以及骨骼掃描[BS])。藉助於體檢，患有皮膚、皮下或淋巴結癌轉移之患者亦可具有腫瘤評估(包括量測值，用尺子)。具有中樞神經系統(central nervous system，CNS)惡性受累或CNS症狀病史之患者，應進行大腦之CT或MRI成像，以評定活性CNS之惡性程度。

【0288】 腫瘤量測及疾病反應評定(CT或MRI；BS)亦在週期3結束時(第一次研究治療劑量之後大致9週)進行，且隨後其後大致每9週進行直至進行性疾病(PD)發展。對於在第27週具有疾病控制跡象(穩定型疾病或

更佳)之患者，可在其後較不頻繁地(大致每12週)進行腫瘤量測及疾病反應評定。腫瘤量測及疾病反應評定亦將在治療結束(EOT)訪視時進行。

【0289】 研究程序列舉於附錄A中。

研究群體

【0290】 滿足協定之合格性準則的大致6至12及24至48名患者將在協定之導入及功效階段期間分別入選。將評估入選導入階段之患者且將其用於功效階段。

合格性準則

【0291】 所有患者必須滿足以下納入及排除準則以便符合進入試驗之條件。

納入準則

1. 經組織學或細胞學證實之實體晚期癌症的患者，除非標準療法包括PD1或PD-L1抗體，否則該個體不能提供存活益處或對已知標準療法不耐受。

a. 導入階段：患有晚期癌症之患者在預先用PD1/PDL1抗體治療或不治療之情況下符合以上準則。先前用PD1/PDL1抗體治療之患者應復發。

b. 功效階段組A：患有晚期癌症的預先未經PD1/PDL1抗體治療之患者。

c. 功效階段組B：患有晚期癌症之已用PD1/PDL1抗體並復發或取得進展之患者

2. 在研究者看來，患者具有超過3個月之預期壽命。

3. 患者具有0-2之東部合作腫瘤學組(ECOG)效能狀態。

4. 患者為≥12歲。患者<18歲須體重≥40 kg。

5. 藉由RECIST 1.1及iRECIST患者必須患有可量測之疾病。經受活檢之疾病並非強制性的。

6. 患者先前抗癌療法之急性毒性作用已消退至≤1級，除2級周邊神經病變或任何級別之禿頭症外。

7. 患者具有足夠基線器官功能，如以下所證明：

a. 血清肌酐≤1.5倍機構正常上限(ULN)或所計算之肌酐清除率>40 mL/min；

b. 血清白蛋白≥2.5 g/dL；

c. 總膽紅素≤1.5×ULN（對於患有已知捷倍耳症候群(Gilbert syndrome)之患者≤3×ULN)；

d. 天冬胺酸轉胺酶(AST)及丙胺酸轉胺酶(ALT) ≤3×機構ULN (患有肝轉移之患者必須具有AST/ALT ≤5×ULN)。

8. 患者具有足夠基線血液學功能，如以下所證明：

a. 絕對嗜中性白血球計數(ANC) ≥1.0×10^9/L。

b. 在先前7天期間，血紅蛋白≥8 g/dL且無紅血球輸注。

c. 血小板計數≥75×10^9/L。

9. 具有生育能力之女性必須在治療開始之前14天內進行陰性血清或尿妊娠測試(人類絨毛膜促性腺激素[HCG]之最小敏感性25 IU/L或等效單元)，及/或停經後女性必須為月經不調至少12個月以考慮無生育能力的。具有生育能力之女性必須同意及認可在整個研究期間直至在研究藥物最後一劑量之後至少4個月使用2種高度有效的節育方法。可接受之方法定義為當一致地及正確地使用時，諸如與障壁方法組合之手術絕育、子宮內裝置

或激素避孕，以低失敗率(亦即，每年小於1%)產生單獨或呈組合形式之彼等方法。當前未知，唯一塔拉司他甲磺酸鹽或帕博利珠單抗是否可降低全身性作用激素避孕藥之有效性；因此，使用全身性作用激素避孕藥之女性應添加阻障方法。在某些國家(若法律允許)中，WOCBP可同意在參與此研究之時間期間異性禁欲。

10. 具有生育能力之男性患者及其女性配偶必須同意及認可在整個研究期間直至在研究藥物最後一劑量之後至少60天，使用屏障避孕(例如具有殺精子泡沫/凝膠/膜/乳膏/栓劑之避孕套)，外加其使用子宮內裝置或激素避孕之女性配偶體，且繼續直至在研究藥物最後一劑量之後至少4個月為止。在對ICF簽名之前已輸精管結紮>6個月之男性患者可放棄此準則。

11. 患者在開始任何研究特異性程序或治療之前已簽署知情同意書。

12. 患者能夠遵守研究訪視時程及其他協定要求。

排除準則

1. 患者不能吞咽口服藥物。

2. 患者患有不由先前手術或放射療法控制之活性中樞神經系統(CNS)癌轉移(患者必須停用類固醇)。除非腦MRI/CT排除腦轉移，否則患有暗示腦轉移之病徵或症狀的患者不符合條件。

3. 在研究治療之前，患者已在14天或5個半衰期內接受外光束輻射或另一全身性抗癌療法，無論哪個較短。

4. 患者在研究藥物投與之前14天內已接受用研究性藥物之治療。

5. 患者具有額外活性惡性病，可使研究評估指標之評定失敗。具有以下伴隨的贅生性診斷之患者為符合條件的：非黑素瘤皮膚癌及原位癌(包括原位過渡細胞癌、肛門癌及黑素瘤)。同時患有癌症(其不具有活性

