



(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 I879716 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：107115829

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 05 月 09 日

(51)Int. Cl. : A61K45/06 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/05/09 美國 62/503,879

2017/05/18 美國 62/508,359

2017/09/08 美國 62/556,255

2018/02/23 美國 62/634,789

2018/03/21 美國 62/646,332

2018/03/26 美國 62/648,327

(71)申請人：美商提薩羅有限公司(美國) TESARO, INC. (US)

美國

(72)發明人：包黎夫 狄米崔 BOBILEV, DMITRI (IL)；迪薩柏 布魯斯 DEZUBE, BRUCE
(US)；孫 鵬 SUN, PENG (US)；佛格森 安德魯 R FERGUSON, ANDREW R.
(US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2017/0000885A1

期刊 Panagiotis Konstantinopoulos, et al. "Phase I/II study of niraparib plus pembrolizumab in patients with triple-negative breast cancer or recurrent ovarian cancer (KEYNOTE-162)", Journal of Clinical Oncology, Volume 34, Issue 15_suppl, Meeting Abstract |2016, ASCO Annual Meeting I.

期刊 Shiping Jiao, et al. "PARP Inhibitor Upregulates PD-L1 Expression and Enhances Cancer-Associated Immunosuppression", Clin Cancer Res, 23(14); 3711-20, Published online 2017 Feb 6.

期刊 J Michels, et al. "Predictive biomarkers for cancer therapy with PARP inhibitors", Oncogene, 33(30): 3894-907, 2014 Jul 24; Epub 2013 Sep 16.

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：10 共 136 頁

(54)名稱

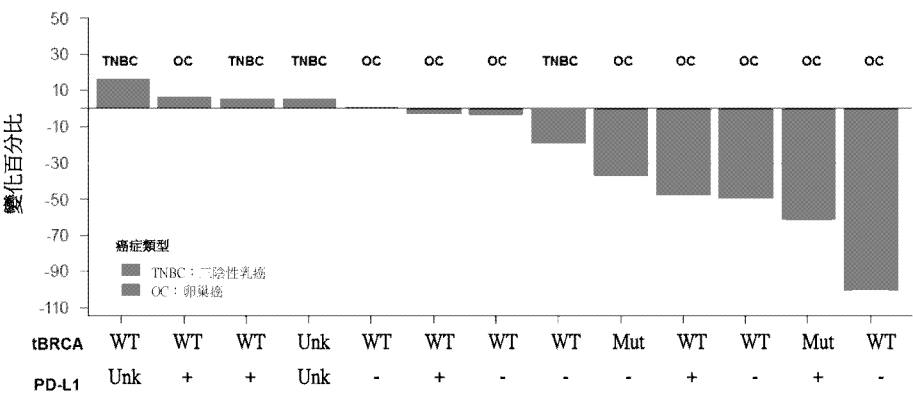
治療癌症的組合療法

(57)摘要

本發明提供透過利用抑制計劃性死亡-1 蛋白(PD-1)信號傳導之藥劑及抑制聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)信號傳導之藥劑的組合療法治療復發性癌症之方法。

The present invention provides methods of treatment for recurrent cancer(s) through combination therapy with an agent that inhibits programmed death-1 protein (PD-1) signaling and an agent that inhibits poly [ADP-ribose] polymerase (PARP) signaling.

指定代表圖：



【圖4】



I879716

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療癌症的組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPIES FOR TREATING CANCER

【中文】

本發明提供透過利用抑制計劃性死亡-1蛋白(PD-1)信號傳導之藥劑及抑制聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)信號傳導之藥劑的組合療法治療復發性癌症之方法。

【英文】

The present invention provides methods of treatment for recurrent cancer(s) through combination therapy with an agent that inhibits programmed death-1 protein (PD-1) signaling and an agent that inhibits poly [ADP-ribose] polymerase (PARP) signaling.

【指定代表圖】

圖4

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療癌症的組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPIES FOR TREATING CANCER

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 癌症係一種嚴重的公眾健康問題，根據美國癌症學會，癌症數據實報 2016(American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2016) 預期在美國單單在 2016 年即有約 595,690 人死於癌症 (<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>)。

【發明內容】

【0002】 本揭示案涵蓋識別利用抑制計劃性死亡-1 蛋白(PD-1)信號傳導之藥劑及抑制聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)之藥劑的組合療法有用於治療特定癌症。在一態樣中，本揭示案提供一種治療個體癌症之方法，其中該癌症係鉑抗性且該個體係BRCA陰性，該方法包括向個體投與抑制PD-1信號傳導之療法(「抗PD-1療法」)及抑制PARP之療法(「抗PARP療法」)中的一或兩者，使得個體接受兩種療法的治療。

【0003】 尤其，本揭示案提供同時利用抑制PD-1信號傳導之藥劑及抑制PARP之藥劑之組合療法可降低一或兩種藥劑之有效劑量的認知。

【0004】 抑制PD-1信號傳導之藥劑包括在不觸發抑制性信號轉導下結合且阻斷T細胞上之PD-1受體的藥劑、結合於PD-1配位體以防止其結合於PD-1之藥劑、兩者兼具之藥劑及預防編碼PD-1或PD-1之天然配位體之

基因表現的藥劑。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之藥劑為抗體藥劑。抗PD-1抗體藥劑可包括有包括足以賦予特異性結合之免疫球蛋白結構元件的任何多肽或多肽複合物。例示性抗體藥劑包括(但不限於)單株抗體、多株抗體、抗體片段，諸如Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fd'片段、Fd片段及經分離CDR或其集合；單鏈Fv；多肽-Fc融合物；單域抗體(例如鯊魚單域抗體，諸如IgNAR或其片段)；駱駝樣抗體；掩蔽抗體(例如 Probodies[®])；小模塊免疫藥物(Small Modular Immuno Pharmaceuticals，「SMIPsTM」)；單鏈或串聯雙功能抗體(TandAb[®])；VHH；抗運載蛋白[®]；奈米抗體[®]微型抗體；BiTE[®]；錨蛋白重複蛋白或DARPINs[®]；Avimers[®]；DART；TCR樣抗體；Adnectins[®]；Affilins[®]；Trans-bodies[®]；Affibodies[®]；TrimerX[®]；微型蛋白質；Fynomers[®]、Centyrins[®]；及KALBITOR[®]。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之抗體藥劑為單株抗體或其衍生物。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之抗體藥劑為PD-1抗體、PD-L1抗體或其衍生物。PD-1及PD-L1抗體包括例如阿特珠單抗(atezolizumab)、艾維路單抗(avelumab)、BGB-A317、BI 754091、CX-072、德瓦魯單抗(durvalumab)、FAZ053、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、LY3300054、MEDI-0680、MGA-012、納武單抗(nivolumab)、PD-L1 米拉分子(millamolecule)、PDR001、派立珠單抗(pembrolizumab)、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042、WO2014/179664中所揭示之任一抗體及其任何衍生物。在一些特定具體例中，PD-1抗體係派立珠單抗或其衍生物。在一些特定具體例中，藥劑包括抑制PD-1信號傳導之藥劑之組合。

【0005】 在一些具體例中，抑制PARP之藥劑包括抑制PARP-1及/

或PARP-2之藥劑。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑包括ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、弗左帕尼(fluzoparib) (SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、單株抗體B3-LysPE40結合物、MP 124、尼拉帕尼(niraparib) (ZEJULA) (MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奧拉帕尼(olaparib) (AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、如卡帕瑞(rucaparib) (RUBRACA) (AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、斯密帕尼(Simmiparib)、塔拉佐帕瑞(talazoparib) (BMN-673)、維利帕尼(veliparib) (ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-硫哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇及其鹽或衍生物。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑係小分子。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑為抗體藥劑。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑為尼拉帕尼((3S)-3-[4-{7-(胺基羰基)-2H-吡啶-2-基}苯基]哌啶)或其鹽或衍生物。在一些特定具體例中，藥劑包括抑制PARP之藥劑之組合。

【0006】 在一些具體例中，向正接受、已接受或將接受尼拉帕尼(一種口服活性PARP抑制劑)治療的個體投與抑制PD-1信號傳導之藥劑。在一些特定具體例中，向正接受、已接受或將接受尼拉帕尼治療的個體投與派立珠單抗。在一些特定具體例中，向正接受、已接受或將接受派立珠單抗治療的個體投與尼拉帕尼。

【0007】 在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的癌症包括子宮內膜癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌、結腸癌、肛門生殖器區鱗狀細胞癌、黑色素瘤、腎細胞癌、肺癌、非小細胞

肺癌、肺鱗狀細胞癌、胃癌、膀胱癌、膽囊癌、肝癌、甲狀腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、頭頸部鱗狀細胞癌、前列腺癌、胰臟癌、間皮瘤、梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)、肉瘤、及血液癌症，諸如多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)/原發性縱隔B細胞淋巴瘤、及慢性骨髓性白血病。利用本揭示案之組合療法治療的其他癌症可包括睪丸癌及胃腸道癌症(即小腸、直腸癌)。

【0008】 在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的癌症包括女性生殖系統癌症。在一些具體例中，女性生殖系統之癌症包括但不限於卵巢癌、輸卵管癌、腹膜癌及乳癌。在一些具體例中，癌症為三陰性乳癌。

【0009】 在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的癌症係鉑抗性。在一些具體例中，個體係BRCA陰性。在一些具體例中，個體係gBRCA陰性、tBRCA陰性、或sBRCA陰性。在一些具體例中，個體係tBRCA陰性。在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的癌症係鉑抗性且個體係BRCA陰性。

【0010】 在一些具體例中，方法包括向個體投與抑制計劃性死亡-1蛋白(PD-1)信號傳導之療法(「抗PD-1療法」)及抑制聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)之療法(「抗PARP療法」)中的一或兩者，使得個體接受兩種療法的治療。在一些具體例中，治療的癌症為婦科癌症或乳癌。在一些具體例中，治療的癌症係選自：卵巢癌、子宮頸癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌、及三陰性乳癌(TNBC)。在一些具體例中，治療的癌症係PD-L1陰性。

【0011】 在一些具體例中，抗PD-1療法包括投與抑制PD-1信號傳導之藥劑。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之藥劑為小分子、核酸、多肽(例如抗體)、碳水化合物、脂質、金屬或毒素。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之藥劑為抗PD-1抗體藥劑。在一些特定具體例中，抗PD-1抗體藥劑係用來投與動物個體的代替抗PD-1抗體(例如，用來投與小鼠或大鼠的鼠類抗體)。在一些具體例中，抗PD-1抗體藥劑係用來投與人類個體。

【0012】 在一些具體例中，抗PD-1抗體藥劑為選自由以下組成之群之抗體：BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI-0680、MGA-012、納武單抗、PDR001、派立珠單抗、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042及其衍生物。在一些具體例中，抗PD-1抗體藥劑係派立珠單抗或其衍生物。

【0013】 在一些具體例中，抗PD-1療法包括投與抗PD-L1/L2藥劑。在一些具體例中，抗PD-L1/L2藥劑為抗PD-L1抗體藥劑。在一些特定具體例中，抗PD-L1抗體藥劑係用來投與動物個體的代替抗PD-1抗體(例如，用來投與小鼠或大鼠的鼠類抗體)。在一些具體例中，抗PD-L1抗體藥劑係用來投與人類個體。在一些具體例中，抗PD-L1抗體藥劑為阿特珠單抗、艾維路單抗、CX-072、德瓦魯單抗、FAZ053、LY3300054、PD-L1米拉分子或其衍生物。

【0014】 在一些具體例中，抗PARP療法包括投與抑制PARP之藥劑。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑為小分子、核酸、多肽(例如抗體)、碳水化合物、脂質、金屬或毒素。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑係選自由以下組成之群：ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、

CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、弗左帕尼 (SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、單株抗體B3-LysPE40結合物、MP 124、尼拉帕尼(ZEJULA) (MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奧拉帕尼 (AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、如卡帕瑞 (RUBRACA) (AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、斯密帕尼、塔拉佐帕瑞(BMN-673)、維利帕尼(ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-硫嘧啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇及前述任一者之鹽或衍生物。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑係小分子。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑為抗體藥劑。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑係尼拉帕尼或其鹽或衍生物。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑為藥劑之組合。

【0015】 在一些具體例中，組合療法包括投與抗PD-1療法及抗PARP療法中之一或兩者使得個體接受兩者，其中抗PD-1療法及抗PARP療法中之任一或兩者係根據包括至少一個2-12週治療週期的方案投與。治療持續時間應由開業醫師決定。在具體例中，治療可繼續直至疾病進展或有毒性為止。在一些具體例中，治療週期係2週、3週、4週、5週、6週、7週、或8週。在一些具體例中，抗PD-1療法及抗PARP療法係以21天的重複週期投與。在一些具體例中，抗PD-1療法係在第一週期的第一天投與。在一些具體例中，抗PD-1療法係在後續週期的第一天投與。在一些具體例中，抗PD-1療法係在後續週期之第一天之前或之後的一至三天間投與。

【0016】 在一些具體例中，抗PD-1療法係以相當於200 mg派立珠單抗或2 mg/kg之派立珠單抗的劑量投與。在一些具體例中，抗PD-1療法

係經靜脈內投與。在相關具體例中，抗PD-1療法係經靜脈內經約30分鐘投與。

【0017】 在一些具體例中，抗PD-1療法係以相當於3 mg/kg或240 mg之納武單抗的劑量投與。在一些具體例中，抗PD-1療法係經靜脈內投與。在相關具體例中，抗PD-1療法係經靜脈內經約60分鐘投與。

【0018】 在一些具體例中，抑制PARP之藥劑係以低於FDA批准劑量的劑量投與。在相關具體例中，抑制PARP之藥劑可以低於FDA批准劑量的劑量投與以將藥劑用作單一藥劑。在具體例中，抑制PARP之藥劑係尼拉帕尼且尼拉帕尼係以低於FDA批准劑量的劑量投與。在相關具體例中，尼拉帕尼係以低於FDA批准劑量的劑量投與以用作單一藥劑。在一些具體例中，尼拉帕尼係以低於300 mg的劑量投與。

【0019】 在一些具體例中，抑制PARP之藥劑係以相當於200 mg尼拉帕尼之劑量每天投與一次。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑係經口投與。在一些具體例中，每天一次投與100 mg或200 mg尼拉帕尼之劑量。

【0020】 在一些具體例中，本揭示案之組合療法包括投與抗PD-1療法及抗PARP療法中之一或兩者使得個體接受兩者，其包括利用相當於每天一次200 mg尼拉帕尼的劑量治療。

【0021】 在一些具體例中，已經證實利用本揭示案之組合療法的治療於一定百分比的患者中達成臨床益處。在一些具體例中，已經證實本揭示案之治療於至少1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、

80%、85%、或90%的患者中達成臨床益處。在一些具體例中，已經證實本揭示案之治療於在由一下限及一上限為界之範圍內的量中達成臨床益處，該上限係大於該下限。在一些具體例中，該下限可係約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、或40%之患者。在一些具體例中，該上限可係約10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、85%、或90%之患者。在一些具體例中，臨床益處為穩定疾病(「SD」)、部分反應(「PR」)及/或完全反應(「CR」)。

【0022】 在一些具體例中，本揭示案所治療的癌症係鉑不反應性。

【0023】 在一些具體例中，個體先前已用一或多種不同癌症治療型式加以治療。在一些具體例中，個體先前已用放射療法、化學療法或免疫療法中之一或多者加以治療。在一些具體例中，個體已用一種、兩種、三種、四種或五種路線之先前療法加以治療。在一些具體例中，個體已用一種或兩種路線之先前療法加以治療。在一些具體例中，個體已用一種路線之先前療法加以治療。在一些具體例中，個體已用兩種路線之先前療法加以治療。在一些具體例中，先前療法為細胞毒性療法。在一些具體例中，細胞毒性療法包括化學療法。

【0024】 在一些具體例中，其中個體已用至少兩種路線之先前基於鉑之療法治療，癌症於最後路線之先前基於鉑之療法的六個月內發生進展。

【0025】 在一些具體例中，其中個體已用至少兩種路線之先前基於

鉑之療法治療，癌症於最後路線之先前基於鉑之療法的三十天內發生進展。

【0026】 在一些具體例中提供治療癌症之方法，其中該方法包括向個體投與抗PD-1療法及抗PARP療法兩者。

【0027】 在一態樣中，本揭示案提供一種治療癌症之方法，該方法包括向個體投與抑制PD-1信號傳導之藥劑及抑制PARP之藥劑中的一或兩者使得個體接受兩者的治療，其中該個體接受以低於FDA批准劑量之劑量投與之抑制PARP之藥劑的治療。在另一態樣中，本揭示案提供一種治療癌症之方法，該方法包括向個體投與治療有效量之抑制PARP之藥劑及抑制PD-1信號傳導之藥劑，其中該個體係BRCA陰性且該癌症係PD-L1陰性。在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的癌症係復發性的。在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的癌症係鉑抗性。在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的癌症係鉑不反應性。

【0028】 在一態樣中，本揭示案提供一種治療癌症之方法，該方法包括向個體投與治療有效量之抑制PARP之藥劑及抑制PD-1信號傳導之藥劑，其中該等藥劑係與DNA修復狀態無關且視情況與BRCA狀態無關地投與個體。在另一態樣中，本揭示案提供一種治療癌症之方法，該方法包括向個體投與治療有效量之抑制PARP之藥劑及抑制PD-1信號傳導之藥劑，其中向個體投與該等藥劑係在確定個體之DNA修復狀態或個體之BRCA狀態之前開始。在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的癌症係復發性的。在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的癌症係鉑抗性。在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的癌症係鉑不反應性。

【0029】 在一態樣中，本揭示案提供一種治療癌症之方法，該方法包括向個體投與治療有效量之抑制PARP之藥劑及抑制PD-1信號傳導之藥劑，其中向個體投與該等藥劑係在未確定個體之DNA修復狀態或個體之BRCA狀態的情況下開始。在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的癌症係復發性的。在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的癌症係鉑抗性。在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的癌症係鉑不反應性。

【0030】 在一些具體例中，個體係BRCA陰性。在一些具體例中，個體係gBRCA陰性、tBRCA陰性、或sBRCA陰性。在一些具體例中，個體係tBRCA陰性。在一些具體例中，治療的癌症係PD-L1陰性。在一些具體例中，個體係BRCA陰性及利用組合療法治療的癌症係PD-L1陰性。

【0031】 在一些具體例中，個體先前已用一或多種不同癌症治療型式加以治療。在一些具體例中，個體先前已用放射療法、化學療法或免疫療法中之一或多者加以治療。在一些具體例中，個體已用一種、兩種、三種、四種或五種路線之先前療法加以治療。在一些具體例中，個體已用一種或兩種路線之先前療法加以治療。在一些具體例中，個體已用一種路線之先前療法加以治療。在一些具體例中，個體已用兩種路線之先前療法加以治療。在一些具體例中，先前療法為細胞毒性療法。在一些具體例中，細胞毒性療法包括化學療法。

【0032】 在一些具體例中，其中個體已用至少兩種路線之先前基於鉑之療法治療，癌症於最後路線之先前基於鉑之療法的六個月內發生進展。在一些具體例中，其中個體已用至少兩種路線之先前基於鉑之療法治療，癌症於最後路線之先前基於鉑之療法的三十天內發生進展。

【0033】 在一些具體例中，抑制PARP之藥劑係以相當於200 mg尼拉帕尼之劑量每日投與。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑係經口投與。

【0034】 在一些具體例中，抑制PARP之藥劑為小分子、核酸、多肽(例如抗體)、碳水化合物、脂質、金屬或毒素。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑係選自由以下組成之群：ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、弗左帕尼(SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、單株抗體B3-LysPE40結合物、MP 124、尼拉帕尼(ZEJULA) (MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奧拉帕尼(AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、如卡帕瑞(RUBRACA) (AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、斯密帕尼、塔拉佐帕瑞(BMN-673)、維利帕尼 (ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-硫哌喃并[4,3-d]嘓啶-4-醇及前述任一者之鹽或衍生物。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑係小分子。在一些具體例中，抑制PARP之小分子藥劑係選自由以下組成之群：尼拉帕尼、奧拉帕尼、如卡帕瑞、塔拉佐帕瑞、維利帕尼、及其鹽或衍生物。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑係尼拉帕尼或其鹽或衍生物。

【0035】 在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之藥劑為小分子、核酸、多肽(例如抗體)、碳水化合物、脂質、金屬或毒素。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之藥劑為抗PD-1抗體藥劑。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之藥劑為選自由以下組成之群的抗PD-1抗體：BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、

MEDI-0680、MGA-012、納武單抗、PDR001、派立珠單抗、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042及其衍生物。在一些具體例中，抗PD-1抗體係派立珠單抗或其衍生物。

【0036】 在一些具體例中，抗PD-1療法包括投與抗PD-L1/L2藥劑。在一些具體例中，抗PD-L1/L2藥劑為抗PD-L1抗體藥劑。在一些具體例中，PD-L1抗體藥劑為阿特珠單抗、艾維路單抗、CX-072、德瓦魯單抗、FAZ053、LY3300054、PD-L1米拉分子或其衍生物。

【0037】 在一些具體例中，組合療法包括投與抗PD-1療法及抗PARP療法中之一或兩者使得個體接受兩者，其中抗PD-1療法及抗PARP療法中之任一或兩者係根據包括至少一個2-12週治療週期的方案投與。治療持續時間應由開業醫師決定。在具體例中，治療可繼續直至疾病進展或有毒性為止。在一些具體例中，治療週期係2週、3週、4週、5週、6週、7週、或8週。在一些具體例中，抗PD-1療法及抗PARP療法係以21天的重複週期投與。在一些具體例中，抗PD-1療法係在第一週期的第一天投與。在一些具體例中，抗PD-1療法係在後續週期的第一天投與。在一些具體例中，抗PD-1療法係在後續週期之第一天之前或之後的一至三天間投與。

【0038】 在一些具體例中，治療週期係至少2週、至少3週、或至少4週。在一些具體例中，方案包括至少3、4、5、6或更多個治療週期。在一些具體例中，方案包括至少3個治療週期。

【0039】 在一些具體例中，抗PD-1療法係以相當於200 mg派立珠單抗或2 mg/kg之派立珠單抗的劑量投與。在一些具體例中，抗PD-1療法係經靜脈內投與。在相關具體例中，抗PD-1療法係經靜脈內經約30分鐘

投與。

【0040】 在一些具體例中，抗PD-1療法係以相當於3 mg/kg或240 mg之納武單抗的劑量投與。在一些具體例中，抗PD-1療法係經靜脈內投與。在相關具體例中，抗PD-1療法係經靜脈內經約60分鐘投與。

【0041】 在一些具體例中，組合療法包括針對在一或多個週期期間進行之所有實驗室，若個體之血紅素 ≥ 9 g/dL、血小板 $\geq 100,000/\mu\text{L}$ 及嗜中性球 $\geq 1500/\mu\text{L}$ ，則使得個體接受增加劑量之抑制PARP之藥劑的治療。在一些具體例中，於兩個週期後增加抑制PARP之藥劑的劑量。在一些相關具體例中，抑制PARP之藥劑的增加劑量係FDA批准劑量。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑的增加劑量係FDA批准劑量以將藥劑用作單一藥劑。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑的增加劑量係相當於300 mg之尼拉帕尼。

【0042】 在一些具體例中，組合療法包括使得個體接受相當於每日100 mg、200 mg或300 mg之尼拉帕尼之劑量的治療。

【0043】 在一些具體例中，待利用本揭示案之組合療法治療之個體患有選自下列的癌症：子宮內膜癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌、結腸癌、肛門生殖器區鱗狀細胞癌、黑色素瘤、腎細胞癌、肺癌、非小細胞肺癌、肺鱗狀細胞癌、胃癌、膀胱癌、膽囊癌、肝癌、甲狀腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、頭頸部鱗狀細胞癌、前列腺癌、胰臟癌、間皮瘤、梅克爾細胞癌、肉瘤、及血液癌症，諸如多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤/原發性縱隔B細胞淋巴瘤及慢性骨髓性白血病。其他癌症可包括睪丸癌及胃腸道癌症(即小腸、直腸癌)。在一些具體例中，治療的癌症係選自：卵巢癌、子宮頸

癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌、及三陰性乳癌(TNBC)。在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的癌症係復發性的。在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的癌症係鉑抗性。在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的癌症係鉑不反應性。

【0044】 在一些具體例中，個體係BRCA陰性。在一些具體例中，個體係gBRCA陰性、tBRCA陰性、或sBRCA陰性。在一些具體例中，個體係tBRCA陰性。在一些具體例中，治療的癌症係PD-L1陰性。在一些具體例中，個體係BRCA陰性及利用組合療法治療的癌症係PD-L1陰性。

【0045】 在一些具體例中，個體先前已用一或多種不同癌症治療型式加以治療。在一些具體例中，個體先前已用放射療法、化學療法或免疫療法中之一或多者加以治療。在一些具體例中，個體已用一種、兩種、三種、四種或五種路線之先前療法加以治療。在一些具體例中，個體已用一種或兩種路線之先前療法加以治療。在一些具體例中，個體已用一種路線之先前療法加以治療。在一些具體例中，個體已用兩種路線之先前療法加以治療。在一些具體例中，先前療法為細胞毒性療法。在一些具體例中，細胞毒性療法包括化學療法。在一些具體例中，其中個體已用至少兩種路線之先前基於鉑之療法治療，癌症於最後路線之先前基於鉑之療法的六個月內發生進展。在一些具體例中，其中個體已用至少兩種路線之先前基於鉑之療法治療，癌症於最後路線之先前基於鉑之療法的三十天內發生進展。

【0046】 在一些具體例中，提供治療癌症之方法，該等方法包括向個體投與抑制PD-1信號傳導之藥劑及抑制PARP之藥劑兩者。

【0047】 在一態樣中，本揭示案提供一種治療復發性癌症之方法，

該方法包括向個體投與PD-1抗體藥劑及尼拉帕尼中的一或兩者使得個體接受兩者的治療，其中該癌症係婦科癌症或乳癌且其中該治療已經證實於一定百分比之患者中達成臨床益處，其中該臨床益處係或包括穩定疾病(「SD」)、部分反應(「PR」)及/或完全反應(「CR」)。在一些具體例中，治療的復發性癌症係選自：卵巢癌、子宮頸癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌、及三陰性乳癌(TNBC)。在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的復發性癌症係鉑抗性。在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的復發性癌症係鉑不反應性。在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的個體係BRCA陰性。在一些具體例中，個體係gBRCA陰性、tBRCA陰性、或sBRCA陰性。在一些具體例中，個體係tBRCA陰性。在一些具體例中，治療的復發性癌症係PD-L1陰性。在一些具體例中，利用本揭示案之組合療法治療的個體係BRCA陰性及利用組合療法治療的復發性癌症係PD-L1陰性。