且不需要治療)之患者可符合關於PI及支持者之論述條件。

6. 患者患有臨床上顯著的心血管疾病(例如，不受控或任何紐約心臟協會類別(New York Heart Association Class) 3或4充血性心臟衰竭、不受控心絞痛、心肌梗塞病史、不穩定心絞痛或在進入研究之前6個月內中風、不受控高血壓或藉由藥物治療控制之臨床上顯著心律不齊)。

7. 患者在週期1第1天(C1D1)之前的7天內具有免疫缺乏診斷或接受每日>10 mg之潑尼松等效劑量的全身性類固醇療法持續至少1週或其他形式之免疫抑止療法。

8. 患者有不受控的間發疾病，包括但不限於不受控感染、散播性血管內凝血或精神疾病/社會情況，其將限制對研究要求之遵從性。

9. 患者具有已知的人類免疫缺乏病毒活性或慢性B型肝炎或C型肝炎之陽性狀態。具有B型或C型肝炎及不可偵測病毒負荷之病史的患者為符合條件的。不需要篩選。

10. 具有可影響研究藥物之吸收的臨床上顯著之上層胃腸堵塞、異常生理功能或吸收障礙症候群。

11. 患者具有在研究者看來之任何醫學病狀，將患者置放於不可接受之毒性高風險下。

12. 患者懷孕或哺乳

研究方法論

伴隨性藥物治療

准許之藥物治療/療法

【0292】 如臨床上指示，允許使用生長因子(例如，顆粒球群落刺激因子[G-CSF])來治療≥3級血球減少症。

【0293】 下文概述用於用潛在免疫病源學管理AE之建議的支持性護理措施。適當時，此等指導原則包括用皮質類固醇以及額外消炎劑使用經口或IV治療(若症狀對用皮質類固醇之投與未改善)。應注意，當類固醇劑量減少時，類固醇逐漸減少之若干過程可為必需的。對於各AE，應嘗試排除可能需要額外支持性護理之其他原因，諸如轉移性疾病或細菌或病毒感染。

禁止藥物治療/療法

【0294】 入選患者可能沒有接受研究性或批准之抗癌劑，包括細胞毒性化學治療劑、抗癌酪胺酸激酶抑制劑或治療性單株抗體。

【0295】 在研究入選期間不准許緩解性輻射，除非對現有非進行性癌轉移/症狀進行且涉及窄輻射端口(例如孤立性骨骼病灶)。

【0296】 臨床前研究已證明較低的塔拉司他甲磺酸鹽抑制以下主要人類肝臟CYP同功酶之潛能：CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及CYP3A4。另外，塔拉司他甲磺酸鹽之相關濃度不誘發CYP3A4或CYP1A2。因此，不存在基於CYP同功酶之禁止的藥物治療。

功效評定

【0297】 將在治療期間使用RECIST 1.1及iRECIST每9週(每3個週期)評定功效。關於RECIST及iRECIST之詳情描述於附錄B及C中。

安全性評定

非嚴重不良事件

【0298】 研究者應在各次訪視時評定AE。將在eCRF上記錄所有AE，包括觀察到之AE或志願者問題、不適或症狀。將評估各AE之持續

時間、強度及與研究治療劑或其他因素之因果關係。MOCLIA將用於此研究中之eCRF。部門(研究性癌症治療劑)資料庫小組將基於協定要求創建CRF，且一旦準備好，IND監測者將對其審查及批准。

【0299】 研究者負責監測已進入研究之患者之安全性。隨後將進行在治療期期間發生及/或在塔拉司他甲磺酸鹽及/或帕博利珠單抗(研究性產品，IP)之最後一劑量之30天內發生的所有AE至研究結束或直至消退。AE將根據修正的NCI CTCAE第5.0版(參見http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html)分級。不需要報導在最後一劑量之IP之後30天出現的AE，除非研究者認為與IP相關之事件。

推薦不良事件記錄指導原則

屬性	**1級**	**2級**	**3級**	**4級**	**5級**
不相關	階段I	階段I	階段I 階段II	階段I 階段II 階段III	階段I 階段II 階段III
不大可能	階段I	階段I	階段I 階段II	階段I 階段II 階段III	階段I 階段II 階段III
可能	階段I 階段II	階段I 階段II 階段III	階段I 階段II 階段III	階段I 階段II 階段III	階段I 階段II 階段III
很可能	階段I 階段II	階段I 階段II 階段III	階段I 階段II 階段III	階段I 階段II 階段III	階段I 階段II 階段III
確定的	階段I 階段II	階段I 階段II 階段III	階段I 階段II 階段III	階段I 階段II 階段III	階段I 階段II 階段III

報導嚴重不良事件

【0300】 若鑒於研究者認為不良事件或疑似不良反應產生以下結果

中之任一者，則其為「嚴重的」：

- 死亡
- 危及生命之不良藥物經歷—在初始報導者來看，使患者處於即刻死亡風險下之發生不良經歷之任何不良經歷。其不包括若以更嚴重形式出現，則有可能引起死亡之不良經歷。
- 住院或延長現有住院
- 持續性或顯著無能力或執行正常生活功能之能力的重大破壞。
- 先天性異常/天生缺陷。

【0301】 當基於適當醫學判斷，可危及患者或個體且可需要醫療或手術干預以預防此定義中所列之結果之一時，可能不導致死亡、危及生命且需要住院之重大醫療事件可視為嚴重。