【0048】 在一些具體例中，治療復發性癌症之方法包括向已接受或將接受尼拉帕尼之個體投與傳遞PD-1抗體藥劑之組成物的步驟。在一些具體例中，投與步驟包括向已接受或將接受PD-1抗體藥劑之個體投與傳遞尼拉帕尼之組成物。在一些具體例中，已於至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、或50%之患者中展現臨床益處。在一些具體例中，已於至少10%之患者中展現臨床益處。在一些具體例中，臨床益處係或包括SD且至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、或50%之患者達成SD。在一些具體例中，臨床益處係或包括SD且至少10%之患者達成SD。在一些具體例中，臨床益處係或包括PR且至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、或

50%之患者達成至少該PR。在一些具體例中，臨床益處係或包括PR且至少10%之患者達成至少該PR。在一些具體例中，臨床益處係或包括CR且至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、或50%之患者達成至少該CR。在一些具體例中，臨床益處係或包括CR且至少10%之患者達成至少該CR。在一些具體例中，已於至少20%之患者中展現臨床益處。在一些具體例中，臨床益處係或包括SD且至少20%之患者達成SD。在一些具體例中，臨床益處係或包括PR且至少20%之患者達成至少該PR。在一些具體例中，臨床益處係根據實體腫瘤反應評估基準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors；RECIST)來確定。

【0049】 在一些具體例中，治療復發性癌症之方法包括向個體投與PD-1抗體及尼拉帕尼兩者。在一些具體例中，提供治療復發性婦科癌症或乳癌之方法。在一些具體例中，治療已經展現達成至少10%、20%、30%、40%、50%或60%之整體反應率。在一些具體例中，治療已經展現達成至少30%之整體反應率。

【0050】 在一態樣中，本揭示案提供治療復發性婦科癌症或乳癌之方法，其包括向個體投與計劃性死亡-1蛋白(PD-1)抗體藥劑及尼拉帕尼中的一或兩者使得個體接受兩者的治療，其中該治療已經展現達成至少30%之整體反應率。在一些具體例中，將反應評估為至少SD。在一些具體例中，將反應評估為血清CA-125濃度之減少。在一些具體例中，復發性癌症係選自：卵巢癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌或三陰性乳癌。在一些具體例中，復發性癌症係高級別漿液性或具有高級別主要漿液性組織學的復發性癌症。在一些具體例中，復發性癌症在治療開始時係鉑抗性。在一些具體例中，復發性癌症在治療開始時係鉑不反應性。在一些具體例中，個體

先前經歷持續至少6個月之對基於鉑之療法的反應。在一些具體例中，復發性癌症為卵巢癌。在一些具體例中，卵巢癌為高級別漿液性或具有高級別主要漿液性組織學的卵巢癌。在一些具體例中，卵巢癌在治療開始時係鉑抗性。在一些具體例中，卵巢癌在治療開始時係鉑不反應性。在一些具體例中，復發性癌症為三陰性乳癌。

【0051】 在一些具體例中，待藉由本揭示案之任何方法治療的個體具有在BRCA1及/或BRCA2中的至少一個突變。在一些具體例中，待藉由本揭示案之任何方法治療的個體特徵在於在BRCA1及BRCA2中不存在突變。

【0052】 在一些具體例中，待藉由本揭示案之任何方法治療的個體係人類。

【0053】 在一些具體例中，癌症係：i) 與高腫瘤突變負荷(TMB)相關聯的癌症；ii) 微衛星體穩定(MSS)的癌症；iii) 特徵在於微衛星體不穩定性的癌症；iv) 具有高微衛星體不穩定性狀態(MSI-H)的癌症；v) 具有低微衛星體不穩定性狀態(MSI-L)的癌症；vi) 與高TMB及MSI-H相關聯的癌症；vii) 與高TMB及MSI-L或MSS相關聯的癌症；viii) 具有缺陷性DNA錯配修復系統的癌症；ix) 於DNA錯配修復基因中具有缺陷的癌症；x) 超突變癌症；xi) 包含於聚合酶δ(POLD)中之突變的癌症；xii) 包含於聚合酶ε(POLE)中之突變的癌症；xiii) 具有同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)或特徵在於同源重組修復(HRR)基因突變或缺失的癌症；xiv) 腺癌、子宮內膜癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、輸卵管癌、睪丸癌、原發性腹膜癌、結腸癌、結腸直腸癌、小腸癌、肛門鱗狀細胞癌、陰莖鱗狀細胞癌、子宮頸鱗狀細胞癌、陰道鱗狀細胞癌、外陰鱗狀細胞癌、軟組

纖維肉瘤、黑色素瘤、腎細胞癌、肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、胃癌、膀胱癌、膽囊癌、肝癌、甲狀腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、頭頸部癌、頭頸部鱗狀細胞癌、前列腺癌、胰臟癌、間皮瘤、梅克爾細胞癌、肉瘤、神經膠母細胞瘤、血液癌症、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤/原發性縱隔B細胞淋巴瘤、慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、神經母細胞瘤、CNS腫瘤、瀰漫型內因性腦橋神經膠質瘤(DIPG)、尤文氏肉瘤、胚胎性橫紋肌肉瘤、骨肉瘤或威爾姆氏(Wilms)腫瘤；或xv) xiv)之癌症，其中該癌症係MSS或MSI-L、特徵在於微衛星體不穩定性、係MSI-H、具有高TMB、具有高TMB且係MSS或MSI-L、具有高TMB且係MSI-H、具有缺陷性DNA錯配修復系統、於DNA錯配修復基因中具有缺陷、係超突變癌症、係HRD或HRR癌症、包含於聚合酶 δ (POLD)中之突變、或包含於聚合酶 ϵ (POLE)中之突變。在一些具體例中，癌症為黑色素瘤、腎細胞癌、肺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、膽囊癌、喉癌、肝癌、甲狀腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰臟癌、子宮內膜癌、卵巢癌或梅克爾細胞癌。在一些具體例中，癌症為非小細胞肺癌、子宮內膜癌、腎細胞癌、子宮頸癌、胃癌、結腸直腸癌或三陰性乳癌(TNBC)。在一些具體例中，癌症係具有同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)或特徵在於同源重組修復(HRR)基因突變或缺失的癌症。在一些具體例中，癌症為子宮內膜癌，視情況為MSI-H或MSS/MSI-L子宮內膜癌。在一些具體例中，癌症為包含POLE或POLD中之突變之MSI-H癌症，視情況為包含POLE或POLD中之突變之MSI-H非子宮內膜癌。在一些具體例中，癌症為乳癌，視情況為三陰性乳癌(TNBC)。在一

些具體例中，癌症為卵巢癌，視情況為上皮卵巢癌。在一些具體例中，癌症為肺癌，視情況為非小細胞肺癌。在一些具體例中，癌症為黑色素瘤。在一些具體例中，癌症為結腸直腸癌。在一些具體例中，癌症為肛門鱗狀細胞癌、陰莖鱗狀細胞癌、子宮頸鱗狀細胞癌、陰道鱗狀細胞癌或外陰鱗狀細胞癌。在一些具體例中，癌症為急性骨髓性白血病。在一些具體例中，癌症為急性淋巴母細胞性白血病。在一些具體例中，癌症為非霍奇金氏淋巴瘤。在一些具體例中，癌症為霍奇金氏淋巴瘤。在一些具體例中，癌症為神經母細胞瘤。在一些具體例中，癌症為CNS腫瘤。在一些具體例中，癌症為瀰漫型內因性腦橋神經膠質瘤(DIPG)。在一些具體例中，癌症為尤文氏肉瘤。在一些具體例中，癌症為胚胎性橫紋肌肉瘤。在一些具體例中，癌症為骨肉瘤。在一些具體例中，癌症為威爾姆氏腫瘤。在一些具體例中，癌症為軟組織肉瘤。在一些具體例中，癌症為平滑肌肉瘤。

【圖式簡單說明】

【0054】 圖1描繪經載體、抗PD-1 (5mg/kg, BIW)、尼拉帕尼(50 mg/kg, QD)、或尼拉帕尼(50 mg/kg, QD)組合抗PD-1 (5mg/kg, BIW)治療之小鼠的腫瘤生長曲線。組合終點以箭頭指示。

【0055】 圖2描繪經載體、抗PD-1 (5mg/kg, BIW)、尼拉帕尼(25 mg/kg, QD)、或尼拉帕尼(25 mg/kg, QD)組合抗PD-1 (5mg/kg, BIW)治療之小鼠的腫瘤生長曲線。組合終點以箭頭指示。

【0056】 圖3描繪臨床研究設計。

【0057】 圖4描繪參與臨床研究1期之患者之病灶大小的最佳百分比變化。

【0058】 圖5A及圖5B 分別描繪參與2期之患有復發性鉑抗性卵巢癌

(OC)及晚期或轉移性三陰性乳癌(TNBC)之患者之病灶大小的初步最佳百分比變化。

【0059】 圖6描繪基於自最近路線之基於鉑之療法起之無鉑時段(PFI)之患者的鉑反應狀態。

【0060】 圖7描繪顯示完全反應(CR)、部分反應(PR)、或穩定疾病之患者的治療持續時間。

【0061】 圖8描繪於藉由生物標幟物狀態分類之罹患卵巢癌之患者中所觀察到的治療反應。

【0062】 圖9描繪於各鉑抗性患者中所觀察到的治療反應。

【0063】 圖10描繪於各患者中所觀察到的治療反應，其顯示疾病於最後(最近)路線之基於鉑之療法的30天內發生進展(鉑不反應性)。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0064】 本申請案主張2017年5月9日提出申請之美國臨時申請案第62/503,879號、2017年5月18日提出申請之美國臨時申請案第62/508,359號、2017年9月8日提出申請之美國臨時申請案第62/556,255號、2018年2月23日提出申請之美國臨時申請案第62/634,789號、2018年3月21日提出申請之美國臨時申請案第62/646,332號、及2018年3月26日提出申請之美國臨時申請案第62/648,327號之權利，將各案之全文以引用的方式併入。

以ASCII文件檔提交序列表

【0065】 將以下以ASCII文件檔提交的内容全體以引用的方式併入本文：序列表的電腦可讀形式(CRF)(檔名：757822000140SEQLIST.TXT，記錄日期：2018年5月8日，大小：10

KB)。

定義

【0066】 如本文所用，術語「投藥/投與」通常係指向個體或系統投與組成物。一般熟悉本技藝者將知曉可在適當情況中用於向個體，例如個體(例如人類個體)投與之多種途徑。舉例而言，在一些具體例中，投藥可為經眼、經口、非經腸、局部等。在一些特定具體例中，投藥可為經支氣管(例如藉由支氣管滴注)、頰內、經皮(其可為或包含，例如，真皮、皮內、皮間、透皮等局部中之一或多者)、經腸、動脈內、皮內、胃內、髓內、肌肉內、鼻內、腹膜內、鞘內、靜脈內、心室內、具體器官內(例如肝內)、黏膜、經鼻、經口、經直腸、皮下、舌下、局部、經氣管(例如藉由氣管內滴注)、經陰道、經玻璃體等。在一些具體例中，投藥可涉及間歇性給藥(例如在時間上分開之複數次給藥)及/或週期性給藥(例如由共同時間段分開之個別給藥)。在一些具體例中，投藥可涉及連續給藥(例如灌注)持續至少所選時間段。

【0067】 如本文所用，術語「劑型」或「單位劑型」係指用來投與個體之活性劑(例如，治療或診斷劑)的物理離散單位。通常，各此類單位含有預定量之活性劑。在一些具體例中，此類量為適合於根據已確定當向相關群體投與時與所期望或有益結果相關之方案(亦即根據治療方案)投與之單位劑量(或其整分數)。一般熟悉本技藝者瞭解，向特定個體投與之治療組成物或治療劑之總量由一或多名主治醫師確定且可涉及投與多個劑型。

【0068】 如本文所用，術語「方案」係指個別地向個體投與，通常由一或多個時間段分開之一組單位劑量(通常超過一個)。在一些具體例

中，給定治療劑係根據方案投與，其可涉及一或多個劑量。在一些具體例中，方案包含複數個劑量，該等劑量中之每一者均在時間上與其他劑量分開。在一些具體例中，個別劑量彼此分開相同長度之時間段；在一些具體例中，方案包含複數個劑量，其中該等劑量係由不同長度之時間段分開。在一些具體例中，方案包含相同量之劑量。在一些具體例中，方案包含不同量之劑量。在一些具體例中，方案包含至少一個劑量，其中該劑量包含一個單位劑量之治療劑。在一些具體例中，方案包含至少一個劑量，其中該劑量包含兩個或多於兩個單位劑量之治療劑。舉例而言，250 mg之劑量可以單個250 mg單位劑量或以兩個125 mg單位劑量投與。在一些具體例中，方案在跨越相關群體投與時與所期望或有益結果相關或導致所期望或有益結果(亦即為治療方案)。

【0069】 如本文所用，用語「FDA批准劑量」係指已由美國食品藥物管理局(U.S. Food & Drug Administration；「FDA」)確定具有經證實的充分安全性及效用以符合FDA上市批准要求之藥劑的劑量或給藥方案。在一些具體例中，藥劑之劑量或給藥方案的安全性及效用已藉由進行一或多項臨床試驗來評估。在一些具體例中，已針對藥劑對一或多種適應症核發FDA上市批准。在一些特定具體例中，已針對藥劑用於治療癌症核發FDA上市批准。

【0070】 如本文所用，術語「患者」、「個體」、或「測試個體」係指例如出於實驗、診斷、預防及/或治療目的而根據本發明向其投與一或多種本文所描述之化合物的任何生物體。例示性的個體包括動物(例如，哺乳動物諸如小鼠、大鼠、兔、犬、貓、馬、牛、豬、鹿、非人類靈長類動物、及人類；昆蟲；寄生蟲；鳥；爬蟲類；兩棲動物等)。在一個

較佳具體例中，個體為人類。在一些具體例中，個體可能罹患及/或易患疾病、病症及/或病狀(例如癌症)。在一些具體例中，患者係已經診斷罹患癌症之人類。在一些具體例中，患者係具有一或多個女性生殖器官的人類。在一些具體例中，患者係已經診斷罹患婦科癌症或乳癌(例如，諸如卵巢癌、輸卵管癌、腹膜癌及乳癌之癌症)之人類女性(即女人)。如本文所用，「患者群體」或「個體群體」係指複數名患者或個體。

【0071】 如本文所用，「治療有效量」係指對其所投與者產生所期望作用之治療劑的量。在一些具體例中，該術語係指當根據方案向罹患或易患疾病、病症及/或病狀之群體投與時足以治療該疾病、病症及/或病狀的量。在一些具體例中，治療有效量為降低疾病、病症及/或病狀之一或多種症狀之發生率及/或嚴重程度，及/或預防或延遲其發作的量。一般熟悉本技藝者應瞭解，術語「治療有效量」實際上不需要在特定個體中消除該疾病、病症及/或病狀。確切而言，治療有效量可為當向需要此類治療之患者投與時在相當大數目之個體中提供特定所期望之藥理學反應的量。在一些具體例中，提及治療有效量可為提及如在一或多種具體組織(例如受疾病、病症或病狀影響之組織)或流體(例如血液、唾液、血清、汗液、淚液、尿液等)中量測之量。一般熟悉本技藝者應瞭解，在一些具體例中，治療有效量之特定藥劑或療法可以單個劑量調配及/或投與。在一些具體例中，治療有效之藥劑可以複數個劑量，例如作為方案之部分調配及/或投與。在一些具體例中，抗PD-1療法及抗PARP療法之組合係治療有效的。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之藥劑及抑制PARP之藥劑的組合係治療有效的。

【0072】 如本文所用，「CA-125」意指癌症抗原125。使用CA-125

試驗來量測患者血液中蛋白質CA-125之量。可使用CA-125試驗來在治療期間及之後監測特定癌症，包括用來評估無進展存活期之延長。在一些情況中，可使用CA-125試驗來在具有極高疾病風險之女性中尋找卵巢癌的早期徵兆。

【0073】如本文所用，「化學治療劑」係指抑制癌細胞之增殖、生長、壽命及/或轉移活性的化學藥劑。化學治療劑的實例包括烷基化劑諸如噻替哌(thiotepa)及CYTOXAN[®]環磷醯胺；磺酸烷酯諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶諸如苯并多巴(benzodopa)、卡巴苯醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)、及烏瑞替派(uredopa)；伸乙亞胺及甲基蜜胺類(例如，六甲蜜胺(altretamine)、曲他胺(triethylenemelamine)、三伸乙磷醯胺、三伸乙硫代磷醯胺及三羥甲基三聚氰胺)；乙醯生合成物(acetogenins)； δ -9-四氫大麻酚(例如，屈大麻酚(dronabinol)、MARINOL[®])； β -拉帕醌(beta-lapachone)；拉帕醇(lapachol)；秋水仙素；樺木酸；喜樹鹼(包括合成類似物癌康定(topotecan) (HYCAMTIN[®])、CPT-11 (抗癌妥(irinotecan)，CAMPTOSAR[®])、乙醯基喜樹鹼、莨菪亭(scopolectin)、及9-胺基喜樹鹼)；苔蘚抑素(bryostatin)；海绵他汀(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；鬼臼毒素(podophyllotoxin)；鬼臼酸；替尼泊苷(teniposide)；念珠藻素(例如，念珠藻素1及念珠藻素8)；多拉斯他汀(dolastatin)；倍癌霉素(duocarmycin)(包括合成類似物，KW-2189及CB1-TM1)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海绵素(spongistatin)；氮芥諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥

(chlornaphazine)、氯磷醯胺、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、二氯甲二乙胺(mechlorethamine)、二氯甲二乙胺氧化物鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新氮芥(novembichin)、膽固醇苯乙酸氮芥(phenesterine)、松龍苯芥(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶芥(uracil mustard)；亞硝基脲諸如卡莫司汀(carmustine)、吡葡亞硝脲(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素諸如烯二炔抗生素(例如，卡奇霉素(calicheamicin))；達內霉素(dynemicin)，包括達內霉素A；雙膦酸鹽，諸如氯膦酸(clodronate)；埃斯霉素(esperamicin)；以及新抑癌素(neocarzinostatin) 著色菌及相關色素蛋白烯二炔抗生素著色菌)、阿克拉霉素(aclacinomysins)、放線菌素(actinomycin)、氮苄霉素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycins)、放線菌素(cactinomycin)、卡柔比星(carabycin)、洋紅霉素(caminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycinis)、更生黴素(dactinomycin)、柔紅霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN®阿黴素(包括N-嗎啉基阿黴素、氰基-N-嗎啉基阿黴素、2-吡咯啉并阿黴素及去氧阿霉素(deoxydoxorubicin))、泛艾黴素(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、麻西羅霉素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycins)諸如絲裂黴素C、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加霉素(nogalamycin)、橄欖霉素(olivomycins)、匹萊霉素(peplomycin)、泊非霉素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿霉素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑霉素(streptonigrin)、鏈脲佐菌素

(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝藥物諸如氨甲蝶呤(methotrexate)及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物諸如氨基二甲葉酸(denopterin)、氨甲蝶呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫代鳥嘌呤；嘧啶類似物諸如安西他濱(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脫氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟脫氧尿苷(floxuridine)；雄激素諸如二甲甾酮(calusterone)、屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酯酮(testolactone)；抗腎上腺素諸如氨魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑諸如亞葉酸；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；乙炔尿嘧啶(eniluracil)；胺苯吡啶(amsacrine)；貝斯特布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吡醌(diaziquone)；艾福敏(elformithine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；埃博霉素(epothilone)；乙環氧啉(etoglucid)；硝酸鎂；脛基尿素；蘑菇多糖(lentinan)；氯尼達明(lonidainine)；美登木素(maytansinoids)諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocins)；丙米腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；美得眠(mopidanmol)；二胺硝吡啶(nitraerine)；噴司他丁(pentostatin)；蛋氨酸芥(phenamet)；吡喃阿霉素(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；2-乙肼；甲基苄肼

(procarbazine) ; PSK[®] 多醣複合物 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.) ; 雷佐生(razoxane) ; 根瘤菌素(rhizoxin) ; 西吡喃(sizofuran) ; 鍺螺胺(spirogermanium) ; 鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid) ; 三亞胺醌(triaziquone) ; 2,2',2''-三氯三乙胺 ; 單端孢黴毒素(trichothecenes) (例如, T-2毒素、疣孢菌素(verracurin) A、桿孢菌素(roridin) A及蛇形菌素(anguidine)) ; 烏拉坦(urethan) ; 長春地辛(vindesine) (ELDISINE[®]、FILDESIN[®]) ; 達卡巴仁(dacarbazine) ; 甘露醇氮芥(mannomustine) ; 二溴甘露醇(mitobronitol) ; 二溴衛矛醇(mitolactol) ; 哌泊溴烷(pipobroman) ; 嘉胞苷(gacytosine) ; 阿糖胞苷(arabinoside) (「Ara-C」) ; 環磷醯胺 ; 噻替哌 ; 紫杉烷, 例如, TAXOL[®] 太平洋紫杉醇(paclitaxel) (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE[™] Cremophor-free、太平洋紫杉醇之白蛋白工程奈米粒子調配物 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.)、及 TAXOTERE[®] 歐洲紫杉醇(doxetaxel) (Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France) ; 苯丁酸氮芥(chloranbucil) ; 吉西他濱(gemcitabine) (GEMZAR[®]) ; 6-硫代鳥嘌呤 ; 巯嘌呤 ; 氮甲蝶呤 ; 鉑類似物諸如順鉑(cisplatin)及卡鉑(carboplatin) ; 長春花鹼(vinblastine) (VELBAN[®]) ; 鉑 ; 依託泊苷(etoposide) (VP-16) ; 異環磷醯胺 ; 米托蒽醌 ; 長春新鹼(vincristine) (ONCOVIN[®]) ; 奧沙利鉑(oxaliplatin) ; 亞葉酸(leucovorin) ; 溫諾平(vinorelbine) (NAVELBINE[®]) ; 諾安托(novantrone) ; 依達曲沙(edatrexate) ; 道諾黴素(daunomycin) ; 胺基喋呤(aminopterin) ; 截瘤達(xeloda) ; 伊班膦酸(ibandronate) ; 拓撲異構酶抑制劑RFS 2000 ; 二氟甲基鳥胺酸(DMFO) ; 類視色素諸如視黃酸 ; 卡培他

濱(capecitabine)；以上任一者之醫藥上可接受的鹽、酸或衍生物；以及以上二或多者的組合諸如CHOP(環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼、及強體松(prednisone)之組合療法的簡寫)、及FOLFOX(利用奧沙利鉑(ELOXATIN™)組合5-FU及亞葉酸之治療方案的簡寫)。

【0074】此定義中亦包括用來調節或抑制激素對腫瘤之作用的抗激素劑諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括，例如，泰莫西芬(tamoxifen)（包括NOLVADEX®泰莫西芬）、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羥基泰莫西芬、曲沃昔芬(trioxifene)、可莫昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)、及FARESTON®托瑞米芬(toremifene)、抑制芳香酶的芳香酶抑制劑，其調節腎上腺中的雌激素產生，諸如，比方說，4(5)-咪唑類、胺麩精(aminoglutethimide)、MEGACE®醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、AROMASIN®依西美坦(exemestane)、福美司坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、RIVISOR®伏氯唑(vorozole)、FEMARA®來曲唑(letrozole)、及ARIMIDEX®阿那曲唑(anastrozole)；及抗雄激素諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)、及戈舍瑞林(goserelin)；以及曲沙他濱(troxacitabine)（一種1,3-二氧戊環核苷胞嘧啶類似物）；反股寡核苷酸，尤其彼等抑制於參與異常細胞增殖之信號傳導路徑中之基因表現者，諸如，比方說，PKC- α 、Raf、H-Ras、及表皮生長因子受體(EGF-R)；疫苗諸如基因療法疫苗，例如，ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗、及VAXID®疫苗；PROLEUKIN® rIL-2；LURTOTECAN®拓撲異構酶1抑制劑；ABARELIX® rmRH；及以上任一

者之醫藥上可接受的鹽、酸或衍生物。

【0075】「抗代謝化學治療劑」係結構上與代謝物相似，但無法由身體以生產方式使用的藥劑。許多抗代謝化學治療劑干擾核酸、RNA及DNA的產生。抗代謝化學治療劑的實例包括吉西他濱(GEMZAR[®])、5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他濱(XELODA[™])、6-巯嘌呤、氨甲蝶呤、6-硫代鳥嘌呤、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、阿拉伯糖基胞嘧啶ARA-C 阿糖胞苷(CYTOSAR-U[®])、達卡巴仁(DTIC-DOMED)、偶氮胞嘧啶、脫氧胞嘧啶、嘧啶(pyrimidine)、氟達拉濱(FLUDARA[®])、克拉屈濱、2-脫氧-D-葡萄糖等。在一些具體例中，抗代謝化學治療劑係吉西他濱。吉西他濱HCl由Eli Lilly以商標GEMZAR[®]銷售。

【0076】如本文所用，「鉑基化學治療劑」係包括含有鉑作為分子之整體部分之有機化合物的化學治療劑。在一些具體例中，化學治療劑係鉑藥劑。在一些此類具體例中，鉑藥劑係選自順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、奈達鉑(nedaplatin)、四硝酸三鉑、菲鉑(phenanthriplatin)、吡鉑(picoplatin)或賽特鉑(satraplatin)。

【0077】如本文所用，「BRCA突變」或「BRCA之突變」係指BRCA1或BRCA2基因中之任一或兩者之至少一個複製之序列相對於適當參考序列(例如，野生型參考及/或存於個體之非癌細胞中之序列)的變化或差異。BRCA1/2基因中之突變可導致BRCA1/2缺陷，其可包括，例如，BRCA基因及/或編碼蛋白質之表現或功能的損失或降低。此類突變亦可稱為「致病性突變」或可懷疑為致病性突變。BRCA突變可為「生殖系BRCA突變」，其指示其係遺傳自一或兩位雙親。生殖系突變影響生物體中之每個細胞且會傳給後代。BRCA突變亦可於一生中獲得，即在患者生