【0302】 如上文所定義之重要醫學事件亦可視為嚴重不良事件。若由主要研究者或IND支持者、IND局認為適當，則任何重要醫療事件可報導為SAE。

【0303】 在協定進行期間發生且滿足SAE定義之所有事件，必須根據「The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center Institutional Review Board Policy for Investigators on Reporting Serious Unanticipated Adverse Events for Drugs and Devices」中所概述之時間框及程序向IRB報導。除非在協定中另外說明，否則所有預期或出人意料之SAE必須報導至IND局，不管屬性(關於事件知識，在5個工作日內)。

【0304】 未預期且與研究藥物相關之所有危及生命或致命事件，必須在24小時(下一工作日內)內向IND局中安全性項目管理者提交關於事件知識之書面報導。

【0305】 除非另外指出，否則電子SAE應用(eSAE)將用於向IND局及MDACC IRB進行安全性報導。

【0306】 嚴重不良事件將自第一協定特定干預之時間捕獲，直至最後一劑藥物之後90天，或若參與者撤銷同意書或開始新的抗癌療法，則更早。必須遵循嚴重不良事件直至臨床恢復完成且實驗室測試已退回至基線，事件之進展穩定或事件已存在可接受之消退。

【0307】 另外，在涉及研究治療之90天時段之後出現的任何嚴重不良事件必須報導至IND局。此可包括產生繼發性惡性病。

不良事件隨訪

【0308】 在整個治療期將監測患者之AE且在其塔拉司他甲磺酸鹽最後一劑量之後持續最少30天。

【0309】 在開始任何後續化學療法之後，或在研究藥物之最後劑量之後超過30天，不要求新AE之進一步報導，除非認為研究藥物已促成新AE。

藥物動力學評定/藥效動力學評定

【0310】 將在附錄A(章節12)中所述之時間點收集全血樣品及視情況之腫瘤活檢。分析之實例包括相關免疫效應細胞介素、目標接合、循環腫瘤DNA (ctDNA)之測試。

疾病進展

自研究移除患者

【0311】 應作出安全性界限內之每份努力及患者選擇，使各患者完成研究之治療期。由於PD而中止治療之患者，可用研究者認為適當之任何額外療法治療。

【0312】 可出於以下原因中之任一者中止對患者的研究：

- 研究者推薦中止及記錄該(等)原因
- 需要未由該協定允許之任何治療
- 患者出於任何原因撤銷同意書或中止之決定
- 存在被認為與研究藥物相關之不可接受的AE

【0313】 在治療期期間中止之任何患者應返回至完全安全性及疾病評定(參見附錄A])。

研究完成

【0314】 當所有患者已按照疾病進展；由於毒性而失訪、死亡或戒斷；患者之請求；或研究者之判斷且已完成所有研究治療最後程序時，將認為研究完成。

研究藥物

【0315】 研究藥物將在21天週期中投與。可首先投與塔拉司他甲磺酸鹽或帕博利珠單抗。然而，在週期1第1天，推薦首先投與帕博利珠單抗且在投與塔拉司他甲磺酸鹽之前應經過≥1小時，使得更易於確定任何AE與研究藥物之相關性。

塔拉司他甲磺酸鹽劑量及投與

【0316】 塔拉司他甲磺酸鹽錠劑含有作為甲烷磺酸鹽調配之纈胺酸-脯胺酸酮酸。當前劑量濃度包括用於經口投與的0.2 mg錠劑。

【0317】 塔拉司他甲磺酸鹽將以0.2 mg錠劑形式經口投與。患者將在各週期之第1至14天每日服用3個錠劑，總日劑量0.6 mg。塔拉司他甲磺酸鹽將繼續直至出現疾病進展或不可接受之毒性。

【0318】 在執行藥效動力學研究之日，塔拉司他甲磺酸鹽應在研究

中心投與且應在(大致)週期中各治療日中的每日之同一時間投與。在不評估藥效動力學之週期中，塔拉司他甲磺酸鹽應在(大致)週期中各治療日中的每日之同一時間(較佳地0800小時)投與。若患者忘記服用研究藥物，則將省略該劑量。

由毒性所致之塔拉司他甲磺酸鹽之劑量調節

【0319】 除非由AE及/或DLT需要，否則在週期1中不贊成治療週期內之塔拉司他甲磺酸鹽劑量調節。在週期≥2中，治療週期內之劑量調節將由研究者酌情處理。由於AE不應在週期內或在週期之後的後續數天進行，保持劑量。由於除AE以外之原因而遺漏之劑量(亦即患者忘記服用劑量)可在預定劑量之後的天數投與；任何此類調節應與研究者討論。一日中，在患者已服用計劃劑量(亦即無「倍增時間」以考慮遺漏之劑量)時，絕不應遺漏劑量。

【0320】 對於塔拉司他甲磺酸鹽劑量調節之推薦為：

- 2級或更高級水腫/周邊腫脹、低血壓、眩暈及低血容量症AE：

○ 保持塔拉司他甲磺酸鹽直至此等AE消退至≤1級或基線。

○ 在將此等AE消退至≤1級或基線(包括2級水腫)之後，以全劑量重新開始塔拉司他甲磺酸鹽。

○ 對於在7天內尚未改善之任何3級或更高級水腫或2級水腫，在水腫消退至≤1級或基線之後，以0.2 mg (1劑量水準減少)之減少劑量重新開始塔拉司他甲磺酸鹽。若在下一給藥時段(2週給藥/1週停藥)期間2級或更高級水腫不復發，則塔拉司他甲磺酸鹽之劑量在研究者看來可再遞增。