命期間的任何時刻於體內的任何細胞(「體細胞」)中自發地產生(即非遺傳的)，此在本文中可互換地稱為「偶發BRCA突變」或「體細胞BRCA突變」。可取得基因檢測，且為熟悉技藝人士所知曉。舉例來說，BRCAAnalysis CDx[®]套組為用來檢測及分類生殖系BRCA1/2變異體的活體外診斷。使用經分離的基因組DNA，BRCAAnalysis CDx識別BRCA1及BRCA2基因之蛋白質編碼區及內含子/外顯子邊界中的突變。單一核苷酸變異體及小的插入及缺失(插入或缺失(indels))可藉由聚合酶鏈反應(PCR)及核苷酸定序來識別。BRCA1及BRCA2中的大的缺失及複製可使用多重PCR來檢測。在至少一些情況中，「BRCA狀態」之指示係指於BRCA1或BRCA2之至少一個複製中是否存在突變。在一些具體例中，BRCA狀態之指示可指BRCA1及BRCA2中之任一或兩者的mRNA表現水平、甲基化水平或其他表觀遺傳修飾(epigenetic modification)。在一些具體例中，具有「陽性BRCA狀態」、「BRCA+」或「BRCA-突變」之患者係指已確定其樣本含有BRCA1及/或BRCA2中之突變的患者。在一些具體例中，具有「陽性BRCA狀態」之患者係指已確定其樣本具有BRCA1及/或BRCA2之降低表現的患者。在一些具體例中，具有「陰性BRCA狀態」、「BRCA-」、「BRCA-野生型」之患者係指已確定其樣本具有野生型BRCA1及/或BRCA2序列(例如，BRCA^{w^t})的患者。在一些具體例中，針對生殖系BRCA突變(例如，gBRCA^{mut})之存在確定BRCA狀態。在一些具體例中，針對循環腫瘤DNA BRCA突變(例如，ctBRCA^{mut})及/或無細胞DNA BRCA突變(例如，cfBRCA^{mut})之存在確定BRCA狀態。在一些具體例中，BRCA突變狀態表現於個體之血液樣本上。在一些具體例中，針對體細胞BRCA突變(sBRCA^{mut})及/或腫瘤BRCA突變(tBRCA^{mut})之存在

確定 BRCA 狀態。在一些具體例中，針對 sBRCA^{mut}、tBRCA^{mut}、gBRCA^{mut}、ctBRCA^{mut}、及 cfBRCA^{mut} 中之一或多者的存在確定 BRCA 狀態。

【0078】如本文所用，術語「無進展存活期」意謂患有疾病(例如癌症)之個體存活而無疾病狀態顯著惡化的時間段。無進展存活期可評定為其中不存在腫瘤生長進展及/或其中患者之疾病狀態未判定為進展性疾病的時間段。在一些具體例中，患有癌症之個體的無進展存活期藉由評估腫瘤(病灶)大小、腫瘤(病灶)數目及/或轉移來加以評定。

【0079】如本文參考癌症狀態所用，術語腫瘤生長之「進展」或「進展性疾病」(PD)指示靶病灶(腫瘤)之直徑總和增加。在一些具體例中，腫瘤生長進展係指在將研究之最小總和(若其在研究時為最小，則此包括基線總和)視為參考的情況下，靶病灶之直徑總和至少增加20%。在一些具體例中，除相對增加20%以外，靶病灶之直徑總和必須亦展現絕對增加至少5 mm。一或多個新病灶之出現亦可成為判定腫瘤生長進展之因素。出於確定無進展存活期之目的的進展亦可在符合以下基準中之至少一者的情況下加以確定：1)根據RECIST 1.1基準，藉由CT/MRI之腫瘤評定明確地展示出進展性疾病；或2)根據婦科癌症國際協作組(Gynecologic Cancer Intergroup；GCIG)基準，額外診斷測試(例如組織學/細胞學、超音波技術、內視鏡檢查、正電子發射斷層攝影術)鑑別出新病灶或確定現有病灶符合明確進展性疾病及CA-125進展(參見Rustin等人，Int J Gynecol Cancer 2011;21: 419-423，其全文併入本文中)；3)根據GCIG基準，與非惡性或醫源性原因無關的決定性PD臨床徵象及症狀([i]難處理之癌症相關疼痛；[ii]惡性腸梗阻/功能異常惡化；或[iii]腹水或胸膜積液之

明確症狀性惡化)及CA-125進展。

【0080】如本文所用，術語「部分反應」或「PR」係指腫瘤進展在個體中減低，如由在將基線總和直徑視為參考的情況下，靶病灶之直徑總和減小所指示。在一些具體例中，PR係指在將基線總和直徑視為參考的情況下，直徑總和或靶病灶減小至少30%。用於評估部分反應之例示性方法由RECIST指南鑑別。參見E.A. Eisenhauer等人，「新實體腫瘤反應評估基準：RECIST指南修訂版(New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline) (第1.1版)」，*Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009)。

【0081】如本文所用，腫瘤生長「穩定」或「穩定疾病」(SD)係指既不縮小至足以符合PR亦不增加至足以符合PD。在一些具體例中，穩定係指在將基線總和直徑視為參考的情況下，靶病灶之直徑總和的變化(增加或減小)小於30%、25%、20%、15%、10%或5%。用於評估腫瘤生長穩定或穩定疾病之例示性方法由RECIST指南鑑別。參見E.A. Eisenhauer等人，「新實體腫瘤反應評估基準：RECIST指南修訂版(New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline) (第1.1版)」，*Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009)。

【0082】如本文所用，術語「完全反應」或「CR」用於意謂所有或實質上所有靶病灶消失。在一些具體例中，CR係指在將基線總和直徑視為參考的情況下，靶病灶之直徑總和減小(亦即病灶減輕)80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。在一些具體例中，CR指示在治療之後殘留小於10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或小於1%之總病灶直徑。用於評估完

全反應之例示性方法由RECIST指南鑑別。參見E.A. Eisenhauer等人,「新實體腫瘤反應評估基準: RECIST指南修訂版(New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline) (第1.1版)」, *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009)。

【0083】如本文所用,「危險比率」為在治療組中發生事件之危險或機率相對於在對照組中發生事件之比率的表述。危險比率可藉由技藝中已知之任何方法來確定,例如Cox模型,其為一種用於存活資料之回歸方法,提供危險比率及其置信區間之估算值。危險比率為治療組中危險率對比對照組中危險率之比率的估算值。危險率為若所討論之事件尚未發生,則其將在下一時間間隔發生之概率除以該時間間隔之長度。比例危險回歸之假設為危險比率隨時間恆定。

【0084】如本文所用,術語「治療」(treatment、treat或treating)係指任意投與部分或完全地緩解、改善、減輕、抑制特定疾病、病症及/或病狀之一或多種症狀、特徵及/或原因,延遲其發作,降低其嚴重程度,及/或降低其發生率的療法。在一些具體例中,此類治療可為對不展現相關疾病、病症及/或病況之徵象的個體及/或僅展現疾病、病症及/或病況之早期徵象的個體進行的治療。替代或額外地,此類治療可為對展現相關疾病、病症及/或病況之一或多種確立徵象的個體進行的治療。在一些具體例中,治療可為對已診斷為罹患相關疾病、病症及/或病況之個體進行的治療。在一些具體例中,治療可為對已知具有一或多種在統計學上與相關疾病、病症及/或病況發展風險增加相關的易感性因素之個體進行的治療。

【0085】如本文所用,術語「多形體」係指化合物的晶體結構。如

本文所用，術語「溶劑合物」係指具有化學計量或非化學計量之溶劑量納入至晶體結構中的晶型。類似地，術語「水合物」係指具有化學計量或非化學計量之水量納入至晶體結構中的晶型。

【0086】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在審慎的醫學判定範疇內，適用於與人類及低等動物之組織接觸，而無不當毒性、刺激、過敏反應等，且相稱地具有合理效益/風險比率的該等鹽。醫藥學上可接受之鹽為技藝中所熟知。舉例來說，S. M. Berge等人於*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19(以引用的方式併入本文)中詳細描述醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適宜無機及有機酸及鹼的彼等。醫藥學上可接受之無毒性酸加成鹽的實例係與諸如諸如氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸之無機酸或與諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸之有機酸所形成之胺基的鹽或藉由使用技藝中使用之其他方法諸如離子交換所形成。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘化物、2-羥基乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、撲酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、三甲基乙酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一酸鹽、戊酸鹽等。

【0087】 衍生自適當鹼的鹽包括鹼金屬、鹼土金屬、銨及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。代表性的鹼金或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂等。其他醫藥學上可接受之鹽包括，當適用時，使用諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根、及芳基磺酸根之相對離子形成的無毒性銨、四級銨、及胺陽離子。

【0088】 如本文所用，術語「醫藥組成物」係指其中活性劑與一或多種醫藥學上可接受之載劑調配在一起的組成物。在一些具體例中，活性劑以適合於投與之單位劑量存在於治療方案中，該治療方案在向相關群體投與時展示出統計學上顯著的達成預定治療作用之概率。在一些具體例中，醫藥組成物可經特殊調配用來以固體或液體形式投與，其包括適於經口給藥的形式，例如，浸液(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如，彼等針對頰、舌下、及全身性吸收者)、大丸藥、粉末、顆粒、用於施用至舌的糊劑。醫藥組成物亦可稱為藥品。

【0089】 如本文所用，術語「抗體」係指包括足以賦予與特定靶抗原之特異性結合的標準免疫球蛋白序列元件的多肽。如此項技術中已知，天然產生之完整抗體為大致150 kD之四聚藥劑，其包含彼此締合成常稱為「Y形」結構之結構的兩個相同重鏈多肽(各自約50 kD)及兩個相同輕鏈多肽(各自約25 kD)。各重鏈包含至少四個結構域(各自約110個胺基酸長) - 一個胺基端可變(VH)域(位於Y結構尖端處)，繼而三個恆定域：CH1、CH2及羧基端CH3 (位於Y主幹之基部)。稱為「開關」之短區連接重鏈可變區及恆定區。「鉸鏈」將CH2及CH3結構域連接至抗體其餘部分。此鉸鏈區中之兩個二硫鍵將完整抗體中之兩個重鏈多肽彼此連接。各輕鏈包含兩個結構域 - 一個胺基端可變(VL)域，繼而一個羧基端恆定

(CL)域，其彼此由另一個「開關」分開。熟悉本技藝者非常熟悉抗體結構及序列元件，識別所提供序列中之「可變」區及「恆定」區，且理解，在此類結構域之間「邊界」的界定中可能存在一些彈性以使得相同抗體鏈序列之不同呈現可例如指示相對於該相同抗體鏈序列之不同呈現而移位一個或幾個殘基之位置處的此類邊界。完整抗體四聚體包含兩個重鏈-輕鏈二聚體，其中該等重鏈及輕鏈藉由單個二硫鍵彼此連接，另外兩個二硫鍵將重鏈鉸鏈區彼此連接，以使得二聚體彼此連接且形成四聚體。天然產生之抗體亦經糖基化，通常在CH2結構域上經糖基化。天然抗體中各結構域之結構的特徵在於由兩個 β 薄片(例如，3、4或5股薄片)相對於彼此堆積為壓縮反平行 β 桶而形成的「免疫球蛋白摺疊」。各可變域含有三個稱為「互補決定區」(CDR1、CDR2及CDR3)之高變環及四個在某種程度上恆定之「構架」區(FR1、FR2、FR3及FR4)。當天然抗體摺疊時，FR區形成為結構域提供結構構架之 β 薄片，且使來自重鏈及輕鏈之CDR環區在三維空間中結合在一起以使得其產生位於Y結構尖端處之單個高變抗原結合位點。天然存在之抗體的Fc區結合於補體系統之元件，且亦結合於效應細胞，包括例如介導細胞毒性之效應細胞上的受體。如此項技術中已知，Fc區對Fc受體之親和力及/或其他結合特質可經由糖基化或其他修飾來加以調節。在一些具體例中，根據本發明產生及/或利用之抗體包括經糖基化之Fc結構域，包括具有經修飾或工程改造之此類糖基化的Fc結構域。出於本發明之目的，在某些具體例中，包括如在天然抗體中所發現之足夠免疫球蛋白結構域序列的任何多肽或多肽複合物可稱為及/或用作「抗體」，不論此類多肽是天然產生(例如藉由生物體對抗原之反應而生成)還是藉由重組工程改造、化學合成或其他人工系統或方法產生。在一些具體

例中，抗體為多株抗體；在一些具體例中，抗體為單株抗體。在一些具體例中，抗體具有小鼠、兔、靈長類動物或人類抗體所特有之恆定區序列。在一些具體例中，如此項技術中已知，抗體序列元件為人源化、靈長類化、嵌合等。此外，在適當具體例中(除非另外陳述或自上下文明確得知)，如本文所用之術語「抗體」可指此項技術已知或研發的用於在替代性呈現中利用抗體結構及功能特徵之任一構築體或格式。舉例而言，具體例，根據本發明利用之抗體呈選自但不限於以下之形式：完整IgA、IgG、IgE或IgM抗體；雙特異性或多特異性抗體(例如Zybodies[®]等)；抗體片段，諸如Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fd'片段、Fd片段及分離之CDR或其集合；單鏈Fv；多肽-Fc融合物；單域抗體(例如鯊魚單域抗體，諸如IgNAR或其片段)；駱駝樣抗體；掩蔽抗體(例如Probodies[®])；小模塊免疫藥物(Small Modular ImmunPharmaceuticals，「SMIPsTM」)；單鏈或串聯雙功能抗體(TandAb[®])；VHH；Anticalins[®]；Nanobodies[®]微型抗體；BiTE[®]s；錨蛋白重複蛋白或DARPINs[®]；Avimers[®]；DART；TCR樣抗體；Adnectins[®]；Affilins[®]；Trans-bodies[®]；Affibodies[®]；TrimerX[®]；微型蛋白質；Fynomers[®]、Centyrins[®]；及KALBITOR[®]s。在一些具體例中，抗體可缺少在其天然產生的情況下將具有之共價修飾(例如附接聚糖)。在一些具體例中，抗體可含有共價修飾(例如附接聚糖、有效負載物[例如可偵測部分、治療部分、催化部分等]或其他側基[例如聚乙二醇等])。

【0090】 如本文所用，術語「抗體藥劑」係指特異性結合於特定抗原之藥劑。在一些具體例中，該術語涵蓋包括足以賦予特異性結合之免疫球蛋白結構元件的任何多肽或多肽複合物。例示性抗體藥劑包括但不限於

單株抗體或多株抗體。在一些具體例中，抗體藥劑可包括小鼠、兔、靈長類動物或人類抗體所特有之一或多個恆定區序列。在一些具體例中，抗體藥劑可包括如此項技術中已知的一或多種人源化、靈長類化、嵌合等之序列元件。在許多具體例中，術語「抗體藥劑」用於指此項技術已知或研發的用於在替代性呈現中利用抗體結構及功能特徵之構築體或格式中的一或多者。舉例而言，具體例，根據本發明利用之抗體藥劑呈選自，但不限於以下之形式：完整IgA、IgG、IgE或IgM抗體；雙特異性或多特異性抗體(例如Zybodies[®]等)；抗體片段，諸如Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fd'片段、Fd片段及分離之CDR或其集合；單鏈Fv；多肽-Fc融合物；單域抗體(例如鯊魚單域抗體，諸如IgNAR或其片段)；駱駝樣抗體；掩蔽抗體(例如 Probodies[®])；小模塊免疫藥物(Small Modular ImmunoPharmaceuticals，「SMIPsTM」)；單鏈或串聯雙功能抗體(TandAb[®])；VHH；Anticalins[®]；Nanobodies[®]微型抗體；BiTE[®]；錨蛋白重複蛋白或DARPINs[®]；Avimers[®]；DART；TCR樣抗體；Adnectins[®]；Affilins[®]；Trans-bodies[®]；Affibodies[®]；TrimerX[®]；微型蛋白質；Fynomers[®]、Centyrins[®]；及KALBITOR[®]。在一些具體例中，抗體可缺少在其天然產生的情況下將具有之共價修飾(例如附接聚糖)。在一些具體例中，抗體可含有共價修飾(例如附接聚糖、有效負載物[例如可偵測部分、治療部分、催化部分等]或其他側基[例如聚乙二醇等]。在許多具體例中，抗體藥劑為或包含胺基酸序列包括一或多個由熟悉本技藝者識別為互補決定區(CDR)之結構元件的多肽；在一些具體例中，抗體藥劑為或包含胺基酸序列包括與參考抗體中所發現之CDR實質上相同之至少一個CDR(例如至少一個重鏈CDR及/或至少一個輕鏈CDR)的多肽。在一些

具體例中，所包括之CDR與參考CDR實質上相同，因為如與參考CDR相比，所包括之CDR在序列上相同或含有介於1-5個之間的胺基酸取代。在一些具體例中，所包括之CDR與參考CDR實質上相同，因為所包括之CDR展示出與參考CDR之至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性。在一些具體例中，所包括之CDR與參考CDR實質上相同，因為所包括之CDR展示出與參考CDR之至少96%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性。在一些具體例中，所包括之CDR與參考CDR實質上相同，因為如與參考CDR相比，所包括之CDR內的至少一個胺基酸缺失、添加或經取代，但所包括之CDR的胺基酸序列在其他方面與參考CDR之胺基酸序列相同。在一些具體例中，所包括之CDR與參考CDR實質上相同，因為如與參考CDR相比，所包括之CDR內的1-5個胺基酸缺失、添加或經取代，但所包括之CDR的胺基酸序列在其他方面與參考CDR相同。在一些具體例中，所包括之CDR與參考CDR實質上相同，因為如與參考CDR相比，所包括之CDR內的至少一個胺基酸經取代，但所包括之CDR的胺基酸序列在其他方面與參考CDR之胺基酸序列相同。在一些具體例中，所包括之CDR與參考CDR實質上相同，因為如與參考CDR相比，所包括之CDR內的1-5個胺基酸缺失、添加或經取代，但所包括之CDR的胺基酸序列在其他方面與參考CDR相同。在一些具體例中，抗體藥劑為或包含胺基酸序列包括由熟悉本技藝者識別為免疫球蛋白可變域之結構元件的多肽。在一些具體例中，抗體藥劑為具有與免疫球蛋白結合域同源或基本上同源之結合域的多肽蛋白質。

如本文所用，術語「同源性」係指聚合性分子之間，例如核酸分子

(例如DNA分子及/或RNA分子)之間及/或多肽分子之間的整體相關性。在一些具體例中，若聚合物分子之序列至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%相同，則將其視為彼此「同源」。在一些具體例中，若聚合物分子之序列至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%類似(例如，在對應位置處含有具有相關化學特性之殘基)，則將其視為彼此「同源」。舉例而言，如一般熟悉本技藝者所熟知，某些胺基酸通常因彼此類似而被分類為「疏水性」或「親水性」胺基酸及/或被分類為具有「極性」或「非極性」側鏈。用一種胺基酸取代另一種相同類型之胺基酸可常常被視為「同源」取代。

【0091】 如熟悉本技藝者應理解，可獲得多種准許比較序列以便確定其同源性程度之演算法，包括藉由當考慮不同序列中之哪個殘基彼此「對應」時，准許在一個序列中相對於另一個序列存在指定長度之間隙。舉例而言，兩個核酸序列之間的同源性百分比的計算可藉由出於最佳比較目的比對該兩個序列來進行(例如，可將間隙引入第一及第二核酸序列中之一者或兩者中以便最佳比對且出於比較目的可忽略非對應序列)。在某些具體例中，出於比較目的比對之序列長度為參考序列長度之至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或實質上100%。隨後比較對應核苷酸位置處之核苷酸。當第一序列中之一個位置由與第二序列中對應位置相同之核苷酸佔據時，則分子在該位置處相同；當第一序列中之一個位置由與第二序列中對應位置類似之核苷酸佔據時，則分子在該位置處類似。在考慮到為求兩個序列之最佳比對

而需要引入之間隙數目及各間隙長度的情況下，該兩個序列之間的同源性百分比與該等序列共有的相同及類似位置之數目有關。適用於確定兩個核苷酸序列之間的同源性百分比的代表性演算法及電腦程式包括例如 Meyers 及 Miller 之演算法(CABIOS, 1989, 4: 11-17)，其已併入 ALIGN 程式(2.0版)中，使用 PAM120 權重殘基表、間隙長度罰分為 12 及間隙罰分為 4。替代地，兩個核苷酸序列之間的同源性百分比可例如使用 GCG 套裝軟體中之 GAP 程式，使用 NWSgapdna.CMP 矩陣確定。

【0092】 如本文所用，術語「組合療法」係指其中個體同時暴露於兩種或多於兩種治療方案(例如兩種或多於兩種治療劑)之臨床干預。在一些具體例中，兩種或多於兩種治療方案可同時進行投與。在一些具體例中，兩種或多於兩種治療方案可依序進行投與(例如，投與第一方案，隨後投與任何劑量之第二方案)。在一些具體例中，兩種或多於兩種治療方案以重疊給藥方案形式進行投與。在一些具體例中，投與組合療法可涉及將一或多種治療劑或型式投與接受其他藥劑或型式之個體。在一些具體例中，組合療法不一定要要求個別藥劑以單一組成物形式在一起(或甚至有必要同時)進行投與。在一些具體例中，組合療法之兩種或多於兩種治療劑或型式係分開地向個體進行投與，例如，以個別組成物形式，經由個別投藥途徑(例如，一種藥劑經口投與且另一種藥劑靜脈內投與)及/或在不同時間點進行投與。在一些具體例中，兩種或多於兩種治療劑可以組合組成物形式在一起進行投與，或甚至以組合化合物形式(例如，作為單一化學複合物或共價實體之部分)，經由同一投藥途徑及/或同時進行投與。

癌症

【0093】 癌症係細胞的異常生長，其傾向於以不受控的方式增殖，

且在一些情況中轉移(擴散)。癌症並非一種疾病。其係一群超過100種不同且特殊的疾病。癌症可涉及身體的任何組織且於各身體區域中具有許多不同形式。大部分的癌症係針對其所開始的細胞或器官類型來命名。腫瘤可係癌性或良性。良性腫瘤意謂腫瘤可能生長但並未擴散。癌性腫瘤係惡性的，意謂其可能生長並擴散至身體的其他部分。若癌症擴散(轉移)，則新腫瘤仍帶有與原始(原發)腫瘤相同的名字。特定癌症的頻率可取決於性別。雖然皮膚癌係男性及女性兩者最常見類型的惡性病，但男性中的次常見類型係前列腺癌及女性則係乳癌。

【0094】 本揭示案之方法可用於治療此項技術中已知的任何類型之癌症。待由本揭示案之方法治療之癌症的非限制性實例可包括黑色素瘤(例如轉移性惡性黑色素瘤)、腎癌(例如透明細胞癌)、前列腺癌(例如激素不反應性前列腺癌)、胰腺癌、乳癌、結腸癌、肺癌(例如非小細胞肺癌)、食道癌、鱗狀細胞癌、肝癌、卵巢癌、子宮頸癌、甲狀腺癌、神經膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、白血病、淋巴瘤、間皮瘤、肉瘤及其他贅生性惡性病。另外，本發明包括可使用本發明之方法抑制生長之不反應性或復發性惡性病。在一些具體例中，待由本揭示案之方法治療的癌症包括例如癌瘤、鱗狀癌(例如子宮頸管、眼瞼、結膜、陰道、肺、口腔、皮膚、膀胱、頭頸部、舌、喉及食道)及腺癌(例如前列腺、小腸、子宮內膜、子宮頸管、大腸、肺、胰腺、食道、直腸、子宮、胃、乳腺及卵巢)。在一些具體例中，待由本揭示案之方法治療的癌症進一步包括肉瘤(例如肌源性肉瘤)、白血病、神經瘤、黑色素瘤及淋巴瘤。

【0095】 在一些具體例中，待由本揭示案之組合療法治療的患者或患者群體具有實體腫瘤。在一些具體例中，實體腫瘤係黑色素瘤、腎細胞

癌、肺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、膽囊癌、喉癌、肝癌、甲狀腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰臟癌、間皮瘤、肉瘤或梅克爾細胞癌。在一些具體例中，待由本揭示案之組合療法治療的患者或患者群體患有血液癌症。在一些具體例中，患者患有血液癌症，諸如彌漫型大B細胞淋巴瘤(「DLBCL」)、霍奇金氏淋巴瘤(「HL」)、非霍奇金氏淋巴瘤(「NHL」)、濾泡性淋巴瘤(「FL」)、急性骨髓性白血病(「AML」)、或多發性骨髓瘤(「MM」)。

【0096】在具體例中，癌症為晚期癌症。在一些具體例中，癌症為II期、III期或IV期癌症。在一些具體例中，癌症為II期癌症。在一些具體例中，癌症為III期癌症。在一些具體例中，癌症為IV期癌症。

【0097】在具體例中，癌症為轉移癌。

【0098】在具體例中，本文所描述之方法適用於在個體中減小腫瘤或抑制腫瘤細胞生長。

【0099】在具體例中，癌症為復發性癌症。

【0100】可用本文所描述之方法治療的癌症亦包括與高腫瘤突變負荷(TMB)相關聯之癌症、微衛星體穩定(MSS)之癌症、特徵為微衛星體不穩定性之癌症、具有高微衛星不穩定狀態(MSI-H)之癌症、具有低微衛星體不穩定性狀態(MSI-L)之癌症、與高TMB及MSI-H相關聯之癌症、與高TMB及MSI-L或MSS相關聯之癌症)、具有缺陷性DNA錯配修復系統之癌症、在DNA錯配修復基因中具有缺陷之癌症、超突變性癌症、具有同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)或特徵在於同源重組修復(HRR)基因突變或缺失之癌症、包含聚合酶 δ (POLD)中之突變的癌症及包含聚合酶 ϵ (POLE)中之突變的癌症。在具體例中，癌症為特徵在於同源重組修復

(HRR)基因突變或缺失、DNA損傷修復(DDR)路徑中之突變、BRCA缺陷、異檸檬酸脫氫酶(IDH)突變及/或染色體易位的癌症。在具體例中，癌症為超突變癌症、MSI-H癌症、MSI-L癌症或MSS癌症。在具體例中，癌症之特徵在於此等特徵中之一或多種。

【0101】 在一些具體例中，待治療之腫瘤的特徵在於微衛星體不穩定性。在一些具體例中，腫瘤之特徵在於微衛星體不穩定性高狀態(MSI-H)。微衛星體不穩定性(「MSI」)為或包含某些細胞(諸如腫瘤細胞)之DNA中的變化，其中微衛星體(短DNA重複序列)之重複數目與該DNA自其遺傳之DNA中所含有的重複數目不同。約15%之偶發性結腸直腸癌(CRC)在微衛星體(MS)序列之長度中具有廣泛改變，稱為微衛星體不穩定性(MSI) (Boland及Goel, 2010)。偶發性MSI CRC腫瘤顯示獨特臨床病理學特徵，包括近似二倍體核型、在老年群體及在女性中頻率較高及較好預後(de la Chapelle及Hampel, 2010；Popat等人，2005)。MSI亦存在於其他腫瘤中，諸如子宮之子宮內膜癌(EC)中，子宮內膜癌為最常見婦科惡性病(Duggan等人，1994)。原先研發用以篩選遺傳性基因病症(Lynch氏症)之相同參考文獻Bethesda小組(Umar等人，2004)目前應用於測試CRC及EC之MSI。然而，由CRC基因組中之MSI時常靶向的基因在EC基因組中很少具有DNA複製滑動(slippage)事件(Gurin等人，1999)。

【0102】 微衛星體不穩定性由修復因缺陷性DNA錯配修復(MMR)系統所致的與複製相關之誤差失敗引起。此失敗允許在全部基因組中，但尤其在稱為微衛星體之重複DNA區中保留錯配突變，導致突變負荷增加。已展現至少一些特徵在於MSI-H之腫瘤已改善對某些PD-1藥劑之反應(Le等人，(2015) *N. Engl. J. Med.* 372(26):2509-2520；Westdorp等

人，(2016) *Cancer Immunol. Immunother.* 65(10):1249-1259)。在一些具體例中，癌症之微衛星體不穩定性為高微衛星體不穩定性(例如MSI-H狀態)。在一些具體例中，癌症之微衛星體不穩定狀態為低微衛星體不穩定性(例如MSI-低)。在一些具體例中，癌症之微衛星體不穩定狀態為微衛星體穩定(例如MSS狀態)。在一些具體例中，微衛星體不穩定狀態藉由基於下一代定序(NGS)之分析、基於免疫組織化學(IHC)之分析及/或基於PCR之分析來加以評定。在一些具體例中，微衛星體不穩定性藉由NGS來偵測。在一些具體例中，微衛星體不穩定性藉由IHC來偵測。在一些具體例中，微衛星體不穩定性藉由PCR來偵測。

【0103】 在具體例中，患者患有MSI-L癌症。

【0104】 在具體例中，患者患有MSI-H癌症。在一些具體例中，患者患有MSI-H實體腫瘤。在具體例中，MSI-H癌症為MSI-H子宮內膜癌。在具體例中，MSI-H癌症為實體腫瘤。在具體例中，MSI-H癌症為轉移性腫瘤。在具體例中，MSI-H癌症為子宮內膜癌。在具體例中，MSI-H癌症為非子宮內膜癌。在具體例中，MSI-H癌症為結腸直腸癌。

【0105】 在具體例中，患者患有MSS癌症。在具體例中，MSS癌症為MSS子宮內膜癌。

【0106】 在具體例中，癌症與POLE (DNA聚合酶 ϵ)突變相關聯(亦即，癌症為POLE突變型癌症)。在具體例中，POLE突變為核酸外切酶結構域中之突變。在具體例中，POLE突變為生殖系突變。在具體例中，POLE突變為偶發性突變。在具體例中，MSI癌症亦與POLE突變相關聯。在具體例中，MSS癌症亦與POLE突變相關聯。在具體例中，POLE突變使用定序來加以鑑別。在具體例中，POLE突變型癌症為子宮內膜癌。在

具體例中，POLE突變型癌症為結腸癌。在具體例中，POLE突變型癌症為胰臟癌、卵巢癌或小腸癌。

【0107】在具體例中，癌症與POLD (DNA聚合酶 δ)突變相關聯(亦即，癌症為POLD突變型癌症)。在具體例中，POLD突變為核酸外切酶結構域中之突變。在具體例中，POLD突變為體細胞突變。在具體例中，POLD突變為生殖系突變。在具體例中，POLD突變型癌症使用定序來加以鑑別。在具體例中，POLD突變型癌症為子宮內膜癌。在具體例中，POLD突變型癌症為結腸直腸癌。在具體例中，POLD突變型癌症為腦癌。

【0108】在具體例中，癌症具有缺陷性DNA錯配修復系統(例如為錯配修復缺陷性(MMRd)癌症)。在具體例中，癌症在DNA錯配修復基因中具有缺陷。在一些具體例中，患者患有錯配修復缺陷癌症。

【0109】在具體例中，MMRd癌症為結腸直腸癌。

【0110】在具體例中，癌症為超突變性癌症。

【0111】在具體例中，癌症具有同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)或特徵在於同源重組修復(HRR)基因突變或缺失。

【0112】在具體例中，癌症(例如MMRd癌症)之特徵在於高腫瘤突變負荷(亦即，癌症為高TMB癌症)。在一些具體例中，癌症與高TMB及MSI-H相關聯。在一些具體例中，癌症與高TMB及MSI-L或MSS相關聯。在一些具體例中，癌症為與高TMB相關聯之子宮內膜癌。在一些相關具體例中，子宮內膜癌與高TMB及MSI-H相關聯。在一些相關具體例中，子宮內膜癌與高TMB及MSI-L或MSS相關聯。在具體例中，高TMB癌症為結腸直腸癌。在具體例中，高TMB癌症為肺癌(例如小細胞肺癌

(SCLC)或非小細胞肺癌(NSCLC)，諸如鱗狀NSCLC或非鱗狀NSCLC)。
在具體例中，高TMB癌症為黑色素瘤。在具體例中，高TMB癌症為尿道上皮癌。

【0113】 在具體例中，患者患有腫瘤浸潤性淋巴細胞(TIL)表現升高之癌症，亦即，患者患有高TIL癌症。在具體例中，高TIL癌症為乳癌(例如三陰性乳癌(TNBC)或HER2陽性乳癌)。在具體例中，高TIL癌症為轉移癌(例如轉移性乳癌)。

【0114】 待由本揭示案之方法治療之癌症的非限制性實例可包括黑色素瘤(例如轉移性惡性黑色素瘤)、腎癌(例如透明細胞癌)、前列腺癌(例如激素不反應性前列腺癌)、胰腺癌、乳癌、結腸癌、肺癌(例如非小細胞肺癌)、食道癌、頭頸部癌、鱗狀細胞癌、肝癌、卵巢癌、子宮頸癌、甲狀腺癌、神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、白血病、淋巴瘤、間皮瘤、肉瘤及其他贅生性惡性病。另外，本發明包括可使用本發明之方法抑制生長之不反應性或復發性惡性病。在一些具體例中，待由本揭示案之方法治療的癌症包括例如癌瘤、鱗狀癌(例如子宮頸管、眼瞼、結膜、陰道、肺、口腔、皮膚、膀胱、頭頸部、舌、喉及食道)及腺癌(例如前列腺、小腸、子宮內膜、子宮頸管、大腸、肺、胰腺、食道、直腸、子宮、胃、乳腺及卵巢)。在一些具體例中，待由本揭示案之方法治療的癌症進一步包括肉瘤(例如肌源性肉瘤)、白血病、神經瘤、黑色素瘤及淋巴瘤。在一些具體例中，癌症為黑色素瘤、腎細胞癌、肺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、膽囊癌、喉癌、肝癌、甲狀腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰臟癌或梅克爾細胞癌(參見例如Bhatia等人，*Curr. Oncol. Rep.*, 13(6): 488-497 (2011))。

【0115】在具體例中，癌症為急性骨髓性白血病(「AML」)、急性淋巴母細胞性白血病(「ALL」)、腺癌、肺腺癌、腎上腺皮質癌、肛門癌(例如肛門鱗狀細胞癌)、闌尾癌、B細胞源性白血病、B細胞源性淋巴瘤、膀胱癌、腦癌、乳癌(例如三陰性乳癌(TNBC)或非三陰性乳癌)、輸卵管癌、睪丸癌、大腦癌、子宮頸癌(例如子宮頸鱗狀細胞癌)、膽管癌、絨膜癌、慢性骨髓性白血病、CNS腫瘤、結腸腺癌、結腸癌或結腸直腸癌(例如結腸腺癌)、瀰漫型內因性腦橋神經膠質瘤(DIPG)、瀰漫型大B細胞淋巴瘤(「DLBCL」)、胚胎性橫紋肌肉瘤(ERMS)、子宮內膜癌、上皮癌、食道癌(例如食道鱗狀細胞癌)、尤文氏肉瘤、眼癌(例如葡萄膜黑色素瘤)、濾泡性淋巴瘤(「FL」)、膽囊癌、胃癌、胃腸癌、多形性膠質母細胞瘤、神經膠質瘤(例如低級別神經膠質瘤)、頭頸部癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌(SCHNC))、血液癌症、肝細胞癌、霍奇金氏淋巴瘤(HL)/原發性縱隔B細胞淋巴瘤、腎癌(例如腎透明細胞癌、腎乳頭狀癌或腎嫌色細胞癌)、大B細胞淋巴瘤、喉癌、白血病、肝癌、肺癌(例如非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌、肺腺癌或肺鱗狀細胞癌)、淋巴瘤、黑色素瘤、梅克爾細胞癌、間皮瘤、單核球性白血病、多發性骨髓瘤、骨髓瘤、神經母細胞源性CNS腫瘤(例如神經母細胞瘤(NB))、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、非小細胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、卵巢癌瘤、胰臟癌、腹膜癌、嗜鉻細胞瘤、原發性腹膜癌、前列腺癌、復發性或不反應性典型霍奇金氏淋巴瘤(cHL)、腎癌(例如腎細胞癌)、直腸癌(直腸癌瘤)、唾液腺癌(例如唾液腺腫瘤)、肉瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、陰莖鱗狀細胞癌、軟組織肉瘤、食道鱗狀細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌(SCHNC)、肺鱗狀細胞癌、胃癌、T細胞源性白血病、T細胞源性淋巴

瘤、睪丸腫瘤、胸腺癌、胸腺瘤、甲狀腺癌(甲狀腺癌瘤)、葡萄膜黑色素瘤、尿道上皮細胞癌、子宮癌(例如子宮內膜癌或子宮肉瘤，諸如子宮癌肉瘤)、陰道癌(例如陰道鱗狀細胞癌)、外陰癌(例如外陰鱗狀細胞癌)或威爾姆氏腫瘤。

【0116】 在具體例中，癌症為腺癌、子宮內膜癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、輸卵管癌、睪丸癌、原發性腹膜癌、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、小腸癌、肛門鱗狀細胞癌、陰莖鱗狀細胞癌、子宮頸鱗狀細胞癌、陰道鱗狀細胞癌、外陰鱗狀細胞癌、軟組織肉瘤、黑色素瘤、腎細胞癌、肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、胃癌、膀胱癌、膽囊癌、肝癌、甲狀腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、頭頸部癌、頭頸部鱗狀細胞癌、前列腺癌、胰臟癌、間皮瘤、梅克爾細胞癌、肉瘤、神經膠母細胞瘤、血液癌症、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤/原發性縱隔B細胞淋巴瘤、慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、神經母細胞瘤、CNS腫瘤、瀰漫型內因性腦橋神經膠質瘤(DIPG)、尤文氏肉瘤、胚胎性橫紋肌肉瘤、骨肉瘤或威爾姆氏腫瘤。在具體例中，癌症為MSS或MSI-L，特徵在於微衛星體不穩定性，為MSI-H，具有高TMB，具有高TMB且為MSS或MSI-L，具有高TMB且為MSI-H，具有缺陷性DNA錯配修復系統，在DNA錯配修復基因中具有缺陷，為超突變性癌症，為HRD或HRR癌症，包含聚合酶 δ (POLD)中之突變或包含聚合酶 ϵ (POLE)中之突變。

【0117】 在具體例中，癌症為大B細胞淋巴瘤、胸腺瘤、急性骨髓性白血病、睪丸腫瘤、肺腺癌、非小細胞肺癌、腎透明細胞癌、乳癌、三陰性乳癌(TNBC)、非三陰性乳癌(非TNBC)、胃癌、肺鱗狀細胞癌、間皮

瘤、胰臟癌、子宮頸癌、頭頸部癌、黑色素瘤、肝細胞癌、鼻咽癌、食道癌、結腸腺癌、結腸直腸癌、直腸癌、膽管癌、子宮內膜癌、肉瘤、膀胱癌、甲狀腺癌、腎乳頭狀癌、多形性膠質母細胞瘤、肝癌、子宮癌肉瘤、嗜鉻細胞瘤、低級別神經膠質瘤、腎嫌色細胞、腎上腺皮質癌或葡萄膜黑色素瘤。

【0118】 在其他具體例中，癌症為頭頸部癌、肺癌(例如非小細胞肺癌(NSCLC))、腎癌、膀胱癌、黑色素瘤、梅克爾細胞癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、子宮癌、子宮內膜癌、卵巢癌、輸卵管癌、乳癌、前列腺癌、唾液腺腫瘤、胸腺瘤、腎上腺皮質癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、闌尾癌、尿道上皮細胞癌或鱗狀細胞癌(例如肺鱗狀細胞癌；肛門生殖器區鱗狀細胞癌，包括肛門、陰莖、子宮頸、陰道或外陰之鱗狀細胞癌；或食道鱗狀細胞癌)。

【0119】 在一些具體例中，用於在本揭示案之情形下治療的癌症為黑色素瘤、腎細胞癌、肺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、膽囊癌、喉癌、肝癌、甲狀腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰臟癌或梅克爾細胞癌。

【0120】 在具體例中，癌症為淋巴瘤，諸如霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、重鏈疾病及真性紅血球增多症。

【0121】 在具體例中，癌症為鱗狀細胞癌。在具體例中，癌症為肺鱗狀細胞癌。在具體例中，癌症為食道鱗狀細胞癌。在具體例中，癌症為肛門生殖器區鱗狀細胞癌(例如肛門、陰莖、子宮頸、陰道或外陰之鱗狀細胞癌)。在具體例中，癌症為頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)。

【0122】在具體例中，癌症為膀胱癌、乳癌(例如三陰性乳癌(TNBC))、輸卵管癌、膽管癌、結腸腺癌、子宮內膜癌、食道癌、尤文氏肉瘤、胃癌、腎透明細胞癌、肺癌(例如肺腺癌或肺鱗狀細胞癌)、間皮瘤、卵巢癌、胰臟癌、腹膜癌、前列腺癌、子宮內膜癌或葡萄膜黑色素瘤。在具體例中，癌症為卵巢癌、輸卵管癌或腹膜癌。在具體例中，癌症為乳癌(例如TNBC)。在具體例中，癌症為肺癌(例如非小細胞肺癌)。在具體例中，癌症為前列腺癌。

【0123】在具體例中，癌症為CNS或腦癌，諸如神經母細胞瘤(NB)、神經膠質瘤、瀰漫型內因性腦橋神經膠質瘤(DIPG)、毛細胞型星形細胞瘤、星形細胞瘤、退行性星形細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經管母細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、寡樹突神經膠質瘤、腦膜瘤、前庭神經鞘瘤、腺瘤、轉移性腦腫瘤、腦膜瘤、脊椎腫瘤或神經管母細胞瘤。在具體例中，癌症為CNS腫瘤。

【0124】在其他具體例中，癌症為黑色素瘤、腎細胞癌、肺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、膽囊癌、喉癌、肝癌、甲狀腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰臟癌或梅克爾細胞癌(參見例如Bhatia等人，Curr. Oncol. Rep., 13(6): 488-497 (2011))。

【0125】在一些具體例中，患者或患者群體患有血液癌症。在一些具體例中，患者患有血液癌症，諸如瀰漫型大B細胞淋巴瘤(「DLBCL」)、霍奇金氏淋巴瘤(「HL」)、非霍奇金氏淋巴瘤(「NHL」)、濾泡性淋巴瘤(「FL」)、急性骨髓性白血病(「AML」)、急性淋巴母細胞性白血病(「ALL」)或多發性骨髓瘤(「MM」)。在具體例中，癌症為血源性癌症，諸如急性淋巴母細胞性白血病(「ALL」)、急性

淋巴母細胞性B細胞白血病、急性淋巴母細胞性T細胞白血病、急性骨髓母細胞性白血病(「AML」)、急性淋巴母細胞性白血病(「ALL」)、急性前髓細胞性白血病(「APL」)、急性單核母細胞性白血病、急性紅白血病性白血病、急性巨核母細胞性白血病、急性骨髓單核球性白血病、急性非淋巴細胞性白血病、急性未級別性白血病、慢性骨髓細胞性白血病(「CML」)、慢性淋巴細胞性白血病(「CLL」)、毛細胞白血病及多發性骨髓瘤；急性及慢性白血病，諸如淋巴母細胞性、骨髓性、淋巴細胞性及骨髓細胞性白血病。在具體例中，血液癌症為淋巴瘤(例如霍奇金氏淋巴瘤(例如復發性或不反應性典型霍奇金氏淋巴瘤(cHL)、非霍奇金氏淋巴瘤、彌漫型大B細胞淋巴瘤或前體T-淋巴母細胞性淋巴瘤)、淋巴上皮癌或惡性組織細胞增多病。

【0126】 在一些具體例中，患者或患者群體患有實體腫瘤。在具體例中，癌症為實體腫瘤，諸如纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨原性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴內皮肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、尤文氏腫瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、骨肉瘤、結腸癌、結腸直腸癌、腎癌、胰臟癌、骨癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、胃癌、口腔癌、鼻咽癌、咽喉癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、囊腺癌、髓性癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝癌、膽管癌、絨膜癌、精細胞癌、胚胎性瘤、威爾姆氏腫瘤、子宮頸癌、子宮癌、睪丸癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、皮膚癌、黑色素瘤、神經母細胞瘤(NB)或視網膜母細胞瘤。在一些具體例中，腫瘤為晚期實體腫瘤。在一些具體例中，腫瘤為轉移性實體腫瘤。在一些具體例中，患者患有MSI-H實體腫

瘤。在具體例中，實體腫瘤為MSS實體腫瘤。在具體例中，實體腫瘤為POLE突變型實體腫瘤。在具體例中，實體腫瘤為MSS實體腫瘤。在具體例中，實體腫瘤為POLD突變型實體腫瘤。

【0127】 在一些具體例中，待由本發明之方法治療的患者或患者群體患有或易患癌症，諸如頭頸部癌、肺癌(例如非小細胞肺癌(NSCLC))、腎癌、膀胱癌、黑色素瘤、梅克爾細胞癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、子宮癌、子宮內膜癌、卵巢癌、輸卵管癌、乳癌、前列腺癌、唾液腺腫瘤、胸腺瘤、腎上腺皮質癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、闌尾癌、尿道上皮細胞癌或鱗狀細胞癌(例如肺鱗狀細胞癌；肛門生殖器區鱗狀細胞癌，包括肛門、陰莖、子宮頸、陰道或外陰之鱗狀細胞癌；或食道鱗狀細胞癌)。在一些具體例中，待由本發明之方法治療的患者或患者群體患有或易患肺癌(例如NSCLC)、腎癌、黑色素瘤、子宮頸癌、結腸直腸癌或子宮內膜癌(例如MSS子宮內膜癌或MSI-H子宮內膜癌)。

【0128】 在一些具體例中，待由本發明之方法治療的患者或患者群體患有或易患非小細胞肺癌(NSCLC)、肝細胞癌、腎癌、黑色素瘤、子宮頸癌、結腸直腸癌、肛門生殖器區鱗狀細胞癌(例如肛門、陰莖、子宮頸、陰道或外陰之鱗狀細胞癌)、頭頸部癌、三陰性乳癌、卵巢癌或子宮內膜癌。在一些具體例中，患者患有晚期實體腫瘤，諸如非小細胞肺癌(NSCLC)、肝細胞癌、腎癌、黑色素瘤、子宮頸癌、結腸直腸癌、肛門生殖器區鱗狀細胞癌(例如肛門、陰莖、子宮頸、陰道或外陰之鱗狀細胞癌)、頭頸部癌、三陰性乳癌、卵巢癌或子宮內膜癌。在一些具體例中，患者患有具有微衛星體不穩定性之晚期實體腫瘤。

【0129】 在一些具體例中，癌症為婦科癌症(亦即，女性生殖系統之

癌症，諸如卵巢癌、輸卵管癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、子宮癌或原發性腹膜癌、或乳癌)。在一些具體例中，女性生殖系統之癌症包括但不限於卵巢癌、輸卵管癌、腹膜癌及乳癌。

【0130】 在具體例中，癌症為卵巢癌(例如漿液性或透明細胞卵巢癌)。在具體例中，癌症為輸卵管癌(例如漿液性或透明細胞輸卵管癌)。在具體例中，癌症為原發性腹膜癌(例如漿液性或透明細胞原發性腹膜癌)。

【0131】 在一些具體例中，卵巢癌為上皮癌。上皮癌構成卵巢癌之85%至90%。雖然歷史上認為在卵巢表面上開始，但新證據表明至少一些卵巢癌在輸卵管一部分中之特殊細胞中開始。輸卵管為將女性卵巢連接至其子宮的小導管，其為女性生殖系統之一部分。在正常女性生殖系統中，存在兩個輸卵管，各位於子宮之一側。在輸卵管中開始之癌細胞可能在早期到達卵巢表面。術語『卵巢癌』常用於描述在卵巢中、在輸卵管中及自稱為腹膜之腹腔內壁開始的上皮癌。在一些具體例中，癌症為或包含生殖細胞腫瘤。生殖細胞腫瘤為在卵巢之產生卵子之細胞中發展的一種類型之卵巢癌。在一些具體例中，癌症為或包含基質腫瘤。基質腫瘤在將卵巢固定在一起之結締組織細胞中發展，該組織有時為製造稱為雌激素之女性激素的組織。在一些具體例中，癌症為或包含粒層細胞腫瘤。粒層細胞腫瘤可分泌雌激素，在診斷時導致反常陰道出血。在一些具體例中，婦科癌症與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)、同源重組修復(HRR)基因突變或缺失、及/或BRCA1/2突變相關聯。在一些具體例中，婦科癌症為鉑敏感的。在一些具體例中，婦科癌症已對基於鉑之療法有反應。在一些具體例中，婦科癌症已發展出對基於鉑之療法的抗性。在一些具體例中，

婦科癌症曾經展示出對基於鉑之療法的部分或完全反應(例如，對最後一次基於鉑之療法或對倒數第二次基於鉑療法的部分或完全反應)。在一些具體例中，婦科癌症現在對基於鉑之療法具有抗性。

【0132】 在具體例中，癌症為乳癌。通常乳癌在稱為小葉之產乳腺體的細胞中開始，或在導管中開始。較不常見之乳癌可在基質組織中開始。此等組織包括乳房之脂肪及纖維結締組織。乳癌細胞可隨時間在稱為癌轉移之過程中侵入鄰近組織，諸如手臂下方淋巴結或肺。乳癌之分期、腫瘤之大小及其生長速率均為決定所提供治療之類型的因素。治療選項包括移除腫瘤之手術、包括化學療法及激素療法之藥物治療、放射療法及免疫療法。預後及存活率廣泛變化；視所發生乳癌之類型而定，五年相對存活率在98%至23%範圍內變化。乳癌為全球第二大常見癌症，其中在2012年有大約170萬新病例，且為第五大常見癌症死亡原因，其中大約521,000人死亡。在此等病例中，大約15%為三陰性，其不表現雌激素受體、孕酮受體(PR)或HER2。在一些具體例中，三陰性乳癌(TNBC)表徵為雌激素受體表現陰性(<1%細胞)、孕酮受體表現陰性(<1%細胞)且HER2陰性之乳癌細胞。

【0133】 在具體例中，癌症為ER陽性乳癌、ER陰性乳癌、PR陽性乳癌、PR陰性乳癌、HER2陽性乳癌、HER2陰性乳癌、BRCA1/2陽性乳癌、BRCA1/2陰性癌症或三陰性乳癌(TNBC)。在具體例中，癌症為三陰性乳癌(TNBC)。在一些具體例中，乳癌為轉移性乳癌。在一些具體例中，乳癌為晚期乳癌。在一些具體例中，癌症為II期、III期或IV期乳癌。在一些具體例中，癌症為IV期乳癌。在一些具體例中，乳癌為三陰性乳癌。在具體例中，乳癌為轉移性乳癌。在具體例中，乳癌為MSI-H乳癌。

在具體例中，乳癌為MSS乳癌。在具體例中，乳癌為POLE突變型乳癌。在具體例中，乳癌為POLD突變型乳癌。在具體例中，乳癌為高TMB乳癌。在具體例中，乳癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關聯或特徵在於同源重組修復(HRR)基因突變或缺失。

【0134】 在一些具體例中，待由本揭示案之方法治療的患者或患者群體患有或易患子宮內膜癌(「EC」)。子宮內膜癌為女性生殖道最常見之癌症，每年每100,000人佔10-20人。全球每年子宮內膜癌(EC)新病例之數目估算為約32.5萬。另外，EC為在停經後女性中最常發生之癌症。約53%之子宮內膜癌病例發生在已開發國家中。在2015年，在美國診斷出大約55,000例EC，且目前無批准用於EC之靶向療法。需要改善1L及2L設定下之晚期及復發性EC之存活率的藥劑及方案。在2016年，預測在美國中大約10,170人死於EC。最常見組織學形式為子宮內膜樣腺癌，佔診斷病例約75%-80%。其他組織學形式包括子宮乳頭狀漿液性(少於10%)、透明細胞4%、黏液性1%、鱗狀少於1%及混合約10%。

【0135】 自病原性觀點，EC屬於兩種不同類型，所謂的I型及II型。I型腫瘤為低級別且雌激素相關之子宮內膜樣癌瘤(EEC)，而II型為非子宮內膜樣(NEEC) (主要漿液性及透明細胞) 癌瘤。世界衛生組織最近已更新EC之病理性分類，識別出九種不同EC亞型，但EEC及漿液性癌(SC)佔絕大部分病例。EEC為雌激素相關癌瘤，其在停經過渡期患者中發生，且在此之前為前驅病灶(子宮內膜增殖/子宮內膜樣上皮內贅瘤形成)。在顯微鏡下，低級別EEC (EEC 1-2)含有管狀腺體，在某種程度上類似於增殖性子宮內膜，其中結構複雜且具有腺體融合及篩狀圖案。高級別EEC展示出實心生長圖案。相比之下，SC在不存在高雌激素症之停經後患者中發

生。在顯微鏡下，SC展示出較厚、纖維化或水腫之乳頭，伴隨腫瘤細胞顯著分層、細胞出芽及具有大嗜伊紅血球性細胞質之退行性細胞。絕大部分EEC為低級別腫瘤(1級及2級)，且當其侷限於子宮時預後良好。3級EEC (EEC3)為侵襲性腫瘤，其中淋巴結癌轉移頻率增加。SC極具侵襲性，與雌激素刺激無關，主要出現在老年女性中。EEC 3及SC被視為高級別腫瘤。SC及EEC3已使用來自1988年至2001年之監測、流行病學與最終結果(surveillance, epidemiology and End Results；SEER)計劃資料來加以比較。其分別佔EC之10%及15%，但分別佔癌症死亡之39%及27%。子宮內膜癌亦可分為四個分子子組：(1)超級突變性/POLE突變型；(2)超突變性MSI+ (例如MSI-H或MSI-L)；(3)複製數較低/微衛星體穩定(MSS)；及(4)複製數較高/漿液樣。大約28%之病例為MSI-高。(Murali, *Lancet Oncol.* (2014)。在一些具體例中，患者具有2L子宮內膜癌之錯配修復缺陷子組。在具體例中，子宮內膜癌為轉移性子宮內膜癌。在具體例中，患者患有MSS子宮內膜癌。在具體例中，患者患有MSI-H子宮內膜癌。在具體例中，子宮內膜癌為MSI-L子宮內膜癌。在具體例中，子宮內膜癌為MSS子宮內膜癌。在具體例中，子宮內膜癌為POLE突變型子宮內膜癌(例如包含POLE突變之MSI-H子宮內膜癌)。在具體例中，子宮內膜癌為POLD突變型子宮內膜癌(例如包含POLD突變之MSI-H子宮內膜癌)。在具體例中，子宮內膜癌為高TMB子宮內膜癌。在具體例中，子宮內膜癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關聯或特徵在於同源重組修復(HRR)基因突變或缺失。