- 對於視為與塔拉司他甲磺酸鹽相關之其他2級或更高級AE：

○ 保持塔拉司他甲磺酸鹽直至此等AE消退至≤1級或基線。

○ 由研究者酌情處理，以全劑量或以0.2 mg之劑量(1劑量水準減少)重新開始塔拉司他甲磺酸鹽。

• 對於塔拉司他甲磺酸鹽相關AE，將准許每個參與者最大2劑量減少，其後研究藥物將永久性中止。

• 認為與塔拉司他甲磺酸鹽相關之不良事件在開始6週內不自發作恢復至≤1級或基線，將需要永久性中止塔拉司他甲磺酸鹽。

【0321】 若認為與塔拉司他甲磺酸鹽有關之SAE在治療期期間發生，則應在彼患者中中斷塔拉司他甲磺酸鹽之給藥直至SAE消退。若研究者希望繼續給患者塔拉司他甲磺酸鹽，則應聯繫支持者以討論是否在相同或減少劑量下繼續塔拉司他甲磺酸鹽。

【0322】 若塔拉司他甲磺酸鹽由於AE而中止，則必須終止所有治療程序及評定。

監測使用塔拉司他甲磺酸鹽研究藥物之患者遵從性

【0323】 在各次訪視時，所有塔拉司他甲磺酸鹽給藥容器必須退回至診所。應詢問患者關於其對給藥方案之遵從性，且應在各次訪視時審查藥物治療容器以確定是否已遺漏任何劑量之塔拉司他甲磺酸鹽，且記錄遺漏劑量之數目。患者在週期1及週期2服用塔拉司他甲磺酸鹽時必須遵從至少70%以便包括於協定功效分析中。

塔拉司他甲磺酸鹽描述及儲存

【0324】 在具有乾燥劑及防止兒童開啟蓋之高密度聚乙烯瓶中，塔拉司他甲磺酸鹽以0.2 mg錠劑形式供應。將在各瓶子中提供30個錠劑。將適當標記塔拉司他甲磺酸鹽的供應源用於臨床試驗材料。應在2℃至8℃(36°F至46°F)之間的冷藏條件下儲存塔拉司他甲磺酸鹽。

帕博利珠單抗投與、劑量調節及中止

【0325】 帕博利珠單抗將根據當前全部處方資訊來製備、儲存及投與。帕博利珠單抗將獲自商業供應源且將經由0.2至5微米無菌、非熱解、低蛋白質結合線上或附加過濾器經靜脈內投與200 mg，歷時30分鐘。將無其他藥物治療經由輸注管線輸注。對於1或2級輸注相關反應，輸注將中斷且減緩，且對於3或4級輸注相關反應，輸注將永久性中止。投與帕博利珠單抗直至出現疾病進展、不可接受之毒性或撤回同意書。

【0326】 與帕博利珠單抗暴露相關之AE可為免疫介導的。免疫相關AE可在帕博利珠單抗投與之後的任何時間進行且可影響多個身體系統。早期認知及治療對減少併發症至關重要。大部分與免疫相關之AE為可逆的且可藉由中止帕博利珠單抗及類固醇起始來管理。參考當前區域的帕博利珠單抗全部處方資資訊，獲得推薦之劑量調節用於視為與帕博利珠單抗有關之毒性的管理(包括免疫介導之反應及輸注相關反應)。將中止對需要帕博利珠單抗劑量保持≥42天之患者的研究。

【0327】 帕博利珠單抗不應與其他投與用於控制視為與帕博利珠單抗相關之免疫反應的免疫抑制劑(除皮質類固醇以外)結合使用。關於其他細節，參考當前區域帕博利珠單抗全部處方資訊。

資料分析及統計考慮

【0328】 此為滿足以下之第2階段，單一中心，籃式研究：在患有晚期及難治性惡性病之個體中，在第1-14天，每日口服塔拉司他甲磺酸鹽，與在21天週期之第1天，靜脈內PD1/PDL1抗體組合。導入組將入選6名患者。在安全性導入期間僅以所選劑量治療之6名患者將按需要分配至組A或B。亦即，若在安全性導入期間存在劑量遞減，則以較高劑量治療

之6名患者將不分配至階段II組。組A及B將入選9至17名患者。遵循RECIST及iRECIST準則，使用CT及/或MRI之反應評定將每9週(3個週期)進行。

研究將遵循具有以下操作特徵之BOP2設計。

功率： 0.80

I型誤差： 0.05

P0： 0.05

P1： 0.25

【0329】 各組將入選9名患者。若前9名患者中不存在完全(CR)或部分反應(PR)，則將停止入選該組。若在前9名患者中存在≥1個PR或CR，則入選將繼續，以入選總計17名患者。若17名患者中觀測到≥3個CR或PR，則治療將視為對用於進一步探索有前景的。預期樣品尺寸將在9名患者(若在安全性導入之後終止)至34名患者範圍內。計數約20%之患者不可評估功效，該試驗所入選之患者之實際數目將在11至42範圍內。