【0136】 在具體例中，癌症為性腺腫瘤。

【0137】 在具體例中，癌症為非子宮內膜癌(例如非子宮內膜實體腫

瘤)。在具體例中，非子宮內膜癌為晚期癌症。在具體例中，非子宮內膜癌為轉移癌。在具體例中，非子宮內膜癌為MSI-H癌症。在具體例中，非子宮內膜癌為MSI-L子宮內膜癌。在具體例中，非子宮內膜癌為MSS癌症。在具體例中，非子宮內膜癌為POLE突變型癌症(例如包含POLE突變之MSI-H非子宮內膜癌)。在具體例中，非子宮內膜癌為POLD突變型癌症(例如包含POLD突變之MSI-H非子宮內膜癌)。在具體例中，非子宮內膜癌為實體腫瘤(例如MSS實體腫瘤、MSI-H實體腫瘤、POLD突變型實體腫瘤或POLE突變型實體腫瘤)。在具體例中，非子宮內膜癌為高TMB癌症。在具體例中，非子宮內膜癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關聯或特徵在於同源重組修復(HRR)基因突變或缺失。

【0138】 在具體例中，癌症為肺癌。在具體例中，肺癌為肺鱗狀細胞癌。在具體例中，肺癌為小細胞肺癌(SCLC)。在具體例中，肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)，諸如鱗狀NSCLC。在具體例中，肺癌為ALK易位型肺癌(例如ALK易位型NSCLC)。在具體例中，癌症為鑑別有ALK易位之NSCLC。在具體例中，肺癌為EGFR突變型肺癌(例如EGFR突變型NSCLC)。在具體例中，癌症為鑑別有EGFR突變之NSCLC。

【0139】 在具體例中，癌症為結腸直腸(CRC)癌(例如實體腫瘤)。在具體例中，結腸直腸癌為晚期結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌為轉移性結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌為MSI-H結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌為MSS結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌為POLE突變型結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌為POLD突變型結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌為高TMB結腸直腸癌。

【0140】 在具體例中，癌症為黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤為

晚期黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤為轉移性黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤為MSI-H黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤為MSS黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤為POLE突變型黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤為POLD突變型黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤為高TMB黑色素瘤。

【0141】 在具體例中，癌症為復發性癌症(例如復發性婦科癌症，諸如復發性上皮卵巢癌、復發性輸卵管癌、復發性原發性腹膜癌或復發性子宮內膜癌)。

婦科癌症

【0142】 在一些具體例中，本揭示案之方法可用於治療婦科癌症，諸如卵巢癌、輸卵管癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、子宮癌或原發性腹膜癌。在一些具體例中，卵巢癌為上皮癌。上皮癌構成卵巢癌之85%至90%。雖然歷史上認為在卵巢表面上開始，但新證據表明至少一些卵巢癌在輸卵管一部分中之特殊細胞中開始。輸卵管為將女性卵巢連接至其子宮的小導管，其為女性生殖系統之一部分。在正常女性生殖系統中，存在兩個輸卵管，各位於子宮之一側。在輸卵管中開始之癌細胞可能在早期到達卵巢表面。術語『卵巢癌』常用於描述在卵巢中、在輸卵管中及自稱為腹膜之腹腔內壁開始的上皮癌。在一些具體例中，癌症為或包含生殖細胞腫瘤。生殖細胞腫瘤為在卵巢之產生卵子之細胞中發展的一種類型之卵巢癌。在一些具體例中，癌症為或包含基質腫瘤。基質腫瘤在將卵巢固定在一起之結締組織細胞中發展，該組織有時為製造稱為雌激素之女性激素的組織。在一些具體例中，癌症為或包含粒層細胞腫瘤。粒層細胞腫瘤可分泌雌激素，在診斷時導致反常陰道出血。

【0143】 在一些具體例中，婦科癌症(例如，卵巢癌)為轉移性。在

一些具體例中，婦科癌症(例如，卵巢癌)為晚期婦科癌症(例如，卵巢癌)。在一些具體例中，癌症為II期、III期或IV期婦科癌症(例如，卵巢癌)。

【0144】 2012年於美國女性中上皮卵巢癌的預期發生率大約為22,280例(15,500例死亡)及於2012年在歐洲估計為65,538例患者(42,704例死亡。)在診斷時，大部分女性呈現患有晚期疾病，其為高死亡率的原因。晚期卵巢癌的標準療法通常由手術減積及化學療法方案組成。起始的化學療法由紫杉烷或鉑化學療法、或其組合組成。雖然患者已經報告一開始對第一線療法有反應，但許多該等一開始有反應的患者最終於1至3年內復發。於復發後，患者對隨後化學療法的反應中等或不良。另外，對鉑藥劑的不耐性係一項臨床顧慮，因累積毒性之風險於持續治療過程中增加。儘管一開始高的反應率，但由於高的復發率，因而存在顯著未被滿足的需求。藉由加入第三種細胞毒性藥物(癌康定、吉西他濱、或多柔比星脂質體(doxil))來改良標準雙藥物化學療法(卡鉑及太平洋紫杉醇)的嘗試已失敗(du Bois等人，2006及Pfisterer等人，2006)。

乳癌

【0145】 在一些具體例中，本揭示案之方法可用來治療乳癌。通常乳癌在稱為小葉之產乳腺體的細胞中開始，或在導管中開始。較不常見之乳癌可在基質組織中開始。此等組織包括乳房之脂肪及纖維結締組織。乳癌細胞可隨時間在稱為癌轉移之過程中侵入鄰近組織，諸如手臂下方淋巴結或肺。乳癌之分期、腫瘤之大小及其生長速率均為決定所提供治療之類型的因素。治療選項包括移除腫瘤之手術、包括化學療法及激素療法之藥物治療、放射療法及免疫療法。預後及存活率廣泛變化；視所發生乳癌之

類型而定，五年相對存活率在98%至23%範圍內變化。乳癌為全球第二大常見癌症，其中在2012年有大約170萬新病例，且為第五大常見癌症死亡原因，其中大約521,000人死亡。在此等病例中，大約15%為三陰性，其不表現雌激素受體、孕酮受體(PR)或HER2。在一些具體例中，三陰性乳癌(TNBC)表徵為雌激素受體表現陰性(<1%細胞)、孕酮受體表現陰性(<1%細胞)且HER2陰性之乳癌細胞。

【0146】 在一些具體例中，乳癌為轉移性乳癌。在一些具體例中，乳癌為晚期乳癌。在一些具體例中，癌症為II期、III期或IV期乳癌。在一些具體例中，癌症為IV期乳癌。在一些具體例中，乳癌為三陰性乳癌。

復發性癌症

【0147】 在一些具體例中，患者患有先前經化學療法治療的復發性癌症。在一些具體例中，化學治療劑係鉑藥劑。在一些此類具體例中，鉑藥劑係選自順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、奈達鉑、四硝酸三鉑、菲鉑、吡鉑或賽特鉑。

【0148】 在一些具體例中，癌症之特徵為「鉑抗性」。在一些具體例中，鉑抗性癌症係於完成基於鉑之化學療法方案後於3年內(例如，於30個月內、於24個月內、於18個月內、於12個月內、於6個月內)已有進展之癌症。在一些具體例中，鉑抗性癌症係當患者正在接受基於鉑之化學療法的同時已發生進展之癌症(即患者係「鉑不反應性」)。在一些具體例中，癌症之特徵係「鉑不反應性」。

【0149】 在一些具體例中，先前已用基於鉑之化學療法治療之患有復發性癌症之患者已經歷持續至少6個月(例如，至少6個月、8個月、10個月、12個月、14個月、16個月、18個月、24個月)之對基於鉑之療法的反

應。在一些具體例中，患者已經歷持續至少6個月之對第一線基於鉑之療法的反應，但目前被視為鉑抗性。在一些具體例中，患有復發性癌症之患者已用1、2、3、4、或5種路線之先前化學療法治療。在一些具體例中，患者患有復發性高級別漿液性卵巢、輸卵管、或原發性腹膜癌且先前已用針對晚期/轉移性疾病之化學療法治療且已經歷持續至少6個月之對第一線基於鉑之療法的反應但目前被視為鉑抗性。

【0150】 在一些具體例中，罹癌患者已接受輔助療法。在一些具體例中，輔助療法係於初步治療後給予以降低癌症復發之風險的額外癌症治療。輔助療法可包括化學療法、輻射療法、激素療法、標靶療法或生物療法。在一些具體例中，針對在自輔助化學療法完成起的1個月時或1個月內晚期/轉移性疾病已復發/進展，罹癌患者已用至少一個先前方案治療。在一些具體例中，患有復發性癌症之患者已用1、2、3、4、或5種路線之先前化學療法治療。在一些具體例中，針對在自輔助化學療法完成起的1個月時或1個月內晚期/轉移性疾病已復發/進展，罹患三陰性乳癌(TNBC)之患者已用至少一個先前方案治療。

【0151】 在一些具體例中，患者的疾病在最後(最近)路線之基於鉑之療法的六個月內發生進展且可稱為「鉑抗性」。在一些具體例中，患者的疾病在最後(最近)路線之基於鉑之療法的30天內發生進展且可稱為「鉑不反應性」。在一些此類具體例中，患者經歷持續至少六個月之對第一線基於鉑之療法的反應。

BRCA

【0152】 在一些具體例中，癌症之特徵在於DNA修復中的缺陷諸如BRCA突變。BRCA 1及2最初經鑑別為當有缺陷時與某些惡性病之增加發

生率相關聯的抑瘤基因。在一些具體例中，癌症具有生殖系BRCA突變、偶發性BRCA突變及BRCA啟動子超甲基化中之一或多者。在一些具體例中，癌症具有生殖系BRCA突變、偶發性BRCA突變及BRCA啟動子超甲基化中之二或多者的組合。於大多數罹患遺傳性乳癌或卵巢癌之患者中發現BRCA-1及BRCA-2基因之生殖系突變。於若干偶發性癌症之相當大部分中發生BRCA-1或BRCA-2基因藉由其他機制之失活，包括體細胞BRCA-1/2突變及/或藉由啟動子超甲基化之基因靜默。特定而言，就卵巢癌而言，於所有上皮卵巢癌(EOC)之10%-15%中發生體細胞BRCA-1或BRCA-2突變，且於偶發性卵巢癌之相當大部分中觀察到BRCA-1的強烈降低表現。

【0153】 BRCA於DNA修復(包括同源重組)中扮演關鍵角色。據估計超過一半的高級別漿液性卵巢癌患有DNA修復之缺陷。具有BRCA缺陷之腫瘤細胞可提供利用抑制DNA修復路徑之藥劑並利用癌症治療之合成致死機制治療干預的機會。

【0154】 在一些具體例中，待藉由本揭示案之方法治療之個體的特徵在於「陽性BRCA狀態」、「BRCA+」或「BRCA-突變」。在一些具體例中，具有「陽性BRCA狀態」之患者係指經測得其樣本具有BRCA1及/或BRCA2之降低表現的患者。

【0155】 在一些具體例中，待藉由本揭示案之方法治療之個體的特徵在於「陰性BRCA狀態」、「BRCA-」或「BRCA-野生型」。在一些具體例中，陰性BRCA狀態係指經測得其樣本具有野生型BRCA1及/或BRCA2序列(例如，BRCA^{w^t})的患者。

同源重組缺陷

【0156】 在一些態樣且在一些具體例中，可於待藉由本揭示案之方法治療之個體或個體之癌症中評定同源重組缺陷(HRD)之狀態。在一些具體例中，可使用以下的染色體標幟物來評估HRD：LOH(異質型喪失)、LST(大型狀態過渡)、及TAI(端粒等位基因失衡)。

【0157】 同源重組係DNA修復之基本路徑，尤其於修復雙股DNA斷裂之情形中。同源重組中之缺陷可導致利用其他DNA修復路徑，諸如非同源末端連接(NHEJ)。然而，與DNA修復中之同源重組相比，NHEJ更易出錯，從而導致更大數目的突變及因此增加染色體不穩定性及腫瘤轉變之風險。

【0158】 在揭示案之一些具體例中，患者可為HRD陰性。如熟悉技藝人士所當明瞭，具有HRD陰性狀態之個體係指根據來自個體之生物樣本之分析不具有同源重組缺陷之個體。在揭示案之一些具體例中，患者可為HRD陽性。如熟悉技藝人士所當明瞭，具有HRD陽性狀態之個體係指根據來自個體之生物樣本之分析具有缺陷同源重組之個體。

PD-L1陰性癌症

【0159】 在本揭示案之一些態樣且在一些具體例中，癌症為PD-L1陰性。如熟悉技藝人士所當明瞭，患有PD-L1陰性癌症之個體意指PD-L1之表現在個體之癌細胞中降低或不存在。PD-L1表現可藉由熟悉技藝人士已知之任何方法測量。舉例而言，PD-L1表現可藉由免疫組織化學(IHC)使用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent, Carpinteria, CA, USA)來測量。在一些具體例中，若藉由IHC與免疫細胞相比的癌細胞表現為1%或以下，則癌症為PD-L1陰性。

聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)之作用

【0160】聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)係裂解NAD⁺、釋放菸鹼醯胺、及繼而添加ADP-核糖單元以形成ADP-核糖聚合物的一族酵素。因此，PARP酵素之活化可導致細胞NAD⁺水平之耗乏(例如，PARP作為NAD⁺消耗物)並通過下游標靶之ADP核糖基化介導細胞信號傳導。PARP-1係藉由結合至DNA雙股或單股斷裂活化之鋅指DNA結合酵素。已知抗烷基化劑可消耗腫瘤細胞之NAD⁺含量，且PARP之發現解說此現象。(Parp抑制劑及癌症療法(Parp Inhibitors and Cancer Therapy). Curtin N. 於聚ADP核糖基化(*Poly ADP Ribosylation*). 編輯Alexander Burke, Lands Bioscience and Springer Bioscience, 2006: 218-233)。抗烷基化劑誘導DNA股斷裂，其活化作為DNA修復路徑之部分的PARP-1。核蛋白藉由PARP-1之聚ADP-核糖基化將DNA損壞轉變為細胞內信號，其可活化DNA修復(例如，藉由鹼基切除式修復(BER)路徑)；或在過於廣泛且無法被有效修復之DNA損壞的存在下觸發細胞死亡。

【0161】PARP-2包含催化結構域且能夠催化聚(ADP-核糖基)化反應。PARP-2展現與PARP-1相似的自身修飾性質。蛋白質定位於活體中之核中，且可說明於經烷基化劑或過氧化氫治療之PARP-1缺陷細胞中觀察到的殘留聚(ADP-核糖)合成。一些抑制PARP之藥劑(例如，主要針對抑制PARP-1之藥劑)亦可抑制PARP-2(例如，尼拉帕尼)。

【0162】PARP酵素於DNA損壞反應中之作用(例如，修復DNA對基因毒性應激之反應)導致令人注目地顯示PARP抑制劑可係有用的抗癌劑。PARP抑制劑對於治療由同源重組DNA修復路徑中之生殖系或偶發性缺陷所造成之癌症(諸如BRCA-1及/或BRCA-2缺陷癌症)可尤其有效。

【0163】臨床前活體外及活體內實驗顯示PARP抑制劑對於具有

BRCA-1及/或BRCA-2之同型接合失活(已知其於同源重組(HR) DNA修復路徑中重要)之腫瘤係選擇性地細胞毒性。使用PARP抑制劑作為於BRCA-1及/或BRCA-2中具有缺陷之癌症中之單一藥劑的生物基礎係PARP-1及PARP-2對於受損DNA之鹼基切除式修復(BER)的需求。一旦形成單股DNA斷裂，PARP-1及PARP-2即結合於病灶位點，變活化，並催化ADP-核糖之長聚合物(PAR鏈)加成於與染色質相關聯的若干蛋白質(包括組織蛋白、PARP本身、及各種DNA修復蛋白質)上。此導致染色質鬆弛及快速補充接近並修復DNA斷裂之DNA修復因子。每日至多10,000個DNA缺陷之正常細胞修復及單股斷裂係最常見形式的DNA損壞。於BER路徑中具有缺陷之細胞進入具有未修復單股斷裂的S期。當複製機制通過斷裂時，先前存在的單股斷裂轉變為雙股斷裂。於S期中存在的雙股斷裂經無錯HR路徑優先修復。具有HR所需基因(諸如BRCA-1及/或BRCA-2)之失活的細胞於S期中累積停滯複製叉且可使用易錯非同源末端連接(NHEJ)以修復受損DNA。據認為無法完成S期(由於停滯複製叉)及藉由NHEJ的易錯修復二者促成細胞死亡。

【0164】 不希望受限於理論，假定利用PARP抑制劑治療可選擇性地殺死於DNA修復路徑中具有缺陷(例如，BRCA-1及/或BRCA-2之失活)之一子集的癌細胞。舉例而言，於具有生殖系BRCA突變之患者中產生之腫瘤具有缺陷性同源重組DNA修復路徑且為維護基因組完整性將漸增地取決於BER(一種由PARP抑制劑阻斷之路徑)。此利用PARP抑制劑於具有預先存在缺陷之腫瘤中以互補DNA修復路徑阻斷一個DNA修復路徑來誘導死亡的概念稱為加成性致死。

【0165】 PARP抑制劑之治療潛力藉由觀察到PARP抑制劑不僅於

HR缺陷性腫瘤中具有單藥療法活性，而且在與諸如順鉑、卡鉑、烷基化及甲基化劑、放射療法、及拓撲異構酶I抑制劑之其他藥劑組合的臨床前模型中有效而進一步地擴大。相對於單獨的PARP抑制足以於HR缺陷性癌症中造成細胞死亡(歸因於內源性DNA損壞)之單藥療法的基本原理，需要PARP來修復藉由標準細胞毒性化學療法所誘導的DNA損壞。在一些情況中，不知曉PARP的特定作用，但已知需要PARP來自DNA釋放經陷滯的拓撲異構酶I/抗癌妥複合物。替莫唑胺(temozolomide)誘導的DNA損壞藉由BER路徑修復，其需要PARP來補充修復蛋白質。增進或增效癌症療法而不顯著增加毒性之組合療法將對癌症患者(包括卵巢癌患者)提供實質益處。

PARP抑制劑

【0166】不希望受限於理論，利用PARP抑制劑(例如，PARP-1/2抑制劑)之治療可藉由利用於DNA修復中之缺陷而選擇性地殺死一子集的癌細胞類型。人類癌症呈現基因組不穩定性及歸因於DNA修復中之基本缺陷的增加突變率。此等缺陷使得癌細胞更依賴於剩餘的DNA修復路徑且預期靶向此等路徑對腫瘤細胞之存活較對正常細胞具有更大影響。

【0167】在一些具體例中，PARP抑制劑為ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、弗左帕尼 (SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、單株抗體B3-LysPE40結合物、MP 124、尼拉帕尼 (ZEJULA) (MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奧拉帕尼 (AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、如卡帕瑞 (RUBRACA) (AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、斯

密帕尼、塔拉佐帕瑞(BMN-673)、維利帕尼 (ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-硫嘧啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇，包括其任何鹽或衍生物。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑係小分子。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑為抗體藥劑。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑為藥劑之組合。在一些特定具體例中，PARP抑制劑為尼拉帕尼、奧拉帕尼、如卡帕瑞、塔拉佐帕瑞、維利帕尼、或其任何組合。在一些具體例中，PARP抑制劑可製備為醫藥學上可接受之鹽。熟悉本技藝者應瞭解，此類鹽形式可以溶劑化或水合之多晶型形式存在。

【0168】亦已藉由自腫瘤異種移植研究測量腫瘤勻漿中之PARP活性來展現標靶結合。已展示尼拉帕尼可誘導細胞週期停止，尤其係細胞週期之G2/M期中之停止。因此，在一些具體例中，本發明提供一種誘導腫瘤細胞之細胞週期停止的方法，該方法包括向有需要的患者投與尼拉帕尼。在一些具體例中，本發明提供一種誘導腫瘤細胞之細胞週期之G2/M期停止的方法，該方法包括向有需要的患者投與尼拉帕尼。在一些具體例中，本發明提供一種誘導BRCA-1及/或BRCA-2缺陷細胞之細胞週期之G2/M期停止的方法，該方法包括向有需要的患者投與尼拉帕尼。

【0169】在診斷出卵巢癌時，大多數女性呈現晚期疾病，其為高死亡率的原因。若疾病係可能切除的，則患有2、3或4期疾病之患者將經歷腫瘤切除手術，且可能經歷4-8個週期的後續化學療法。起始的化學療法可由IV化學療法或IV及腹膜內(IP)化學療法之組合所組成。IV化學療法通常由紫杉烷(太平洋紫杉醇或歐洲紫杉醇)及鉑(順鉑或卡鉑)組成。大約75%之患者對第一線療法有反應且被視為鉑敏感性，標準地定義為於治療後最少6個月的持續時間沒有復發或疾病進展。然而，高達70%之患者最

終於1至3年內復發。藉由加入第三種細胞毒性藥物來改良標準基於鉑之雙藥化學療法的嘗試已無法影響無進展存活期或整體存活期並導致毒性作用的增加(du Bois等人，2006及Pfisterer, 2006等人)。即使係於一開始高的反應率之後，由於高復發率而仍有高度未被滿足的需求。

尼拉帕尼

【0170】 尼拉帕尼，(3S)-3-[4-{7-(胺基羰基)-2H-吡啶-2-基}苯基]哌啶，為可供口服使用之強效聚(腺苷二磷酸鹽[ADP]-核糖)聚合酶(PARP)-1及PARP-2抑制劑。參見WO 2008/084261 (2008年7月17日公開)及WO 2009/087381 (2009年7月16日公開)，該等專利中之每一者的全部內容均以引用之方式併入本文中。尼拉帕尼可根據WO 2008/084261之流程1進行製備。如本文所用，術語「尼拉帕尼」意指以下中之任一者：游離鹼化合物((3S)-3-[4-{7-(胺基羰基)-2H-吡啶-2-基}苯基]哌啶)；(3S)-3-[4-{7-(胺基羰基)-2H-吡啶-2-基}苯基]哌啶之鹽形式，包括醫藥學上可接受之鹽(例如(3S)-3-[4-{7-(胺基羰基)-2H-吡啶-2-基}苯基]哌啶甲苯磺酸鹽)；或其溶劑化或水合形式(例如(3S)-3-[4-{7-(胺基羰基)-2H-吡啶-2-基}苯基]哌啶甲苯磺酸鹽單水合物)。在一些具體例中，此類形式可個別地稱為「尼拉帕尼游離鹼」、「尼拉帕尼甲苯磺酸鹽」及「尼拉帕尼甲苯磺酸鹽單水合物」。除非另外說明，否則術語「尼拉帕尼」包括化合物(3S)-3-[4-{7-(胺基羰基)-2H-吡啶-2-基}苯基]哌啶之所有形式。

【0171】 在一些具體例中，尼拉帕尼可製備為醫藥學上可接受之鹽。熟悉本技藝者應瞭解，此類鹽形式可以溶劑化或水合之多晶型形式存在。在一些具體例中，尼拉帕尼以水合物之形式進行製備。

【0172】 在某些具體例中，尼拉帕尼以甲苯磺酸鹽之形式進行製

備。在一些具體例中，尼拉帕尼以甲苯磺酸鹽單水合物之形式進行製備。

【0173】 尼拉帕尼之結晶甲苯磺酸鹽單水合物鹽經發展為用於在同源重組(HR)去氧核糖核酸(DNA)修復路徑中具有缺陷之腫瘤的單藥療法藥劑及作為與細胞毒性劑及放射療法組合的增感劑。

【0174】 尼拉帕尼為強效且具選擇性之PARP-1及PARP-2抑制劑，其在控制50%時之抑制濃度(IC₅₀)分別= 3.8及2.1 nM，且選擇性優於其他PARP家族成員至少100倍。尼拉帕尼在各種細胞株中抑制因藉由添加過氧化氫引起之DNA損傷而刺激的PARP活性，其IC₅₀及在控制90%時之抑制濃度(IC₉₀)分別為約4及50 nM。

【0175】 尼拉帕尼對已針對BRCA-1或BRCA-2靜默或帶有相較於其野生型相對物之BRCA-1或BRCA-2突變之癌細胞株展現選擇性抗增殖活性。尼拉帕尼對BRCA缺陷細胞之抗增殖活性係細胞週期於G2/M中停止繼而細胞凋亡的結果。尼拉帕尼亦對選定的尤文氏肉瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、非小細胞肺癌(NSCLC)、及小細胞肺癌(SCLC)細胞株，以及對帶有ATM基因之同型接合失活的腫瘤細胞株具選擇性的細胞毒性。尼拉帕尼於正常人類細胞上展現弱活性。活體內研究對BRCA-1突變型乳癌(MDA-MB-436)、BRCA-2突變型胰臟癌(CAPAN-1)、ATM突變型外膜細胞淋巴瘤(GRANTA-519)、漿液性卵巢癌(OVCAR3)、結腸直腸癌(HT29及DLD-1)、患者衍生之尤文氏肉瘤、及小鼠中之TNBC異種移植模型展現強的抗腫瘤活性。

計劃性死亡1 (PD-1)

【0176】 計劃性死亡1 (PD-1) (亦稱為計劃性細胞死亡1)(由基因Pdc1編碼)為最初藉由經歷細胞凋亡之小鼠T細胞株之消滅雜交鑑別的具

有268個胺基酸之I型跨膜蛋白(Ishida等人, *Embo J.*, 11: 3887-95 (1992))。在健康狀況下在活化T細胞之細胞表面上表現的PD-1之正常功能為下調不必要或過度免疫反應, 包括自體免疫反應。

【0177】 PD-1為T細胞調節因子之CD28/CTLA-4家族的成員且在活化T細胞、B細胞及骨髓譜系細胞上表現(Greenwald等人, *Annu. Rev. Immunol.*, 23: 515-548 (2005); 及Sharpe等人, *Nat. Immunol.*, 8: 239-245 (2007))。PD-1為CD28受體家族之抑制成員, 該受體家族亦包括CD28、CTLA-4、ICOS及BTLA。PD-1在活化B細胞、T細胞及骨髓細胞上表現(Agata等人, 見上文; Okazaki等人 (2002) *Curr. Opin. Immunol.* 14:391779-82; Bennett等人 (2003) *J. Immunol.* 170:711-8)。

【0178】 已鑑別PD-1之兩種配位體, 亦即PD配位體1 (PD-L1)及PD配位體2 (PD-L2), 其均屬於B7蛋白質超家族(Greenwald等人, 見上文)。已顯示PD-1在接合其配位體(PD-L1及/或PD-L2)後負面調節抗原受體信號傳導。