操作特性：

情境(PA，PB)	Pr(組A中拒絕H0)	Pr(組B中拒絕H0)	組A之平均樣品尺寸	組B之平均樣品尺寸
(0.05,0.05)	0.046	0.046	12.0	12.0
(0.05,0.25)	0.046	0.813	12.0	16.4
(0.25,0.25)	0.813	0.813	16.4	16.4
(0.05,0.15)	0.046	0.455	12.0	15.1
(0.15,0.15)	0.455	0.455	15.1	15.1
(0.15,0.25)	0.455	0.813	15.1	16.4

注意：PA為組A之反應率，PB為組B之反應率。

【0330】 研究者負責完成毒性/功效概述報導，且將其提交至IND局醫學事務及安全性組用於審查。此等應如下提交：

- 導入階段：

在前6名可評估患者之後，完成研究治療之週期1。必須在前進至功效階段之前獲得IND局批准。

- 功效階段：

在每組前9名可評估患者之後，完成9週研究治療，且在每組總共17名患者之後，已完成9週研究治療。組概述之複本應以「發起人通信」為名置放於研究者調節文件夾中。

毒性監測亦在此階段中進行。若經驗DLT率>35%，則吾人將針對安全性暫時中止累積且將進行對下一步驟之論述。

安全性分析

【0331】安全性群體中之所有患者將包括於導入患者之安全性資料的最終概述及清單中。

【0332】經歷至少1個AE之患者之頻率將由身體系統及根據用於調節活性之醫學辭典(MedDRA)之術語的較佳術語顯示。針對各AE所收集之詳細資訊將包括：事件之描述、持續時間、AE是否嚴重、事件之性質(第一次發作相對於多次發作)、強度(亦即，NCI CTCAE版5級)、與研究藥物之關係、所採用之動作、臨床結果及AE是否引起手術或替代程序。AE之強度(嚴重程度)將根據NCI CTCAE分級。將使用MedDRA及NCI CTCAE之最新版本。

【0333】將製備概述表以展示報導AE之患者之數目、患者報導之頻率及相應百分比。將使用安全性群體中之患者數目作為分母來計算百分比。在各表中，AE將藉由MedDRA身體系統及較佳術語分類。額外子類別將基於事件強度及與研究藥物之關係。將在所有週期中及針對各週期呈

現AE資料。各週期之分母為在開始週期時可獲得的彼等患者，該等患者接受一個劑量之塔拉司他甲磺酸鹽用於彼週期。

【0334】 在可能程度上，將鑑別與或帕博利珠單抗之AE關係。

【0335】 將針對所有AE資料製備個別患者清單。將依據訪視/週期，使用適用於此等額外安全性資料之連續或分類量測之描述性統計資料，來概述塔拉司他甲磺酸鹽生命徵象及ECOG效能狀態。將呈現關於導入及功效階段之概述。

臨床實驗室分析

【0336】 所有臨床實驗室值將單獨列出，且以基於每名患者鑑別安全性問題的方式列表。將製備用於各實驗室量測之清單表，且清單表將構造成隨著患者在治療時獲得進展，准許患者資料審查。該等表將列出治療週期、導入資料之塔拉司他甲磺酸鹽劑量及相關NCI CTCAE級別。將根據實驗室參數產生描述性概述統計資料。

【0337】 將製備概述表以檢查每一週期此等毒性之分佈。

【0338】 可提供圖形顯示及轉換表以說明隨研究時間之結果。可進行累積毒性之評定。

研究者要求

協定遵守

【0339】 各研究者必須遵守如此文件中詳述之協定，且同意在尋求來自IRB的批准之前，任何意欲對協定的背離必須由主要研究者或她/他所指派者批准。各研究者將負責僅入選滿足協定之合格性準則之彼等患者。

研究監測要求

【0340】 現場訪視將由發起人或發起人代表進行，來檢閱研究資

料、患者醫療記錄及其他根據當前食物及藥物管理局(FDA)、優良臨床實驗規範(GCP)、國際協調委員會(ICH)指導原則及對應的地方及國家政府法規及指導原則的文件。研究者將准許發起人，及/或發起人、FDA及對應的國家或地方保健局之發起人授權代表，來檢閱他或她的與此研究相關之設施及記錄。

藥物責任

【0341】 必須在整個研究期間維持所有塔拉司他甲磺酸鹽之庫存控制。必須報導在藥物分配記錄與藥物庫存之間注意到的任何不符。將藥物分配記錄提供至研究點。在研究期間使用之所有研究藥物必須在適當表格上說明。所有未使用的研究藥物必須由患者退回至現場以便完成其藥物責任記錄。所有未使用的研究藥物將由現場人員根據機構策略安置於生物危害容器中。

記錄之保留

【0342】 關於進行此研究之記錄及文件，包括篩選日誌、源文件、同意書、實驗室測試結果、藥物庫存記錄及其他文件，必須根據地方標準操作程序及機構及/或IRB策略保留。

研究中止

1　道德考慮

【0343】 此研究將根據當前FDA法規、GCP、ICH指導原則、道德原則進行，該等道德原則在赫爾辛基聲明(Declaration of Helsinki)、地方道德及法定需求中有其來源。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療有需要之個體之前列腺癌的治療方案，該方案包含向該個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他(Talabostat)或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之帕博利珠單抗(Pembrolizumab)，其中在一或多個治療週期中投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗，且各治療週期之持續時間為約21天。

【第2項】

一種治療有需要之個體之前列腺癌的方法，該方法包含向該個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之帕博利珠單抗，其中在1、2或3個治療週期中向該個體投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗，且各治療週期之持續時間為約21天。

【第3項】

一種增強罹患前列腺癌之個體之免疫功能的方法，該方法包含向該個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗。

【第4項】

一種用治療有效量之塔拉司他治療罹患前列腺癌之個體而不誘發治療限制性副作用的方法，該方法包含向該個體投與作為各別醫藥調配物的有效量之塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗。

【第5項】

如請求項1之治療方案或如請求項2至4中任一項之方法，其中該前列

腺癌為小細胞神經內分泌前列腺癌(SCNC)。

【第6項】

如請求項1之治療方案或如請求項2至4中任一項之方法，其中在停止治療之後，該個體維持對前列腺癌進展之持續反應。

【第7項】

如請求項1之治療方案，其中對於各治療週期，在第1天至第14天中之每一天投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽，且在第1天投與帕博利珠單抗。

【第8項】

如請求項2至4中任一項之方法，其中對於各治療週期，在第1天至第14天中之每一天投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽，且在第1天投與帕博利珠單抗。

【第9項】

如請求項1之治療方案或如請求項2至4中任一項之方法，其中以一或多個錠劑形式經口投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽。

【第10項】

如請求項1之治療方案或如請求項2至4中任一項之方法，其中藉由靜脈內注射投與帕博利珠單抗。

【第11項】

如請求項1之治療方案或如請求項2至4中任一項之方法，其中以約0.001 mg/kg至約0.1 mg/kg之總日劑量投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽。

【第12項】

如請求項1之治療方案或如請求項2至4中任一項之方法，其中以每天約1 mg/kg至約10 mg/kg之總劑量投與帕博利珠單抗。

【第13項】

如請求項1之治療方案或如請求項2至4中任一項之方法，其中以約0.4 mg至約0.6 mg之總日劑量投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽。

【第14項】

如請求項1之治療方案或如請求項2至4中任一項之方法，其中以每天約100 mg至約500 mg之總劑量投與帕博利珠單抗。

【第15項】

如請求項1之治療方案或如請求項2至4中任一項之方法，其中以每天約200 mg之總劑量投與帕博利珠單抗。

【第16項】

如請求項1之治療方案或如請求項2至4中任一項之方法，其中在週期1中該塔拉司他之總日劑量低於塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽在一或多個後續週期中的總日劑量。

【第17項】

如請求項1之治療方案或如請求項2至4中任一項之方法，其中在一或多個治療週期中向該個體投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽及帕博利珠單抗，其中各治療週期之持續時間為約21天，且對於各治療週期，在第1天至第14天中之每一天投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽，且在第1天投與帕博利珠單抗。

【第18項】

如請求項17之治療方案或方法，其中以約0.4 mg至約0.6 mg之總日

劑量投與塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽。

【第19項】

如請求項18之治療方案或方法，其中在週期1中該塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽之總日劑量低於塔拉司他在一或多個後續週期中之總日劑量。