【0179】 PD-L1在多種細胞類型中表現, 包括肺、心臟、胸腺、脾臟及腎臟之細胞(參見例如Freeman等人, *J. Exp. Med.*, 192(7): 1027-1034 (2000); 及Yamazaki等人, *J. Immunol.*, 169(10): 5538-5545 (2002))。在響應於脂多醣(LPS)及GM-CSF處理之巨噬細胞及樹突狀細胞(DC)上, 以及在經由T細胞及B細胞受體信號傳導後之T細胞及B細胞上, PD-L1表現上調。PD-L1亦在多種鼠類腫瘤細胞株中表現(參見例如Iwai等人, *Proc. Nat.l Acad. Sci. USA*, 99(9): 12293-12297 (2002); 及Blank等人, *Cancer Res.*, 64(3): 1140-1145 (2004))。相比之下, PD-L2展現較受限之表現模式且主要由抗原呈現細胞(例如樹突狀細胞及巨噬細胞)及一些

腫瘤細胞株表現(參見例如Latchman等人, *Nat. Immunol.*, 2(3): 261-238 (2001))。無論在腫瘤細胞、基質或腫瘤微環境內之其他細胞上, 腫瘤中之高PD-L1表現與不良臨床預後相關, 可能是藉由在腫瘤中抑制效應T細胞及上調調節T細胞(Treg)所致。

【0180】 PD-1及家族成員係包含負責配位體結合之Ig可變型(V型)結構域及負責信號傳導分子之結合之細胞質尾部的I型跨膜糖蛋白。PD-1之細胞質尾部包含2個基於酪胺酸的信號傳導基元, 即基於酪胺酸的免疫受體抑制基元(ITIM)及基於酪胺酸的免疫受體開關基元(ITSM)。PD-1負調節T細胞活化, 且此抑制功能與細胞質結構域中之ITSM有關(參見例如Greenwald等人, 見上文; 及Parry等人, *Mol. Cell. Biol.*, 25: 9543-9553 (2005))。於T細胞刺激後, PD-1向其細胞質尾部內之ITSM基元補充酪胺酸磷酸酶SHP-1及SHP-2, 從而導致參與CD3 T細胞信號傳導級聯之效應分子(諸如CD3 ζ 、PKC θ 及ZAP70)的去磷酸化。PD-1下調T細胞反應的機制與CTLA-4相似, 但不同。PD-1經顯示在包括周邊CD4⁺及CD8⁺ T細胞、B細胞、調節T細胞(T_{reg})、及自然殺手細胞的活化淋巴細胞上表現。亦經顯示在CD4⁻/CD8⁻(雙陰性)T細胞、以及巨噬細胞及樹突狀細胞之子集上之胸腺發展期間表現。PD-1之配位體(PD-L1及PD-L2)組成地表現或可以各種細胞類型誘導。PD-L1以低水平於各種非造血組織上表現, 最值得注意地係於血管內皮上, 而PD-L2蛋白質主要在存於淋巴組織或慢性發炎環境中之抗原呈現細胞上表現。兩種配位體係在細胞外區及短細胞質區中包含IgV-及IgC-樣結構域且無已知信號傳導基元的I型跨膜受體。任一PD-1配位體之結合至PD-1抑制通過T細胞受體觸發的T細胞活化。據認為PD-L2控制淋巴器官中之免疫T細胞活化, 而PD-L1可減小周邊組織

中不期望的T細胞功能。雖然健康器官表現極少(若有的話)PD-L1，但各種癌症經展示表現充裕水平的此T細胞抑制劑，其經由其與腫瘤特異性T細胞上之PD-L1受體的交互作用，於藉由腫瘤的免疫逃避中扮演關鍵角色。

【0181】 PD-1缺陷可導致自體免疫。舉例而言，已展示C57BL/6 PD-1 基因剔除小鼠罹患狼瘡樣症候群(參見例如Nishimura等人，*Immunity*, 11: 141-1151 (1999))。在人類中，PD-1基因中之單核苷酸多形現象與全身性紅斑狼瘡、1型糖尿病、類風濕性關節炎之較高發病率及多發性硬化症之進展相關聯(參見例如Nielsen等人，*Tissue Antigens*, 62(6): 492-497 (2003)；Bertsias等人，*Arthritis Rheum.*, 60(1): 207-218 (2009)；Ni 等人，*Hum. Genet.*, 121(2): 223-232 (2007)；Tahoori等人，*Clin. Exp. Rheumatol.*, 29(5): 763-767 (2011)；及Kroner等人，*Ann. Neurol.*, 58(1): 50-57 (2005))。異常PD-1表現亦已牽涉於數個病變之T細胞功能障礙，諸如腫瘤免疫逃避及慢性病毒感染(參見例如Barber等人，*Nature*, 439: 682-687 (2006)；及Sharpe等人，見上文)。PD-1在各種癌症中異常表現(參見例如Brown等人，*J. Immunol.*, 170: 1257-1266 (2003)；及Flies等人，*Yale Journal of Biology and Medicine*, 84: 409-421 (2011))，且在一些腎細胞癌患者中之PD-L1表現與腫瘤侵襲性相關。

【0182】 最新研究表明，由PD-1誘導之T細胞抑制亦在抑制抗腫瘤免疫中起作用。舉例而言，PD-L1在多種人類及小鼠腫瘤上表現且PD-1與腫瘤上之PD-L1結合導致T細胞抑制及腫瘤免疫逃避及保護(Dong等人，*Nat. Med.*, 8: 793-800 (2002))。由腫瘤細胞表現PD-L1已直接與其對活體外抗腫瘤T細胞溶解之抗性相關聯(Dong等人，見上文；及Blank等人，

Cancer Res., 64: 1140-1145 (2004))。PD-1基因剔除小鼠對腫瘤攻擊具有抗性(Iwai等人, *Int. Immunol.*, 17: 133-144 (2005)), 且來自PD-1基因剔除小鼠之T細胞在授受性轉移至負載腫瘤小鼠時在腫瘤排斥反應中高度有效(Blank等人, 見上文)。使用單株抗體阻斷PD-1抑制信號可增強小鼠之宿主抗腫瘤免疫性(Iwai等人, 見上文; 及Hirano等人, *Cancer Res.*, 65: 1089-1096 (2005)), 且腫瘤中之高水準PD-L1表現與許多人類癌症類型之不良預後相關聯(Hamanishi等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 3360-3365 (2007), Brown 等人, *J. Immunol.*, 170: 1257-1266 (2003); 及Flies等人, *Yale Journal of Biology and Medicine*, 84(4): 409-421 (2011))。

【0183】鑒於前述內容, 已研發用於抑制PD-1活性以治療各種類型之癌症及用於免疫增強(例如以治療感染性疾病)之策略(參見例如Ascierto等人, *Clin. Cancer. Res.*, 19(5): 1009-1020 (2013))。在此方面, 已研發靶向PD-1之單株抗體用於治療癌症(參見例如Weber, *Semin. Oncol.*, 37(5): 430-4309 (2010); 及Tang等人, *Current Oncology Reports*, 15(2): 98-104 (2013))。舉例而言, 在I期臨床試驗中, 尼沃單抗(nivolumab, 亦稱為BMS-936558)在非小細胞肺癌、黑色素瘤及腎細胞癌中產生完全或部分反應(參見例如Topalian, *New England J. Med.*, 366: 2443-2454 (2012)), 且目前處於III期臨床試驗中。MK-3575為針對PD-1之人源化單株抗體, 其在I期臨床試驗中已展示出抗腫瘤活性之證據(參見例如Patnaik等人, 2012 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, Abstract # 2512)。另外, 最新證據表明, 靶向PD-1之療法可增強針對諸如HIV之病原體的免疫反應(參見例如Porichis等人,

Curr. HIV/AIDS Rep., 9(1): 81-90 (2012))。然而，儘管有此等進展，仍需要研發於人類中的有效療法及方案。

抑制PD-1信號傳導之藥劑

【0184】 用於本揭示案之組合療法中的抑制PD-1信號傳導之藥劑包括結合且阻斷T細胞上之PD-1受體且不觸發抑制性信號轉導之藥劑、結合於PD-1配位體以防其結合於PD-1之藥劑、兼具兩者之藥劑及防止編碼PD-1或PD-1之天然配位體之基因表現的藥劑。結合於PD-1之天然配位體的化合物包括PD-1本身，以及PD-1之活性片段，且在B7-H1配位體之情況下，B7.1蛋白質及片段。此類拮抗劑包括蛋白質、抗體、反義分子及小有機物。

【0185】 在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之藥劑結合於人類PD-1。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之藥劑結合於人類PD-L1。

【0186】 在一些具體例中，用於本揭示案之組合療法中的抑制PD-1信號傳導之藥劑為抗體藥劑。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑結合PD-1之抗原決定基，阻斷PD-1與其推定配位體中之任一或多者的結合。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑結合PD-1之抗原決定基，阻斷PD-1與其推定配位體中之兩者或更多者的結合。在一較佳具體例中，PD-1抗體藥劑結合PD-1蛋白質之抗原決定基，阻斷PD-1與PD-L1及/或PD-L2之結合。本揭示案之PD-1抗體藥劑可包含任何適合類別之重鏈恆定區(Fc)。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含基於野生型IgG1、IgG2或IgG4抗體或其變異體之重鏈恆定區。

【0187】 在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之藥劑為單株抗體或其片段。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之抗體藥劑為PD-1抗體或

其片段。已在臨床研究中測試靶向PD-1之單株抗體及/或在美國獲得上市批准。靶向PD-1信號傳導之抗體藥劑之實例包括例如在以下表1中列出之任一抗體藥劑：

表1：靶向PD-1之抗體藥劑。

抗體藥劑 標靶(格式)	研發者
Opdivo納武單抗 PD-1 (人類IgG4)	Bristol-Myers Squibb ONO
Keytruda派立珠單抗 PD-1 (人源化IgG4)	Merck
Tecentriq 阿特珠單抗 PD-L1 (人類IgG1)	Roche
Imfinzi 德瓦魯單抗 PD-L1 (人類IgG1)	Astra Zeneca
Bavencio 艾維路單抗 PD-L1 (人類IgG1)	Merck KGaA/Pfizer
PDR001 PD-1 (人源化IgG4)	Novartis
REGN2810 (SAR-439684) PD-1 (完全人類IgG4)	Sanofi, Regeneron
BGB-A317 經工程改造以不結合FcγRI之 PD-1 (人源化IgG4)	BeiGene
LY3300054 PD-L1	Eli Lilly
BI 754091 (抗PD-1)	Boehringer Ingelheim
IBI308 (抗PD-1)	Innovent Biologics (Eli Lilly)

INCSHR-1210 (抗PD-1)	Incyte
JNJ-63723283 (抗PD-1)	Janssen Research & Development, LLC
JS-001 (抗PD-1)	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd.
MEDI0680 (AMP-514) 抗PD-1 (人源化IgG4)	MedImmune Inc
MGA-012 (抗PD-1)	MacroGenics
PF-06801591 (抗PD-1)	Pfizer
REGN-2810 (抗PD-1)	Regeneron
TSR-042 抗PD-1 (人源化IgG4)	TESARO
CX-072 抗PD-L1	CytomX Therapeutics
FAZ053 抗PD-L1	Novartis
PD-L1米拉分子	Bristol-Myers Squibb

【0188】 在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之抗體藥劑為阿特珠單抗、艾維路單抗、BGB-A317、BI 754091、CX-072、德瓦魯單抗、FAZ053、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI-0680、MGA-012、納武單抗、PDR001、派立珠單抗、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042、WO2014/179664中所揭示之任一抗體或其衍生物。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之抗體藥劑為選自由以下組成之群的PD-1抗體：BGB-A317、BI 754091、CX-072、FAZ053、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、LY3300054、MEDI-0680、MGA-012、納武單抗、PD-L1米拉分子、PDR001、派立珠單抗、

PF-06801591、REGN-2810及TSR-042。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之抗體藥劑為選自由納武單抗、派立珠單抗及TSR-042組成之群的PD-1抗體。

【0189】 在一些具體例中，PD-1結合劑為TSR-042、納武單抗、派立珠單抗、阿特珠單抗、德瓦魯單抗、艾維路單抗、PDR-001、緹勒珠單抗(tislelizumab)(BGB-A317)、測米匹單抗(cemiplimab)(REGN2810)、LY-3300054、JNJ-63723283、MGA012、BI-754091、IBI-308、坎立珠單抗(camrelizumab)(HR-301210)、BCD-100、JS-001、CX-072、BGB-A333、AMP-514(MEDI-0680)、AGEN-2034、CS1001、Sym-021、SHR-1316、PF-06801591、LZM009、KN-035、AB122、傑諾珠單抗(genolimzumab)(CBT-501)、FAZ-053、CK-301、AK 104或GLS-010或WO2014/179664中所揭示之任一PD-1抗體。在具體例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1抑制劑。在具體例中，PD-1抑制劑為PD-1結合劑(例如抗體、抗體結合物或其抗原結合片段)。在具體例中，PD-1抑制劑為PD-L1或PD-L2結合劑，為德瓦魯單抗、阿特珠單抗、艾維路單抗、BGB-A333、SHR-1316、FAZ-053、CK-301或PD-L1米拉分子，或其衍生物。

【0190】 在一些具體例中，PD-1抗體為派立珠單抗。

【0191】 派立珠單抗為抗PD-1單株抗體(「mAb」)(亦稱為MK-3475、SCH 9000475、Keytruda)。派立珠單抗為免疫球蛋白G4/κ同型人源化mAb。派立珠單抗之機制由mAb與淋巴細胞之PD-1受體結合以阻斷PD-1與由體內其他細胞(包括某些癌症之腫瘤細胞)產生之PD-L1及PD-L2配位體的相互作用組成。

【0192】 在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與SEQ ID NO:1、或

其片段90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之重鏈。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與SEQ ID NO:2、或其片段90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之輕鏈可變域。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與SEQ ID NO:1 90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之重鏈可變域及與SEQ ID NO:2 90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之輕鏈可變域。

SEQ ID NO:1 – 派立珠單抗重鏈

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAP
GQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQ
FDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAP
CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP
PCPAPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:2 – 派立珠單抗輕鏈

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKP
GQAPRLLIYLA SYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC
QHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0193】與派立珠單抗類似，納武單抗(亦稱為BMS-936558、Opdivo)首先在2014年由FDA批准用以在適當時治療不能以手術方式移除或在用伊匹單抗(ipilimumab)及BRAF抑制劑進行治療後已轉移之黑色素瘤。

【0194】在一些具體例中，PD-1抗體藥劑如國際專利申請公開案WO2014/179664中所揭示，其全文併入本文中。在具體例中，PD-1抗體藥劑如國際專利申請案第PCT/US18/13029號中所揭示，其全文併入本文中。在具體例中，PD-1抗體藥劑如國際專利申請案第PCT/US17/59618號中所揭示，其全文併入本文中。

【0195】在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與SEQ ID NO:3 90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之重鏈可變域。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與SEQ ID NO:4 90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之輕鏈可變域。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與SEQ ID NO:3 90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之重鏈可變域及與SEQ ID NO:4 90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之輕鏈可變域。

SEQ ID NO: 3 - PD-1抗體藥劑重鏈可變域

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGK
GLEWVSTISGGGSYTTYQDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCASPY YAMDYWGQGTTVTVSSA

SEQ ID NO: 4 - PD-1抗體藥劑輕鏈可變域

DIQLTQSPSFLSAYVGDRV TITCKASQDVGTA VAWYQQKPGKA
PKLLIYWASTLHTGVPSRFS GSGSGTEFTLTIS SLQPEDFATYYCQHY
SSYPWTFGQG TKLEIKR

【0196】 在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含如國際專利申請公開案WO2014/179664中所揭示之一或多個CDR序列，其全文併入本文中。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與下列序列90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之一或多個CDR序列：

HC - CDR1	GFTFSSYDMS	SEQ ID NO: 5
HC - CDR2	TISGGGSYTY	SEQ ID NO: 6
HC - CDR3	PYYAMDY	SEQ ID NO: 7
LC - CDR1	KASQDVGTA	SEQ ID NO: 8
LC - CDR2	WASTLHT	SEQ ID NO: 9
LC - CDR3	QHYSSYPWT	SEQ ID NO: 10

【0197】 在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與以上所列之CDR序列90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之一個、兩個或三個重鏈CDR序列。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與以上所列之CDR序列90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之一個、兩個或三個輕鏈CDR序列。

評估治療反應

【0198】 腫瘤反應可藉由，例如，RECIST第1.1版指南進行量測。指南由E.A. Eisenhauer等人, 「New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (第1.1版)」, *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009)提供，該指南以全文引用之方式併入。可使用RECIST來評估腫瘤對治療之反應、疾病進展日期、及作為與疾病狀態相關之所有協定指南之基礎中的一或多者。RECIST指南要求，首先，估算基線時之整體腫瘤負荷，將其用作用於後續量測之比較子(comparator)。在一些具體例中，在研究治療之第一劑量日前的21天內進行患者篩檢階段的起始腫瘤成像。腫瘤可經由使用此項技術中已知之任何成像系統，例如藉由CT掃

描或X射線來進行量測。可使用磁共振成像(MRI)，例如，當CT發生抵觸或用於腦部成像時。CT成像係較佳的成像技術。在一些具體例中，在整個研究中對患者使用相同的成像技術。

【0199】 在一些具體例中，可量測疾病由存在至少一個可量測病灶定義。在一些具體例中，當在基線時存在多於一個可量測病灶時，應將代表所涉及之所有器官的所有病灶(高達總計最多五個病灶且每個器官最多兩個病灶)標識為靶病灶，且將在基線時對其進行記錄及量測(此意謂在其中患者僅涉及一個或兩個器官位點的情況下，將分別記錄最多兩個及四個病灶)。

【0200】 在一些具體例中，靶病灶係基於其大小進行選擇(具有最長直徑之病灶)，以代表所涉及之所有器官，及/或選擇使其能可再現重複量測之病灶。

【0201】 淋巴結值得特別提及，此係因為其為即使與腫瘤無關仍可藉由成像可見之正常解剖學結構。界定為可量測且可標識為靶病灶之病理性結節具有藉由CT掃描>15mm之短軸。在一些具體例中，僅此等結節之短軸貢獻於基線總和。結節之短軸為通常由放射學家用於判斷結節是否由實體腫瘤涉及的直徑。結節大小通常以獲得影像之平面中的二維形式報導(對於CT掃描，此幾乎始終為軸向平面；對於MRI，採集平面可為軸向、矢狀或冠狀)。此等量測結果中之較小者為短軸。

【0202】 舉例而言，報導為20 mm·30 mm之腹部結節的短軸為20 mm，且該結節符合惡性可量測結節。在此實例中，應將20 mm記錄為結節量測結果。所有其他病理性結節(短軸>10mm但<15 mm之彼等結節)應被視為非靶病灶。短軸<10 mm之結節被視為非病理性結節且不應對其進

行記錄或跟蹤。

【0203】 將計算所有靶病灶之直徑總和(對於非結節病灶為最長直徑，對於結節病灶為短軸)，且報導為基線直徑總和。若淋巴結包括於總和中，則如上文所指出，僅將短軸加至總和中。基線直徑總和將用作參考以另外在可量測之疾病維度中表徵任何客觀腫瘤消退。

【0204】 包括病理性淋巴結之所有其他病灶(或疾病位點)應標識為非靶病灶，且亦應在基線時對其進行記錄。量測並非必要的，且此等病灶應以『存在』、『不存在』，或在罕見情況下，『明確進展』追蹤。另外，有可能將涉及同一器官之多個非靶病灶記錄為病例記錄表上之單個項目(例如『多個增大骨盆淋巴結』或『多個肝臟癌轉移』)。

【0205】 在一些具體例中，應在自研究治療之第一劑量日起的9週(63天 $\pm$ 7天)時進行第一次研究成像評估。在一些具體例中，在進展性疾病(PD)之情況中，將需要在4週後(91天 $\pm$ 7天)的確認影像。

【0206】 在一些具體例中，應每9週(63天 $\pm$ 7天)進行後續成像，或若在懷疑疾病進展時經臨床指示，則更頻繁地進行。

【0207】 在一些具體例中，於1年的放射攝影評估後，患者將每12週(84天 $\pm$ 7天)進行一次成像。

【0208】 在一些具體例中，將持續進行成像直至發生下列中之一者為止：開始新的癌症治療、患者撤回同意書、患者死亡、或已達到研究終點。

【0209】 在一些具體例中，基於除PD外之理由而中斷研究治療的患者將視研究治療的長度每9週(63天 $\pm$ 7天)繼續進行治療後成像研究用於疾病狀態追蹤，直至；疾病進展、患者開始研究外的新治療、患者撤回同意

書、患者失聯、患者死亡、或已達到研究終點。

【0210】 在一些具體例中，在疾病進展之情況中亦將納入irRECIST指南，以說明於利用派立珠單抗治療期間所觀察到的獨特腫瘤特徵，並在臨床上穩定的患者中評估繼續治療，直至確認進展為止。在一些具體例中，將調適 RECIST v1.1 以納入此等特殊指南，因在免疫療法試驗中單獨使用 RECIST v1.1 將過早導致宣告進展性疾病(PD)。抑制PD-1信號傳導之抗體藥劑(例如，派立珠單抗)可藉由增進內源性癌症特異性免疫反應來產生抗腫瘤效應。利用此類型方法之反應模式傾向於延伸超過利用細胞毒性劑所觀察到的典型反應時程，且可於腫瘤負荷之起始增加或出現新病灶後表現臨床反應。

【0211】 因此，在一些具體例中，若與(1)最低點、穩定、或經改善的先前指示新病灶(若經識別為起始PD之原因)、及(2)穩定/經改善的非靶疾病(若經識別為起始PD之原因)相比，重複成像顯示腫瘤負荷增加<20%，則可繼續或重新開始治療，且應根據以上9週(63天 ± 7天)之協定時程進行下一次成像，或若自從開始治療(拍攝第一次放射攝影影像)起已經過一年，則為12週(84天 ± 7天)。

【0212】 在一些具體例中，同時納入RECIST v1.1 加上irRESIST v1.1 指南，若重複成像歸因於以下任一者確定PD，則患者將中止研究：與最低點、非靶疾病相比腫瘤負荷保持≥20% 且腫瘤大小至少絕對增加5-mm從而導致初始PD惡化、新病灶導致初始PD惡化、自從最後一次評估起出現額外的新病灶、自從最後一次評估起觀察到額外新的非靶進展。

【0213】 在一些具體例中，同時納入RECIST v1.1 加上 irRESIST v1.1 指南，若患者在臨床上穩定，則其可保持接受派立珠單抗同時等待

確認PD，臨床上穩定意謂患者未出現指示疾病之臨床顯著進展(包括實驗室數值惡化)的徵象及症狀、患者的ECOG狀態(0=無症狀至5=死亡)沒有衰退、患者未出現疾病的快速進展、及患者在關鍵解剖位點未出現進行性腫瘤。接受免疫療法的患者會在治療的前幾個月內具有短暫的腫瘤加劇，但隨後則具有疾病反應。因此，若可能，最好使患者保持接受治療同時等待確認PD。

【0214】 在一些具體例中，研究的主要療效終點係如藉由 RECIST v1.1評定，定義為達到CR或PR之患者比例的客觀反應率(ORR)。亦將藉由 irRESIST 評估ORR作為次要終點。排除於開始進一步抗癌療法後的腫瘤評估用來評估最佳整體反應。

【0215】 在一些具體例中，將評估反應持續時間(DOR)作為次要終點。在一些具體例中，DOR係定義為自藉由RESIST v1.1指南初次證實CR或PR之時間直至(1)依據RESIST v1.1初次證實疾病進展之時間及(2)依據irRESIST初次證實疾病進展之時間。在一些具體例中，若臨床基準指示如由研究委員會所宣告的較早進展，則可於患有OC之患者中改寫基於RESIST v1.1 或 irRESIST之進展日期。

【0216】 在一些具體例中，將評定疾病控制率(DCR)作為次要終點且其定義為如藉由RESIST v1.1及irRESIST所評定之達成CR、PR、或SD之患者的比例。

【0217】 在一些具體例中，將評定無進展存活期(PFS)作為次要終點且其定義為自參與評定進展或在無進展下因任何原因死亡中之較早日期的時間，其基於(1)依據RESIST v1.1初次證實疾病進展之時間及(2)依據irRESIST初次證實疾病進展之時間。在一些具體例中，若臨床基準指示

如由研究委員會所宣告的較早進展，則可於患有OC之患者中改寫基於RESIST v1.1 或 irRESIST之進展日期。

【0218】 在一些具體例中，將評定整體存活期(OS)作為次要終點且其定義為自研究治療之第一劑量日至因任何原因死亡日的時間。亦將收集新的惡性資訊作為此評定之部分。

【0219】 在一些具體例中，將不使用腫瘤標幟物(CA-125)來定義客觀反應或疾病進展，而係可用於臨床決定。

【0220】 在一些具體例中，將使用臨床基準GCIG來管理具有臨床事件(例如，尼拉帕尼腸阻塞)而無疾病進展之放射攝影證據的OC患者。

【0221】 在一些具體例中，本揭示案包括比較兩種或更多種藥劑、實體、情況、狀況組合、群體等所達成的結果。如熟悉技藝人士所當明瞭，當該等藥劑、實體、情況、狀況組合、群體等不相同，但充分相似而容許於其間作比較，以致可基於所觀察到之差異或相似性合理地得出結論時，可將其等視為彼此「可比的」。在一些具體例中，可比的狀況組合、情況、個體、或群體之特徵在於複數個實質上相同之特徵及一個或少量變化特徵。熟悉技藝人士當明瞭，在文中，在任何給定情況中，為使兩個或更多個該等藥劑、實體、情況、狀況組合視為可比的，需要何種相同程度。舉例而言，一般熟習本技藝者應瞭解，當數組狀況、個體、或群體的特徵在於實質上相同特徵之數目及類型足以保證以下合理結論時，該等狀況、個體、或群體係彼此可比，該合理結論為：在數組不同狀況、個體、或群體下或利用其獲得之結果或觀察到之現象的差異係由彼等特徵中變化特徵之變化引起的或指示該等變化特徵之變化。

【0222】 如文中所述之比較通常係針對適當「參考」進行。如文中

所用，術語「參考」係指相對於其進行比較的標準或對照。舉例而言，在一些具體例中，將相關的藥劑、動物、個體、群體、樣本、序列、或值與參考或對照藥劑、動物、個體、群體、樣本、序列、或值作比較。在一些具體例中，與相關之測試或確定實質上同時地測試及/或確定參考或對照。在一些具體例中，參考或對照係歷史參考或對照，視情況於實際介質中具體化。通常，如熟悉技藝人士所當明瞭，參考或對照係在與進行評定之狀況或情況可比的狀況或情況下確定或表徵。熟悉技藝人士當明瞭何時存在足夠的相似性以證明與特定可能參考或對照之依賴及/或比較為合理。