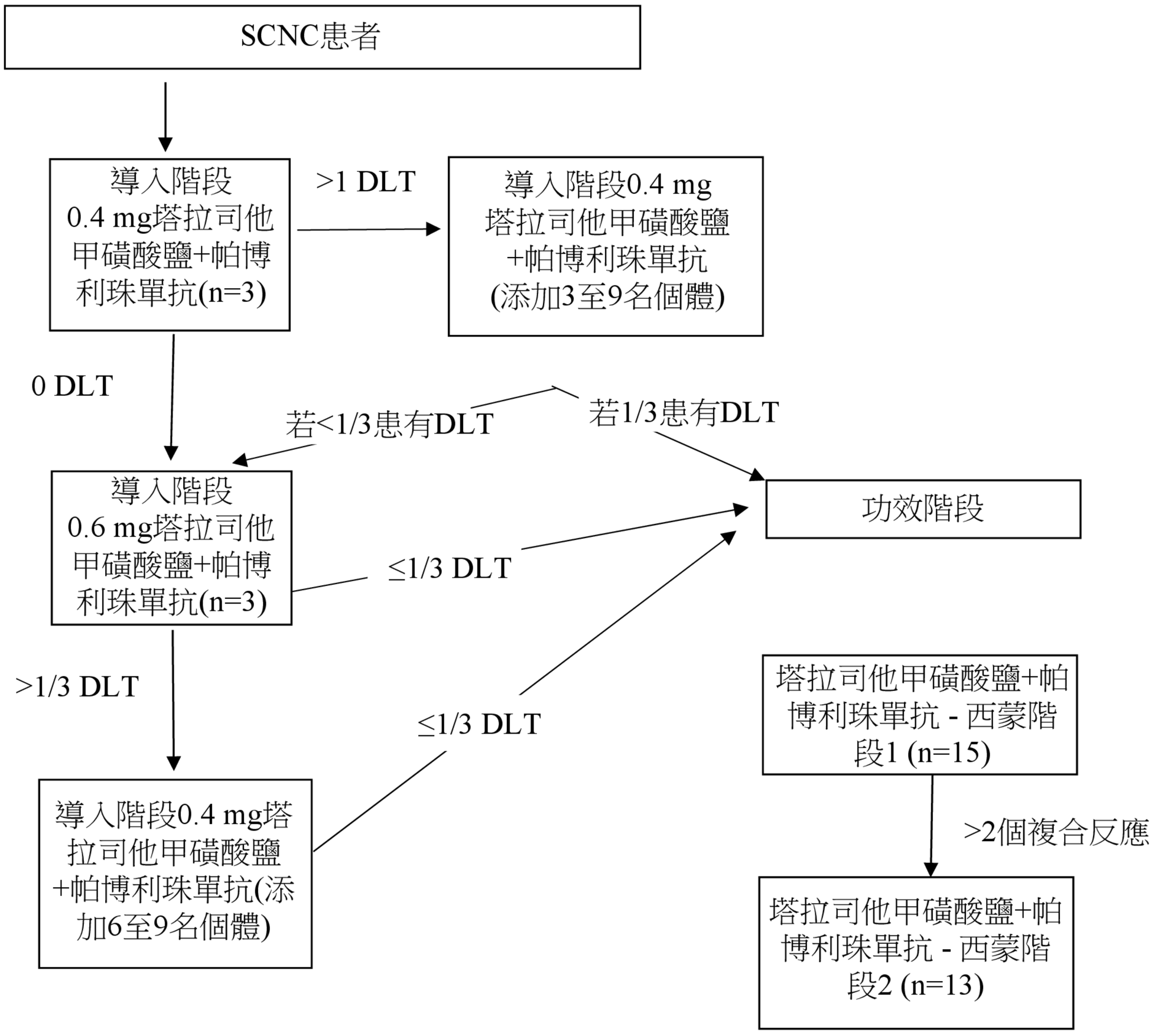
【第20項】

如請求項1之治療方案或如請求項2至4中任一項之方法，其中塔拉司他或其醫藥學上可接受之鹽為塔拉司他甲磺酸鹽(Talabostat mesylate)。

【第21項】

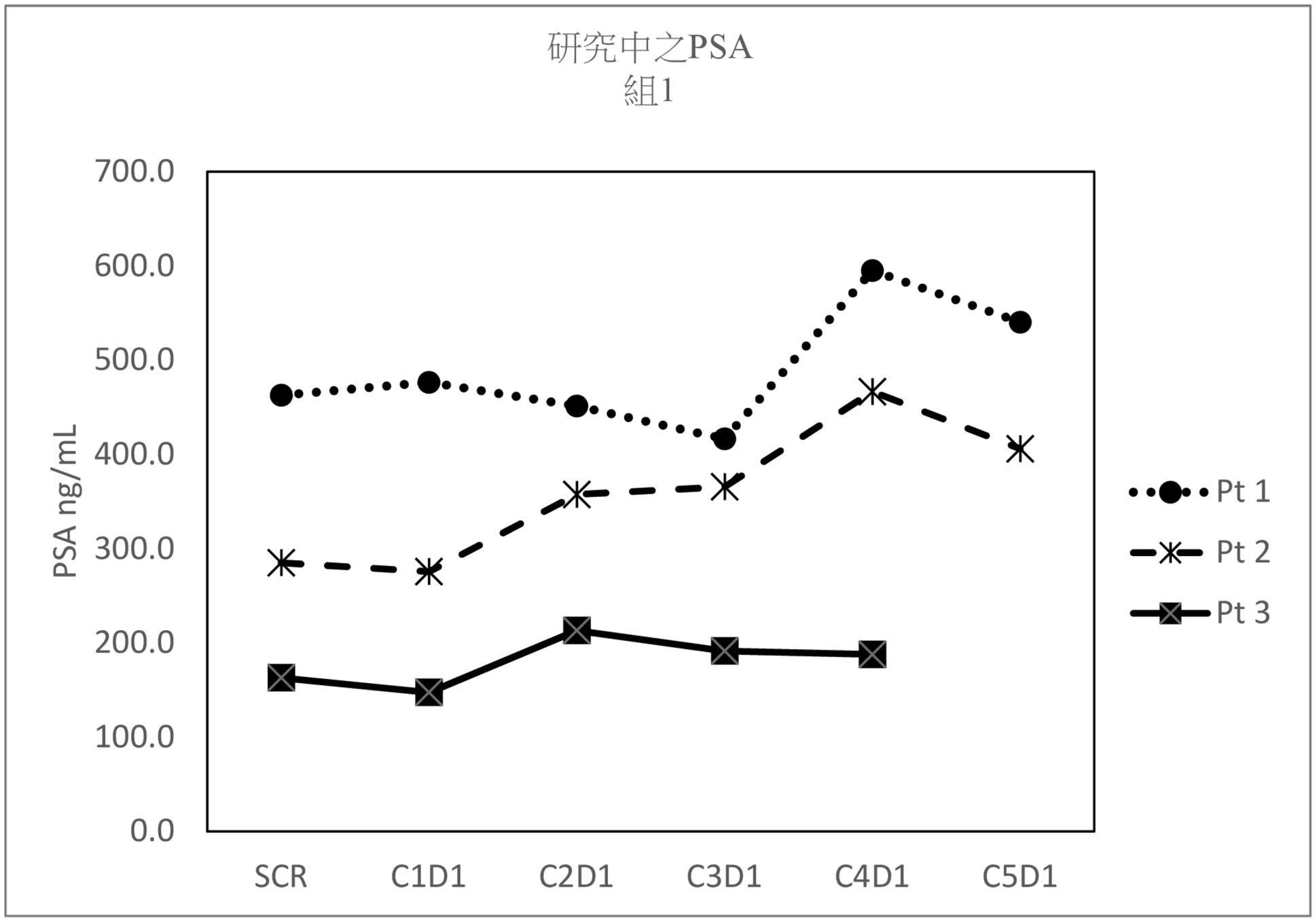
一種治療有需要之個體之前列腺癌的治療方案，該方案包含在一或多個治療週期中向該個體投與塔拉司他甲磺酸鹽及帕博利珠單抗，其中各治療週期之持續時間為約21天，且對於各治療週期，在第1天至第14天中之每一天投與塔拉司他且在第1天投與帕博利珠單抗，其中以一或多個錠劑形式投與塔拉司他甲磺酸鹽，提供約0.4 mg至約0.6 mg的總日劑量之塔拉司他，且以單次靜脈內注射形式投與帕博利珠單抗，提供每天約100 mg至約500 mg之劑量。

【發明圖式】


SCNC患者
導入階段
0.4 mg塔拉司他
甲磺酸鹽+帕博
利珠單抗(n=3)
>1 DLT
導入階段0.4 mg
塔拉司他甲磺酸鹽
+帕博利珠單抗
(添加3至9名個體)
0 DLT
若<1/3患有DLT
若1/3患有DLT
導入階段
0.6 mg塔拉司他
甲磺酸鹽+帕博
利珠單抗(n=3)
功效階段
≤1/3 DLT
>1/3 DLT
≤1/3 DLT
導入階段0.4 mg塔
拉司他甲磺酸鹽
+帕博利珠單抗(添
加6至9名個體)
塔拉司他甲磺酸鹽+帕
博利珠單抗 - 西蒙階
段1 (n=15)
>2個複合反應
塔拉司他甲磺酸鹽+帕
博利珠單抗 - 西蒙階
段2 (n=13)

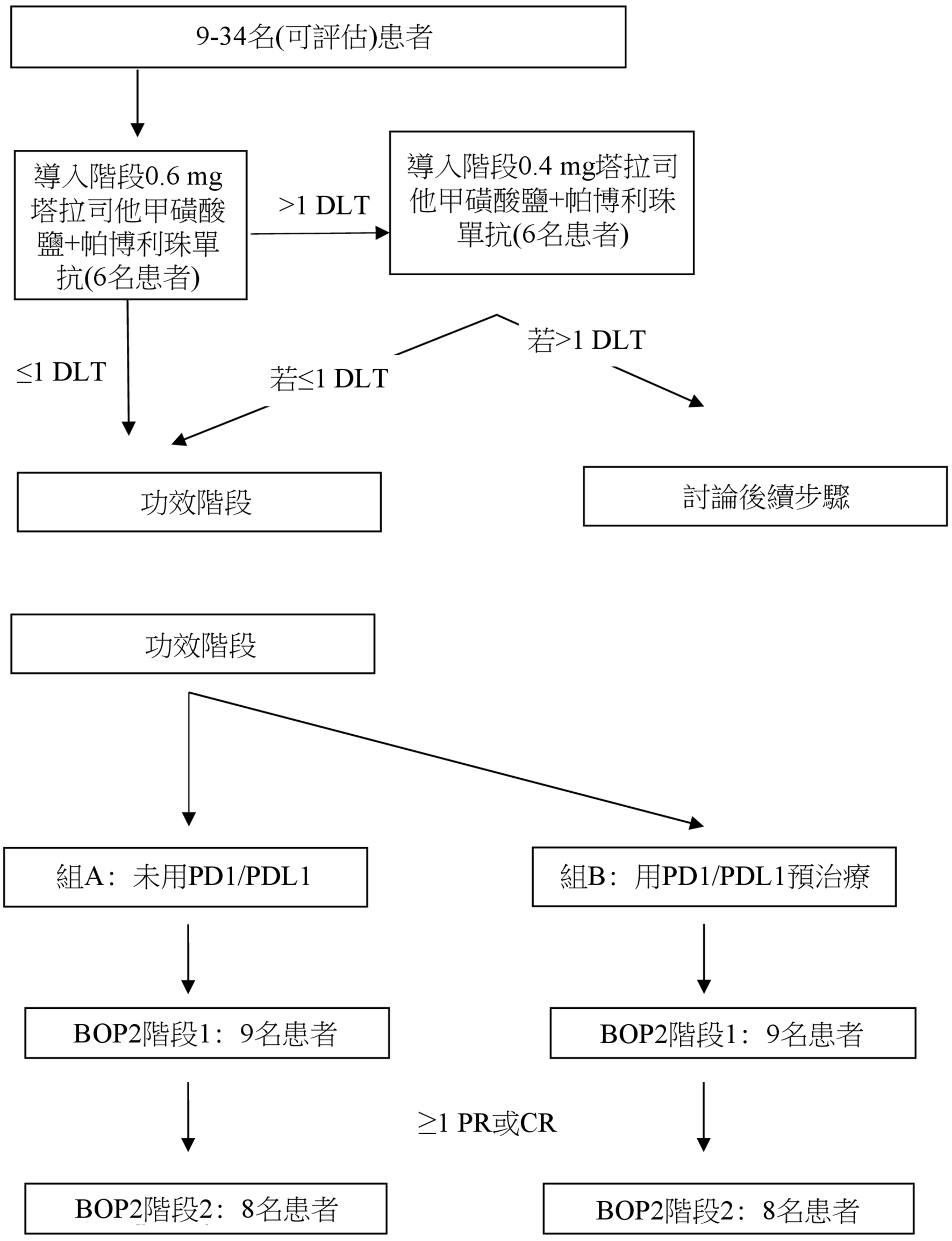
【圖1】

202034955



【圖2】

研究流程



DLT=劑量限制性毒性；pembro=帕博利珠單抗；PR，部分反應；CR，完全反應

【圖3】