藥物動力學

【0223】 在一些具體例中，可針對藥物動力學資訊來對患者進行評估。藥物動力學資料可提供關於給定藥物(即治療劑)自投與至自人體排除之歷程的深入瞭解。

【0224】 藥物動力學資料可藉由在此項技術中已知之技術獲得。由於人類個體中藥物代謝之藥物動力學及藥效學參數的固有差異，描述特定組成物之適當藥物動力學及藥效學概況組分可變化。藥物動力學及藥效學概況通常係基於個體組之平均參數的測定結果。個體組包括適合於確定代表性平均值的任何合理數目之個體，例如5個個體、10個個體、16個個體、20個個體、25個個體、30個個體、35個個體或多於35個個體。平均值藉由計算所量測之各參數的所有個體量測值之平均值來確定。

【0225】 在一些具體例中，患者群體包括一或多個罹患轉移性疾病之個體(「個體群體」)。

【0226】 在一些具體例中，患者群體包括一或多個罹患或易患癌症

之個體。在一些具體例中，患者群體包括一或多個罹患癌症之個體(例如包含個體或由個體組成)。舉例而言，在一些具體例中，罹患癌症之患者群體可先前已用先前療法，例如放射及/或化學療法加以治療。

【0227】 在一些具體例中，藥物動力學參數可為適合於描述本發明組成物之任何參數。

一般給藥協定

【0228】 如文中所述，所提供之方法包括根據達成以下任一者或其組合之方案向患者、個體、或個體群體組合投與抑制PARP之療法及抑制PD-1信號傳導之療法：延長無進展存活期；降低疾病進展或死亡的危險比率；及/或延長整體存活期或陽性整體反應率。

【0229】 在一些具體例中，抑制PARP之藥劑(例如，尼拉帕尼)係與抑制PD-1信號傳導之藥劑組合(例如，同時或依序)投與。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之藥劑係蛋白質、抗體、反義分子或PD-1信號傳導之有機小分子抑制劑。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之藥劑結合於PD-1。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之藥劑為PD-1抗體藥劑(例如，派立珠單抗)。

【0230】 在一些具體例中，抑制PARP之藥劑(例如，尼拉帕尼)係與免疫療法(例如，PD-1抗體藥劑)組合(例如，同時或依序)投與。在一些具體例中，免疫療法係或包含投與靶向特定抗原(例如，PD-1)之藥劑；在一些具體例中，免疫療法係或包含投與靶向PD-1之抗體藥劑(例如，派立珠單抗)。

【0231】 在一些具體例中，在投與一或多個劑量之抑制PD-1信號傳導之藥劑(例如，派立珠單抗)之前、之中、或之後投與一或多個劑量之抑

制PARP之藥劑(例如，尼拉帕尼)。在一些具體例中，以重疊方案投與抑制PARP之藥劑(例如，尼拉帕尼)及抑制PD-1信號傳導之藥劑(例如，派立珠單抗)。在一些具體例中，在開始利用抑制PD-1信號傳導之藥劑(例如，派立珠單抗)的療法之前投與至少一個週期之抑制PARP之藥劑(例如，尼拉帕尼)。在一些具體例中，「組合」投與包括投與抑制PARP之藥劑(例如，尼拉帕尼)及同時或依序投與抑制PD-1信號傳導之藥劑(例如，諸如派立珠單抗之抗體藥劑)。

【0232】 在一些具體例中，特定劑量或週期之抑制PARP之藥劑(例如，尼拉帕尼)的投與係在時間上與特定劑量或週期之抑制PD-1信號傳導之藥劑(例如，派立珠單抗)隔開長度可為，例如，1分鐘、5分鐘、30分鐘、1小時、2小時、5小時、10小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、或更長的時間段。在一些具體例中，範圍可以一下限及一上限為界，該上限係大於該下限。在一些具體例中，該下限可係約1分鐘、約5分鐘、約15分鐘、約30分鐘、約45分鐘、約1小時、約2小時、約4小時、約6小時、約12小時、約24小時、約48小時、約72小時、約96小時、或約1週。在一些具體例中，該上限可係約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約8週、或約12週。在一些具體例中，特定劑量之抑制PARP之藥劑(例如，尼拉帕尼)的投與係在時間上與特定劑量之抑制PD-1信號傳導之藥劑(例如，派立珠單抗)隔開在約1分鐘至約12週範圍內的時間段。在一些具體例中，該範圍可係約1分鐘至約8週。在一些具體例中，該範圍可係約1分鐘至約6週。在一些具體例中，該範圍可係約1分鐘至約4週。在一些具體例中，該範圍可係約1分鐘至約2週。在一些具體例中，該範圍可係約1分鐘至約1週。在一些具體例中，該範圍可係約1分

鐘至約96小時。在一些具體例中，該範圍可係約1分鐘至約72小時。在一些具體例中，該範圍可係約1分鐘至約48小時。在一些具體例中，該範圍可係約1分鐘至約24小時。在一些具體例中，該範圍可係約1分鐘至約12小時。在一些具體例中，該範圍可係約1分鐘至約8小時。在一些具體例中，該範圍可係約1分鐘至約4小時。在一些具體例中，該範圍可係約1分鐘至約2小時。在一些具體例中，該範圍可係約1分鐘至約1小時。在一些具體例中，該範圍可係約1分鐘至約11分鐘。

【0233】 在一些具體例中，向對先前療法呈現反應之患者或個體群體投與利用抑制PARP之藥劑(例如，尼拉帕尼)及抑制PD-1信號傳導之藥劑(例如，派立珠單抗)的組合療法。在一些具體例中，患者或個體群體已對利用化學治療劑之先前療法呈現反應。在一些該等具體例中，化學治療劑係鉑藥劑。在一些具體例中，基於鉑之藥劑係選自順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、奈達鉑、四硝酸三鉑、菲鉑、吡鉑或賽特鉑。

【0234】 在一些具體例中，方案包括至少一個口服劑量之抑制PARP之藥劑(例如，尼拉帕尼)。在一些具體例中，方案包含複數個口服劑量。在一些具體例中，方案包括每日一次(QD)給藥。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑(例如，尼拉帕尼)係在完成抑制PD-1信號傳導之藥劑(例如，派立珠單抗)之輸注後之21天週期的第一天投與。在一些具體例中，抑制PARP之藥劑(例如，尼拉帕尼)係在整個方案週期中每天在相同時間每日投與。在一些具體例中，每天的相同時間較佳係在早晨。

【0235】 在一些具體例中，方案包括每個方案週期輸注一次抑制PD-1信號傳導之藥劑(例如，派立珠單抗)。在一些具體例中，方案包括每個方案週期輸注一次30分鐘之抑制PD-1信號傳導之藥劑(例如，派立珠單

抗)。在一些具體例中，方案包括在每個方案週期之第一天輸注一次30分鐘之抑制PD-1信號傳導之藥劑(例如，派立珠單抗)。

【0236】 在一些具體例中，方案包括至少一個2週至8週的週期。在一些具體例中，方案包括複數個2週至8週的週期。在一些具體例中，方案包括一個2週至8週的週期。在一些具體例中，方案包括兩個2週至8週的週期。在一些具體例中，方案包括三個或三個以上2週至8週的週期。在一些具體例中，方案包括連續的2週至8週的週期。

【0237】 在一些具體例中，方案包括至少一個28天的週期。在一些具體例中，方案包括複數個28天的週期。在一些具體例中，方案包括一個28天的週期。在一些具體例中，方案包括兩個28天的週期。在一些具體例中，方案包括三個或三個以上28天的週期。在一些具體例中，方案包括連續的28天週期。

【0238】 在一些具體例中，方案包括至少一個21天的週期。在一些具體例中，方案包含複數個21天的週期。在一些具體例中，方案包含一個21天的週期。在一些具體例中，方案包含兩個21天的週期。在一些具體例中，方案包含三個或三個以上21天的週期。在一些具體例中，方案包含連續的21天週期。

【0239】 在一些具體例中，方案包含每日投與有效劑量之抑制PARP之藥劑(例如，尼拉帕尼)，直至發生疾病進展或不可接受的毒性為止。在一些具體例中，方案包含每日給與日劑量100 mg、200 mg、300 mg 或以上之PARP抑制劑(例如，尼拉帕尼)，直至發生疾病進展或不可接受的毒性為止。在一些具體例中，範圍係以一下限及一上限為界，該上限係大於該下限。在一些具體例中，該下限可係約10 mg、約25 mg、約50

mg、或約100 mg。在一些具體例中，該上限可係約 150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg或約500 mg。在一些具體例中，口服劑量係在約10 mg至約500 mg範圍內之量的PARP抑制劑(例如，尼拉帕尼)。在一些具體例中，劑量係在約25 mg至約400 mg範圍內。在一些具體例中，劑量係在約50 mg至約300 mg範圍內。在一些具體例中，劑量係在約150 mg至約350 mg範圍內。在一些具體例中，劑量係在約50 mg至約250 mg範圍內。在一些具體例中，劑量係在約50 mg至約200 mg範圍內。在一些具體例中，劑量係在約50 mg至約100 mg範圍內。在一些具體例中，劑量係在約100 mg至約300 mg範圍內。

【0240】 在一些具體例中，尼拉帕尼之口服劑量係以一或多個單位劑型投與。在一些具體例中，一或多個單位劑型係膠囊。在一些具體例中，各單位劑型包含約100 mg之PARP抑制劑(例如，尼拉帕尼)。應瞭解可組合單位劑型之任何組合以形成每日一次(QD)劑量。舉例而言，可每日一次服用三個100 mg的單位劑型，以致每日一次投與300 mg的PARP抑制劑(例如，尼拉帕尼)。在一些具體例中，可每日一次服用兩個100 mg的單位劑型，以致每日一次投與200 mg的PARP抑制劑(例如，尼拉帕尼)。在一些具體例中，可每日一次服用一個100 mg的單位劑型，以致每日一次投與100 mg的PARP抑制劑(例如，尼拉帕尼)。

【0241】 在一些具體例中，方案包括單次輸注至少200 mg之抑制PD-1信號傳導之藥劑(例如，派立珠單抗)。在一些具體例中，方案包括在至少25分鐘、30分鐘、35分鐘、40分鐘、或更長的時間段內單次輸注抑制PD-1信號傳導之藥劑(例如，派立珠單抗)。在一些具體例中，範圍可以一下限及一上限為界，該上限係大於該下限。在一些具體例中，該下限可

係約25分鐘、或約30分鐘。在一些具體例中，該上限可係約35分鐘或約40分鐘。在一些具體例中，該範圍可係約25分鐘至約40分鐘。在一些具體例中，該範圍可係約25分鐘至約35分鐘。在一些具體例中，該範圍可係約25分鐘至約30分鐘。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之藥劑(例如，派立珠單抗)係通過靜脈內(IV)輸注投與。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導之藥劑(例如，派立珠單抗)的靜脈內劑量係以一或多個單位劑型投與。

實施例

【0242】 提供以下實施例以進行例示，而非限制所主張之發明。

實施例1 - 低劑量之抑制PARP之藥劑組合抑制PD-1信號傳導之藥劑誘導 協同抗腫瘤活性

腫瘤接種及治療時程

【0243】 將C57BL/6小鼠之右側腹皮下接種自Apc^{Min}/J 異質結合背景產生之原發性鼠類皮膚癌模型mSK6005片段(R2P4，直徑2-4 mm)以發展成腫瘤。當平均腫瘤尺寸達到148 mm³時，將小鼠隨機分組並開始治療。

【0244】 將小鼠分成六組並用尼拉帕尼、抗PD-1(Bio X Cell, New Hampshire)、載體(包含0.5%甲基纖維素)、或PD-1同型體(Bio X Cell, New Hampshire)來治療。明確言之，各組的治療時程說明於表2。

表2：各組的治療時程

組別	N	治療	劑量 (mg/kg)	給藥途徑	時程
1	5	載體	-	經口 (<i>p.o.</i>)	每天 (QD) × 19
		PD-1同型體	5	腹膜內 (<i>i.p.</i>)	每週兩次 (BIW) × 3
2	5	尼拉帕尼	50	<i>p.o.</i>	QD × 19
3	5	抗PD-1	5	<i>i.p.</i>	BIW × 3
4	5	尼拉帕尼	50	<i>p.o.</i>	QD × 19
		抗PD-1	5	<i>i.p.</i>	BIW × 3
5	5	尼拉帕尼	25	<i>p.o.</i>	QD × 19
6	5	尼拉帕尼	25	<i>p.o.</i>	QD × 19
		抗PD-1	5	<i>i.p.</i>	BIW × 3

【0245】 在此研究中所有與動物處置、照護、及治療相關之程序係根據由實驗動物照護及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee ；IACUC)批准的指南依循實驗動物管理評鑑及認證協會 (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care ；AAALAC)之指導進行。在例行監測時，檢查動物之腫瘤生長對正常行為(諸如活動力、進食及飲水量(僅藉由觀察))的任何影響、體重增加/減輕、眼睛/毛髮失去光澤及任何其他異常影響。基於各子組內的動物數目來記錄觀察到的臨床徵兆。

【0246】 使用測徑器每週測量腫瘤尺寸兩次。如圖1所示，高劑量尼拉帕尼 (50 mg/kg, QD)與抗PD-1 (5 mg/kg, BIW)之組合未顯示協同或加成效應。相對地，如圖2所示，低劑量尼拉帕尼 (25 mg/kg, QD)與抗PD-1 (5 mg/kg, BIW)之組合誘發協同抗腫瘤活性。

實施例2 - 利用PARP抑制劑與抗PD-1藥劑之組合治療癌症

【0247】 本實施例描述多中心、開放標籤、單組1/2期研究，其評估利用PARP抑制劑(尼拉帕尼)與抗PD-1藥劑(派立珠單抗)組合之組合治療的安全性及療效。

納入標準

【0248】 為適合進行此研究，患者需患有經組織學證實的晚期(不可切除的)轉移性癌症。明確言之，患有高級別漿液性卵巢、輸卵管、或原發性腹膜癌(其係例示性的婦科癌症)、患有復發性疾病且先前已針對晚期/轉移性疾病進行治療且已經歷持續至少6個月之對第一線基於鉑之療法的反應但目前被視為鉑抗性的患者係適合於文中所述的組合療法治療。

投與抑制PARP的例示性藥劑

【0249】 尼拉帕尼係以100-mg膠囊供應且於第1週期/第1天開始連續地每天一次(QD)經口投與。每天投與的日劑量係取決於研究期數，及在1期中，係群組分配。尼拉帕尼之日劑量為200 mg/天或300 mg/天經口給藥 (300 mg為 $3 \times 100\text{-mg}$ 膠囊或200 mg為 $2 \times 100\text{-mg}$ 膠囊)。

【0250】 利用尼拉帕尼的治療針對任何治療相關的非血液CTCAE 3或4級事件中斷。一旦消除至 ≤ 1 級，則患者可以降低的劑量水平重新開始利用尼拉帕尼的治療。

投與抑制PD-1的例示性藥劑

【0251】 派立珠單抗係在完成所有程序及評估後於每個21天治療週期的第1天於研究場所投與。歸因於投藥因素，於第2週期後之每個週期之排程第1天之前或之後的至多3天投與派立珠單抗。

【0252】 派立珠單抗係使用30分鐘IV輸注以200 mg IV之劑量投

與。然而，歸因於每個場所之輸注泵的變異性，容許介於-5分鐘與+10分鐘之間的窗口。

結果

【0253】 至此試驗之I期部分日為止評估總共九位卵巢癌患者，且實體腫瘤反應評估基準(RECIST) v1.1結果示於表3中。基於此等結果，確定2期劑量(RP2D)及時程為在第1-21天經口投與尼拉帕尼200 mg/天及在每個21天週期之第1天靜脈內投與派立珠單抗200 mg；然而，限制條件為若針對在一或多個週期期間進行之所有實驗室，血紅素≥ 9 g/dL，血小板 ≥ 100,000/ μ L及嗜中性球≥ 1500/ μ L，則尼拉帕尼劑量可自每日200 mg逐步上升至每日300 mg。

表3：OC患者之RECIST結果。

患者	腫瘤類型	反應	尼拉帕尼劑量	派立珠單抗劑量	研究週期的時間	BRCA狀態
1	卵巢	CR	300 mg，減少至200 mg	200 mg	9+	WT
2	卵巢	PR	200 mg	200 mg	9	突變
3	卵巢	PR	300 mg，減少至200 mg	200 mg	11+	突變
4	卵巢	PR	300 mg，減少至200 mg	200 mg	8+	WT
5	卵巢	SD	200 mg	200 mg	3	WT
6	卵巢	SD	200 mg	200 mg	6	WT
7	卵巢	SD	200 mg	200 mg	5	未判定
8	卵巢	SD	200 mg	200 mg	6	WT
9	卵巢	NE	200 mg	200 mg	-	WT

【0254】 與實施例1中描述的資料一致，此臨床研究顯示低劑量PARP抑制劑(例如，尼拉帕尼)當與用來抑制PD-1信號傳導之藥劑(例如，派立珠單抗)組合使用時有效。此外，此研究驚人地顯示PARP抑制與PD-1信號傳導之抑制組合可有效治療鉑抗性且患有婦科癌症之BRCA野生型患者。雖然先前研究已於患有鉑敏感性、具有BRCA1/2突變之復發型漿液性卵巢癌之患者中展現經改良的無進展存活期，但未於不具有BRCA 1/2突變之鉑抗性群組中觀察到益處(參見NCT00753545；D0810C00019；研究19)。因此，申請人已發現一種滿足高度未被滿足之醫療需求且對鉑抗性之BRCA野生型患者有效的組合療法。

實施例3 - 用於治療癌症之PARP抑制劑及抗PD-1藥劑的臨床劑量訂定組合研究

【0255】 以下實施例描述經設計來評估利用尼拉帕尼及抗PD-1藥劑(派立珠單抗)之組合治療之臨床研究的1期研究結果及2期期中研究結果(TOPACIO；NCT02657889)。

背景

【0256】 罹患晚期或轉移性三陰性乳癌(TNBC)或復發性鉑抗性卵巢癌(OC)之患者的治療選項有限。於BRCA野生型TNBC(客觀反應率(ORR)：0%)及鉑抗性OC(ORR：≤16%)中利用PARP抑制劑及於先前經治療之TNBC(派立珠單抗ORR：4.7%)及OC(納武單抗ORR：15%)中利用抗PD-1藥劑的單藥劑活性係中度的 (Gelmon KA等人，Lancet Oncol. 2011;12:852-861； Sandhu SK等人，Lancet Oncol. 2013;14:882-892； Adams S等人，J Clin Oncol. 2017;35 (suppl 15):1008；Hamanishi J等人，J Clin Oncol. 2015;33:4015-4022)。

【0257】 PARP抑制可於利用抗PD-1療法治療之腫瘤中，經由產生細胞溶質DNA，其隨後通過干擾素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes；STING)路徑活化T細胞，使得腫瘤在免疫學上變「熱」並增加浸潤淋巴細胞，來增強免疫反應(Erdal E等人，Genes Dev. 2017;31:353-369；Mouw KW等人，Cancer Discov. 2017;7:675-693)。臨床前資料已顯示PARP抑制劑及PD-1抑制劑於OC及TNBC中之間的治療協同作用(Higuchi T等人，Cancer Immunol Res. 2015;3:1257-1268；Huang J等人，Biochem Biophys Res Commun. 2015;463:551-556；Jiao S等人，Clin Cancer Res. 2017;23:3711-3720)。

臨床研究目的

【0258】 此臨床研究之1期的主要目的係要評估利用尼拉帕尼及抗PD-1藥劑之組合治療的劑量限制毒性(DLT)，並建立待與抗PD-1藥劑共同投與之尼拉帕尼的建議2期劑量(RP2D)。2期之目的係要針對患有轉移性TNBC之患者及患有復發性鉑抗性OC之患者個別估計利用尼拉帕尼及抗PD-1藥劑之組合治療的臨床活性。兩期的次要目的包括評估組合治療之安全性及耐受性及評估對2期中之組合治療的反應持續時間。

方法

納入標準

【0259】 為適合進行此研究，使患有晚期(不可切除)或轉移性乳癌或卵巢癌之患者接受以下標準。針對1期群體，納入患有雌激素受體表現陰性(<1%細胞)、孕酮受體表現陰性(<1%細胞)及HER2陰性(即TNBC)之晚期或轉移性乳癌的患者。容許最多四個路線的細胞毒性療法。1期中亦納入據認為患有鉑抗性疾病或鉑不反應性疾病，但經歷持續至少六個月之

由於第一線基於鉑之療法之患有上皮卵巢、輸卵管、或原發性腹膜癌之患者。納入接受至多五個路線之細胞毒性療法的患者。

【0260】 針對2期群體，納入接受至多兩個先前路線之細胞毒性療法之患有晚期或轉移性TNBC的患者。輔助及/或新輔助療法未計入療法之路線數目中。若先前在轉移性情況中接受鉑化學療法之患者在自最後的鉑投與日起八週時或八週內未進展，則容許其參與研究。另外，納入據認為患有鉑抗性疾病之患有高級別漿液性或子宮內膜樣卵巢、輸卵管、或原發性腹膜癌之患者。容許最多兩個路線的細胞毒性療法。

【0261】 研究的其他關鍵納入標準包括藉由RECIST v1.1可測量的病灶及0或1的美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group；ECOG)表現評分。

排除標準

【0262】 研究中排除患有原發性鉑不反應性OC，諸如在第一線鉑療法之6個月時或6個月內之進展性疾病的患者。另外，接受利用抗PD-1、抗PD-L1、或抗PD-L2藥劑或已知之PARP抑制劑之先前治療的患者不適合參與研究。

臨床研究設計

【0263】 在1期中，以6+6劑量逐步上升設計評估DLT(圖3)。劑量水平1包括每天口服200 mg尼拉帕尼及在每個21天週期之第1天200 mg靜脈內(IV)派立珠單抗。劑量水平2包括每天口服300 mg尼拉帕尼及在每個21天週期之第1天200 mg IV派立珠單抗。基於以下項確定RP2D：第一及隨後治療週期中之DLT比率、非DLT不良事件(AE)之比率、劑量修改、藥物動力學、尼拉帕尼劑量強度、及臨床療效之徵象。使用Myriad

Genetics研究同源重組缺陷檢定來評估腫瘤 *BRCA* (*tBRCA*)突變狀態。評估PD-L1表現及使用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent, Carpinteria, CA, USA)之研究版本藉由免疫組織化學(IHC)使用1%臨時截止值來確定TNBC及OC兩者的PD-L1狀態。「合併陽性評分」定義為相對於腫瘤細胞總數之經染色腫瘤及免疫細胞的數目。

【0264】 在2期中，使用 200 mg尼拉帕尼之RP2D評估兩個群組之患有晚期TNBC或OC之患者(圖3)。研究在中途進行修改，以容許在不具有顯著血液毒性之患者中於2個週期後使尼拉帕尼逐步上升至300 mg。研究評定的時程如下。於九週(±7 天)時進行第一次掃描。若進展性疾病明顯，則於四週後進行確認掃描。每九週、及於進展時進行後續的掃描。若觀察到完全反應(CR)或部分反應(PR)，則藉由重複成像確認反應。2期包括2階段設計(每個腫瘤群組總計n = 24+24)。療效群體包括接受任何量之研究藥物與至少一個可評估基線後腫瘤掃描的患者。

結果

患者 - 1期

【0265】 14位患者參與研究的1期(TNBC，n=5；OC，n=9)，如表4所顯示。1期中針對OC患者的最常見先前治療為基於鉑的療法(所有患者均接受)及紫杉烷(89%患者接受)。轉移性TNBC最常見的先前治療為紫杉烷及環磷醯胺(所有患者均接受)及蒽環(60%患者接受)。

表4：1期患者人口統計資料及基線特徵。

	OC (n = 9)	TNBC (n = 5)
年齡(歲數)		
中數(最小值，最大值)	62.0 (48, 72)	56.0 (43, 71)
ECOG表現評分，n (%)		

0	7 (77.8)	2 (40.0)
1	2 (22.2)	3 (60.0)
用於晚期疾病之先前療法路線的數目，中數(範圍)	2 (1-4)	2 (1-4)
具有先前新輔助/輔助療法之患者 n (%)	6 (66.7)	5 (100.0)
SD:標準差；min:最小值；max:最大值		

安全性 - 1期

【0266】 在七位投與劑量水平1之患者中，一位患者具有DLT(嗜中性球減少症、貧血及血小板減少症)且中斷尼拉帕尼但繼續派立珠單抗。在七位投與劑量水平2之患者中，一位患者具有DLT且一位具有DLT-等效(皆為血小板減少症)；於中斷尼拉帕尼後，兩位患者重新開始200 mg尼拉帕尼，且一直繼續派立珠單抗。

【0267】 確定RP2D為每天口服200 mg尼拉帕尼及在每個21天週期之第1天派立珠單抗200 mg IV。

【0268】 在劑量水平1於七位患者中之六位(85.7%)及在劑量水平2於所有七位患者中報告等級3或更高的治療緊急不良事件(TEAE)。最常見的治療相關不良事件(AE)(經於至少兩位患者中報告)示於 表5。

表5：於≥ 2位患者中發生之1期治療相關等級≥ 3 TEAE

AE項目，n (%)	劑量水平1 (n = 7)	劑量水平2 (n = 7)	總體(n = 14)
貧血	2 (28.6)	3 (42.9)	5 (35.7)
血小板減少症	1 (14.3)	4 (57.1)	5 (35.7)
嗜中性球減少症	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (14.3)
血小板計數減少	0	2 (28.6)	2 (14.3)

療效 - 1期

【0269】 於具有至少一次掃描經評估患有OC之九位患者的五位中觀察到部分(PR)或完全反應(CR)；其中三個回應具有經測試為野生型

tBRCA1/2之腫瘤及其中三個回應具有經測試為PD-L1陰性(<1%)之腫瘤(圖4)。其餘四位OC患者具有穩定疾病。在收集資料時，於兩位患者中繼續治療(分別於研究的第48及54週)。

【0270】 在四位具有至少一次掃描的TNBC患者中，三位患者具有穩定疾病(圖4)。另一位TNBC患者在第一次研究掃描之前由於臨床進展而離開研究。

患者 - 2期

【0271】 在收集資料時，36位罹患OC之患者及47位罹患TNBC之患者參與2期。就TNBC而言，27位患者具有至少一次掃描及8位患者具有至少兩次掃描。就OC而言，29位患者具有至少一次掃描及13位患者具有至少兩次掃描。所有患者皆為女性。人口統計資料及基線特徵示於表6。

表6：2期人口統計資料及基線特徵。

	OC (n = 36)	TNBC (n = 47)
年齡(歲數)		
中數(最小值，最大值)	60 (47, 83)	54 (32, 90)
ECOG表現評分，n (%)		
0	24 (66.7)	26 (55.3)
1	12 (33.3)	21 (44.7)
用於晚期疾病之先前療法路線的數目，中數(範圍)	3 (1-6)	1 (0-3)
具有先前新輔助/輔助療法之患者 n (%)	26 (72.2)	36 (76.6)
具有先前鉑療法之患者 n (%)	36 (97.2)	18 (38.3)

安全性及療效 - 2期

【0272】 未針對2期觀察到新的安全性信號。另外，少於7%的2期患者在第一個治療週期期間經歷等級≥3 的血小板減少症。30位參與2期的

患者(36.1%)報告等級≥3 的治療相關AE(表7)。

【0273】 於協定修改後，兩位於兩個週期後自200 mg逐步升至300 mg 尼拉帕尼之患者不具有等級≥3 的事件。

表7：於≥5%患者中發生等級≥3 的2期治療相關TEAE。

	OC (n = 36)	TNBC (n = 47)	總體(n = 83)
具有等級 ≥ 3 TEAE之患者，n(%)	16 (44.4)	14 (29.8)	30 (36.1)
貧血	6 (16.7)	1 (2.1)	7 (8.4)
疲倦	2 (5.6)	3 (6.4)	5 (6.0)
血小板計數減少	2 (5.6)	3 (6.4)	5 (6.0)
血小板減少症	1 (2.8)	4 (8.5)	5 (6.0)

【0274】 如圖5A所示，於OC患者中觀察到穩定疾病、部分反應(PR)、及完全反應(CR)。在經測試為野生型 tBRCA1/2及PD-L1陰性之患者中觀察到反應。

【0275】 如圖5B所示，於TNBC患者中觀察到穩定疾病、部分反應(PR)、及完全反應(CR)。在經測試為野生型 tBRCA1/2及PD-L1陰性之患者中觀察到反應。

結論

【0276】 將尼拉帕尼之建議2期劑量建立為每天一次口服200 mg尼拉帕尼(在不具有顯著血液毒性之患者中於第2週期後增加至300 mg)與在每個21天週期之第1天的200 mg IV派立珠單抗組合。另外，未識別出新的安全性信號。

【0277】 總體而言，在卵巢癌及三陰性乳癌兩者中於具有BRCA野生型及PD-L1陰性腫瘤之患者中觀察到治療反應。此等發現支持作為組合療法之尼拉帕尼及派立珠單抗在其他對抗PD-1療法敏感之腫瘤中的適用

性。

實施例4 - 在TOPACIO臨床劑量訂定組合研究中的追蹤發現

【0278】 以下實施例描述經設計來在患有卵巢癌(OC)之患者中評估利用尼拉帕尼及抗PD-1藥劑(派立珠單抗)之組合治療之前述臨床研究之1期及2期(TOPACIO；NCT02657889)的追蹤發現。

臨床研究目的

【0279】 如實施例3中所述，此臨床研究之1期的主要目的係要評估利用尼拉帕尼及抗PD-1藥劑之組合治療的劑量限制毒性(DLT)，並建立待與抗PD-1藥劑共同投與之尼拉帕尼的建議2期劑量(RP2D)。2期之目的係要針對患有復發性鉑抗性OC之患者估計利用尼拉帕尼及抗PD-1藥劑之組合治療的臨床活性。2期的次要目的包括評估患者的鉑反應狀態及對組合治療的反應持續時間。

方法

納入標準

【0280】 為適合進行此研究，使患有卵巢癌之患者接受以下標準。關於1期及2期群體，納入據認為患有鉑抗性疾病且經歷持續至少六個月之由於第一線基於鉑之療法之反應之患有上皮卵巢、輸卵管、或原發性腹膜癌之患者。納入接受至多五個路線之細胞毒性療法的患者。

【0281】 研究的其他關鍵納入標準包括藉由RECIST v1.1可測量的病灶及0或1的美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)表現評分。

排除標準

【0282】 研究中排除患有原發性鉑不反應性OC，諸如在第一線鉑療法之30天時或30天之內之進展性疾病的患者。另外，接受利用抗PD-1、

抗PD-L1、或抗PD-L2藥劑或已知之PARP抑制劑之先前治療的患者不適合參與研究。

臨床研究設計

【0283】如實施例3中所述，以6+6劑量逐步上升設計評估劑量限制毒性(DLT)(圖3)。基於以下項確定建議2期劑量(RP2D)：第一及隨後治療週期中之DLT比率、非DLT不良事件(AE)之比率、劑量修改、藥物動力學、尼拉帕尼劑量強度、及臨床療效之徵象。如實施例3中所述，經確定RP2D為每天口服200 mg尼拉帕尼及在每個21天週期之第1天派立珠單抗200 mg IV。使用Myriad Genetics研究同源重組缺陷檢定來評估腫瘤BRCA (tBRCA)突變狀態。使用以下的染色體標幟物來評估同源重組缺陷(HRD)狀態：LOH(異質型喪失)、LST(大型狀態過渡)、及TAI(端粒等位基因失衡)。評估PD-L1表現及使用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent, Carpinteria, CA, USA)之研究版本藉由免疫組織化學(IHC)使用1%臨時截止值來確定PD-L1狀態。「合併陽性評分」定義為相對於腫瘤細胞總數之經染色腫瘤及免疫細胞的數目。

【0284】在2期中，使用每天口服200 mg尼拉帕尼及在每個21天週期之第1天200 mg靜脈內(IV)派立珠單抗之RP2D評估患有OC之患者。研究在中途進行修改，以容許在不具有顯著血液毒性之患者中於2個週期後使尼拉帕尼逐步上升至300 mg。研究評定的時程如下。於九週(±7 天)時進行第一次掃描。若進展性疾病明顯，則於四週後進行確認掃描。每九週、及於進展時進行後續的掃描。若觀察到完全反應(CR)或部分反應(PR)，則藉由重複成像確認反應。在2期中針對OC患者建立包括tBRCA、HRD、及PD-L1之狀態的生物標幟物概況。

結果

患者 - 1期及2期

【0285】 14位罹患OC的患者參與研究的1期及評估9位患者。在收集資料時，53位罹患OC的患者參與2期且療效群體包括接受其第9週掃描的患者(N=51)。1期及2期之組合的患者人口統計資料及基線特徵示於表8。

表8：1期及2期患者人口統計資料及基線特徵。

特徵	1期及2期 (N=62位患者)
中數年齡(歲數)	60.0
ECOG表現狀態，n (%)	
0	44 (71%)
1	18 (29%)
中數先前療法(範圍)	2 (1-5%)
先前貝伐單抗(bevacizumab)療法，n (%)	39 (63%)
於復發情況中之先前化學療法，n (%)	
蔥環	38 (61%)
環磷醯胺	5 (8%)
吉西他濱	28 (45%)
太平洋紫杉醇	60 (97%)
鉑	61 (98%)
癌康定	3 (5%)

【0286】 OC患者最常見的先前治療為基於鉑的療法(98%患者接受)及太平洋紫杉醇(97%患者接受)。針對1期及2期之組合，患者之中數年齡為大約60歲。先前路線之化學療法的中數數目為2，其中18%患者接受一種路線之先前化學療法，37%患者接受兩種路線之先前化學療法，及45%患者接受至少三種路線之先前化學療法(表8)。關於ECOG表現狀態，大約

71%之1期及2期患者具有0分，同時大約29%之患者具有1分。

【0287】 另外，評估1期及2期患者的鉑反應狀態(圖6)。發現48%之1期及2期患者為鉑抗性，其具有少於6個月之自最後(最近)路線之先前基於鉑之療法起的無鉑時段(PFI)並於此時段內展現腫瘤進展。發現29%之患者為鉑不反應性，其具有少於30天之自最後(最近)路線之先前基於鉑之療法起的PFI並於此時段內展現腫瘤進展。發現23%之患者不能耐受鉑，其具有至少6個月之自最後(最近)路線之先前基於鉑之療法起的無鉑時段(PFI)，但其由於其他原因而離開鉑治療。

【0288】 評估1期及2期患者之組合的生物標幟物概況且結果示於表9。

表9：生物標幟物狀態

生物標幟物狀態	1 期 及 2 期 (N=62)*
<i>tBRCA</i>	
<i>BRCA1/2</i> 突變	11 (18%)
WT	45 (73%)
未測試	6 (9.7%)
HRD	
陽性	22 (35%)
陰性	31 (50%)
不確定	3 (4.8%)
未測試	6 (9.7%)
PD-L1	
陽性	33 (53%)
陰性	21 (34%)
未測試	8 (13%)

*於N = 60 位患者上評估的生物標幟物狀態。兩位*BRCA*野生型患者

的療效不可評估。

【0289】 發現大約73%之1期及2期患者具有BRCA1/2野生型腫瘤，同時18%之患者患有於BRCA1或BRCA1中具有突變之腫瘤(表9)。發現大約50%之1期及2期患者為HRD陰性，指示野生型狀態，同時35%之患者為HRD陽性，指示同源重組之缺陷。發現大約53%之1期及2期患者具有PD-L1陽性腫瘤，同時34%之患者具有PD-L1陰性腫瘤。

【0290】 亦針對1期及2期兩者報告於至少10%之患者中發生治療緊急不良事件(TEAE)(表10)。發現任何等級的最常見TEAE為疲倦(45%之1期及2期患者)隨後為噁心(42%之患者)。據報告等級3或更高的最常見TEAE為貧血事件(19%之1期及2期患者)隨後為血小板減少症事件(15%之患者)。(85.7%)。

表10：於≥ 10%患者中之1期及2期TEAE

治療緊急不良事件	任何等級 (N=53)	等級≥3 (N=53)
疲倦	24 (45%)	2 (4%)
噁心	22 (42%)	1 (2%)
便秘	18 (34%)	1 (2%)
貧血事件 ¹	16 (30%)	10 (19%)
血小板減少症事件 ²	20 (38%)	8 (15%)
食慾減低	11 (21%)	1 (2%)
嘔吐	10 (19%)	1 (2%)
嗜中性球減少症事件 ³	8 (15%)	3 (6%)
頭痛	7 (13%)	1 (2%)

失眠	7 (13%)	0
腹瀉	6 (11%)	1 (2%)
呼吸困難	6 (11%)	1 (2%)

¹貧血事件：貧血及血紅素計數減少

²血小板減少症事件：血小板減少症及血小板計數減少

³嗜中性球減少症事件：嗜中性球減少症、嗜中性球減少敗血症、及嗜中性球計數減少
患者反應

【0291】 1期及2期患者在收集資料時的組合療法療效示於表11中。發現客觀反應率(ORR)(包括顯示完全反應(CR)或部分反應(PR)之患者)為25%。將顯示部分反應、完全反應、或穩定疾病之患者列入考慮，確定總體疾病控制率為68%。如圖7所示，大約總共33%之1期及2期患者在收集資料時保持接受組合治療，其中18%之患者接受至少六個月的治療。另外，大約60% (9/15)之顯示部分或完全反應之1期及2期患者在收集資料時保持接受組合治療。

表11：1期及2期患者中之組合治療的療效。

患者反應	1期及2期(N=60)		
	患者數目	患者百分比	保持接受治療的患者
完全反應(CR)	2	3%	1
部分反應(PR)	13	22%	8
穩定疾病(SD)	26	43%	9
進展性疾病(PD)	19	32%	2
客觀反應率(ORR)：CR + PR	15	25%	
疾病控制率(DCR): CR+PR+SD	41	68%	

【0292】 另外，評估具有特定生物標幟物狀態之1期及2期患者中之組合療法的療效且結果示於表12。

表12：具有特定生物標幟物狀態之患者中的治療療效。

鉑狀態	反應	總計	tBRCA-突變	HRD陽性 ¹	tBRCA-野生型	HRD陰性
全體	ORR (%)	15/60 (25%)	5/11 (45%)	7/22 (32%)	10/44 (23%)	8/33 (24%)
	DCR (%)	41/60 (68%)	8/11(73%)	17/22 (77%)	28/44 (66%)	20/33 (61%)
鉑抗性及鉑不反應性	ORR (%)	13/49 (27%)	3/7 (43%)	5/16 (31%)	10/37 (27%)	8/28 (29%)
	DCR (%)	34/49 (69%)	5/7 (71%)	12/16 (75%)	25/37 (68%)	18/28 (64%)

¹包括tBRCA-突變型基因型

【0293】 不管tBRCA及HRD生物標幟物狀態以及鉑反應性為何，於1期及2期患者中觀察到反應(圖8及表12)。一般而言，患有BRCA野生型腫瘤之患者展現23%之客觀反應率(ORR)及66%之疾病控制率。發現具有HRD陰性狀態之患者具有24%之ORR及61%之DCR。

【0294】 於組合鉑抗性及鉑不反應性群體中之較密切評估指示患有BRCA野生型腫瘤之患者展現27%之ORR及68%之DCR，同時發現具有HRD陰性狀態之患者分別具有29%及64%之ORR及DCR。

【0295】 單獨鉑抗性群體的分析顯示不管生物標幟物狀態為何，患者具有24%之ORR及72%%之DCR(圖9)。此外，患有BRCA野生型腫瘤之鉑抗性患者具有29%之ORR及76%之DCR。同樣地，發現具有HRD陰性狀態之鉑抗性患者分別具有31%及69%之ORR及DCR。大約57%之顯示部分或完全反應的鉑抗性1期及2期患者在收集資料時保持接受組合治療。

【0296】 在鉑不反應性群體內，不管生物標幟物狀態為何，患者具有24%之ORR及59%之DCR(圖10)。經發現大約12%之鉑不反應性患者患

有於BRCA1或BRCA2中具有突變之腫瘤。最後，65%之鉑不反應性患者已接受至少三種路線之先前療法及大約35%之鉑不反應性患者接受持續至少六個月的組合治療。

結論

【0297】 將尼拉帕尼之建議2期劑量建立為每天一次口服200 mg尼拉帕尼(在不具有顯著血液毒性之患者中於第2週期後增加至300 mg)與在每個21天週期之第1天的200 mg IV派立珠單抗組合。另外，未識別新的安全性信號。

【0298】 總而言之，不管BRCA突變或PD-L1水平為何，在接受尼拉帕尼及派立珠單抗之組合治療之罹患卵巢癌的患者中觀察到持久的腫瘤消退及穩定化。不管生物標幟物狀態為何，尼拉帕尼及派立珠單抗之組合於鉑抗性或鉑不反應性患者中之療效指示該組合對難治療的患者提供益處。此外，由於已觀察到延長的治療持續時間(直至至少18個月)，因此尼拉帕尼及PD-1抑制劑之組合為化學療法提供可能的替代選擇。1期及2期資料展示尼拉帕尼及PD-1抑制劑之組合對此高度未被滿足需求之患者群體的益處。

實施例5 - 針對罹患晚期或轉移性三陰性乳癌(TNBC)之患者之TOPACIO 臨床劑量訂定組合研究中的追蹤發現

以下實施例描述經設計來在罹患晚期或轉移性三陰性乳癌(TNBC)之患者中評估利用尼拉帕尼及抗PD-1藥劑(派立珠單抗)之組合治療之前述臨床研究之1期及2期(TOPACIO；NCT02657889)的追蹤發現。

臨床研究目的

【0299】 如實施例3中所述，此臨床研究之1期的主要目的係要評估

利用尼拉帕尼及抗PD-1藥劑之組合治療的劑量限制毒性(DLT)，並建立待與抗PD-1藥劑共同投與之尼拉帕尼的建議2期劑量(RP2D)。2期之目的係要針對患有晚期或轉移性TNBC之患者估計利用尼拉帕尼及抗PD-1藥劑之組合治療的臨床活性。2期的次要目的包括評估對組合治療之反應的持續時間。亦針對接受組合治療之罹患晚期或轉移性TNBC之患者評估無進展存活期。

方法

納入標準

【0300】 為適合進行此研究，使患有TNBC之患者接受以下標準。納入患有雌激素受體表現陰性(<1%細胞)、孕酮受體表現陰性(<1%細胞)及HER2陰性(即TNBC)之晚期或轉移性乳癌的患者。另外，納入於新輔助及/或輔助療法後展現疾病復發或進展的患者。在試驗之2期中容許最多兩種先前路線的細胞毒性療法。輔助及/或新輔助療法未計入療法之路線數目中。若先前在轉移性情況中接受鉑化學療法之患者在自最後的鉑投與日起八週時或八週內未進展，則使其參與研究。

排除標準

【0301】 接受利用抗PD-1、抗PD-L1、或抗PD-L2藥劑或已知之PARP抑制劑之先前治療之罹患晚期或轉移性TNBC的患者不適合參與研究。

臨床研究設計

【0302】 如實施例3中所述，以6+6劑量逐步上升設計評估劑量限制毒性(DLT)(圖3)。基於以下項確定建議2期劑量(RP2D)：第一及隨後治療週期中之DLT比率、非DLT不良事件(AE)之比率、劑量修改、藥物動力

學、尼拉帕尼劑量強度、及臨床療效之徵象。如實施例3中所述，經確定RP2D為每天口服200 mg尼拉帕尼組合在每個21天週期之第1天派立珠單抗200 mg IV。使用Myriad Genetics研究同源重組缺陷檢定來評估腫瘤BRCA (tBRCA)突變狀態。使用以下的染色體標幟物來評估同源重組缺陷(HRD)狀態：LOH(異質型喪失)、LST(大型狀態過渡)、及TAI(端粒等位基因失衡)。評估PD-L1表現及使用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent, Carpinteria, CA, USA)之研究版本藉由免疫組織化學(IHC)使用1%臨時截止值來確定PD-L1狀態。「合併陽性評分」定義為相對於腫瘤細胞總數之經染色腫瘤及免疫細胞的數目。

【0303】 在2期中，使用每天口服200 mg尼拉帕尼組合在每個21天週期之第1天200 mg靜脈內(IV)派立珠單抗之RP2D評估患有TNBC之患者。研究在中途進行修改，以容許在不具有顯著血液毒性之患者中於2個週期後使尼拉帕尼逐步上升至300 mg。研究評定的時程如下。於自治療之第一劑量日起的第九週(±7 天)時進行第一次掃描。若進展性疾病明顯，可於四週後進行確認掃描。針對第一年每九週、及其後每12週、及於進展時進行後續的掃描。若觀察到完全反應(CR)或部分反應(PR)，則藉由重複成像確認反應。在2期中針對TNBC患者建立包括tBRCA、HRD、及PD-L1之狀態的生物標幟物概況。療效群體包括接受任何量之研究藥物與至少一個可評估基線後腫瘤掃描的患者。

結論

【0304】 將尼拉帕尼之建議2期劑量建立為每天一次口服200 mg尼拉帕尼(視情況在不具有顯著血液毒性之患者中於第2週期後增加至300 mg)組合在每個21天週期之第1天的200 mg IV派立珠單抗。另外，未識別

新的安全性信號。

【0305】總而言之，不管*BRCA*突變、PD-L1水平、或先前鉑暴露為何，在接受尼拉帕尼及派立珠單抗之組合治療之罹患晚期或轉移性TNBC的患者中觀察到持久的腫瘤消退及穩定化。由於已觀察到延長的治療持續時間，因此結果指示尼拉帕尼及PD-1抑制劑之組合為化學療法提供可能的替代選擇。1期及2期資料展示尼拉帕尼及PD-1抑制劑之組合對此高度未被滿足需求之患者群體的益處。

等效物

【0306】除非明確相反指示，否則如本文在說明書中及在申請專利範圍中所用之冠詞「一(a/an)」應理解為包含複數個指示物。除非相反地指示或另外自上下文顯而易見，否則若一個、超過一個或所有組成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與給定產物或方法相關，則包括「或」在該組的一或多個成員之間之申請專利範圍或描述被視為滿足。本發明包括組中恰好一個成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與給定產物或方法相關之具體例。本發明亦包括超過一個或所有組成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與給定產物或方法相關之具體例。此外，應理解除非另外指示或除非對於一般熟悉本技藝者將顯而易見將產生矛盾或不一致，否則本發明涵蓋其中將來自所列請求項中之一或多者的一或多個限制、要素、條項、描述術語等引入至附屬於同一基礎請求項(或相關時，任何其他請求項)之另一請求項中的所有變化形式、組合及排列。在要素以清單形式(例如以馬庫西組(Markush group)或類似形式)呈現的情況下，應理解，亦揭示該等要素之各子組，且任何要素可自該組移除。應理解，一般而言，在本發明或本發明之態樣稱為包含特定要素、特

徵等的情况下，本發明或本發明之態樣的某些具體例由此類要素、特徵等組成或主要由此類要素、特徵等組成。出於簡化之目的，本文中彼等具體例並未在每種情況下均具體地明確地說明。亦應理解，本發明之任何具體例或態樣可明確自申請專利範圍排除，不論具體排除是否在本說明書中敘述。本文中提及之用以描述發明背景及提供關於其實務之額外細節的出版物、網站及其他參考材料以引用之方式併入本文中。

【序列表】

<110> 美商提薩羅有限公司(Tesaro, Inc.)

<120> 治療癌症的組合療法

<130> 75782-20001.40

<140> TW107115829

<141> 2018-05-09

<150> US 62/648,327

<151> 2018-03-26

<150> US 62/646,332

<151> 2018-03-21

<150> US 62/634,789

<151> 2018-02-23

<150> US 62/556,255

<151> 2017-09-08

<150> US 62/508,359

<151> 2017-05-18

<150> US 62/503,879

<151> 2017-05-09

<160> 10

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構造

<400> 1

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Val	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1			5					10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20				25						30		
Tyr	Met	Tyr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
			35				40					45			
Gly	Gly	Ile	Asn	Pro	Ser	Asn	Gly	Gly	Thr	Asn	Phe	Asn	Glu	Lys	Phe

50	55	60
Lys Asn Arg Val Thr	Leu Thr Thr Asp Ser Ser	Thr Thr Thr Ala Tyr
65	70	75 80
Met Glu Leu Lys Ser	Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85	90 95
Ala Arg Arg Asp Tyr	Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln	
	100	105 110
Gly Thr Thr Val Thr	Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val	
	115	120 125
Phe Pro Leu Ala Pro	Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala	
	130	135 140
Leu Gly Cys Leu Val	Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser	
145	150	155 160
Trp Asn Ser Gly Ala	Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val	
	165	170 175
Leu Gln Ser Ser Gly	Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro	
	180	185 190
Ser Ser Ser Leu Gly	Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys	
	195	200 205
Pro Ser Asn Thr Lys	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro	
	210	215 220
Pro Cys Pro Pro Cys	Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val	
225	230	235 240
Phe Leu Phe Pro Pro	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr	
	245	250 255
Pro Glu Val Thr Cys	Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu	
	260	265 270
Val Gln Phe Asn Trp	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys	
	275	280 285
Thr Lys Pro Arg Glu	Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser	
	290	295 300
Val Leu Thr Val Leu	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys	
305	310	315 320
Cys Lys Val Ser Asn	Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile	
	325	330 335
Ser Lys Ala Lys Gly	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro	
	340	345 350
Pro Ser Gln Glu Glu	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu	
	355	360 365
Val Lys Gly Phe Tyr	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn	
	370	375 380
Gly Gln Pro Glu Asn	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser	
385	390	395 400
Asp Gly Ser Phe Phe	Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg	
	405	410 415
Trp Gln Glu Gly Asn	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu	
	420	425 430
His Asn His Tyr Thr	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys	
	435	440 445

<210> 2
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構造

<400> 2
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45
Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95
Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 3
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構造

<400> 3
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1	5	10	15												
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
20				25				30							
Asp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
35				40				45							
Ser	Thr	Ile	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Gln	Asp	Ser	Val
50				55				60							
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65				70				75				80			
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85				90				95							
Ala	Ser	Pro	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val
100				105				110							
Thr	Val	Ser	Ser	Ala											
115															

<210> 4
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構造

<400> 4															
Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala	Tyr	Val	Gly
1	5	10	15												
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Gly	Thr	Ala
20				25				30							
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
35				40				45							
Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Leu	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
50				55				60							
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65				70				75				80			
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Pro	Trp
85				90				95							
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg				
100				105											

<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構造

<400> 5
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met Ser
1 5 10

<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構造

<400> 6
Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構造

<400> 7
Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構造

<400> 8
Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構造

<400> 9

Trp Ala Ser Thr Leu His Thr
1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構造

<400> 10

Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種派立珠單抗(pembrolizumab)及尼拉帕尼(niraparib)或其鹽之用途，其係用以製備用於治療有需要的個體之癌症之藥物，其中該尼拉帕尼或其鹽係以相當於每日100、200或300 mg尼拉帕尼之劑量投與該個體，且該派立珠單抗係以治療有效量投與該個體；且其中該個體為同源重組缺陷(HRD)陰性。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該癌症係PD-L1陰性。

【請求項3】

如請求項1之用途，

其中：

(a) 該個體係BRCA陰性且該癌症係PD-L1陰性；或

(b) 該等藥劑係與BRCA狀態無關地投與該個體；或

(c) 向該個體投與該等藥劑係在確定該個體之BRCA狀態之前開始；或

(d) 向該個體投與該等藥劑係在未確定該個體之BRCA狀態的情況下開始。

【請求項4】

如請求項1或3之用途，其中該個體係gBRCA陰性、tBRCA陰性、或sBRCA陰性。

【請求項5】

如請求項1之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：卵巢癌、子

宮頸癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌、及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項6】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該個體為人類。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該尼拉帕尼或其鹽及該派立珠單抗係根據包括至少一個2-12週治療週期的方案投與。

【請求項8】

如請求項7之用途，其中該尼拉帕尼或其鹽及該派立珠單抗係以21天的重複週期投與。

【請求項9】

如請求項7之用途，其中該派立珠單抗係在第一週期的第一天投與。

【請求項10】

如請求項7之用途，其中該派立珠單抗係在後續週期的第一天投與。

【請求項11】

如請求項7之用途，其中該派立珠單抗係在後續週期之第一天之前或之後的一至三天間投與。

【請求項12】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該派立珠單抗係經靜脈內經約60分鐘投與。

【請求項13】

如請求項7之用途，其中該方案包括至少3個治療週期。

【請求項14】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該癌症係選自由以下組成之

群：子宮內膜癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌、肺癌、非小細胞肺癌及肺鱗狀細胞癌。

【請求項15】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該癌症係復發性癌症。

【請求項16】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該癌症係鉑抗性。

【請求項17】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該癌症係鉑不反應性。

【請求項18】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該派立珠單抗係以相當於200 mg派立珠單抗的劑量投與。

【請求項19】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該派立珠單抗係以相當於400 mg派立珠單抗的劑量投與。

【請求項20】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該派立珠單抗係以相當於200 mg派立珠單抗的劑量每3週投與。

【請求項21】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該派立珠單抗係以相當於400 mg派立珠單抗的劑量每6週投與。

【請求項22】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該派立珠單抗係以相當於2 mg/kg派立珠單抗的劑量投與。

【請求項23】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該派立珠單抗係以相當於5 mg/kg派立珠單抗的劑量投與。

【請求項24】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該尼拉帕尼或其鹽係以相當於每日100 mg尼拉帕尼的劑量投與至該個體。

【請求項25】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該尼拉帕尼或其鹽係以相當於每日200 mg尼拉帕尼的劑量投與至該個體。

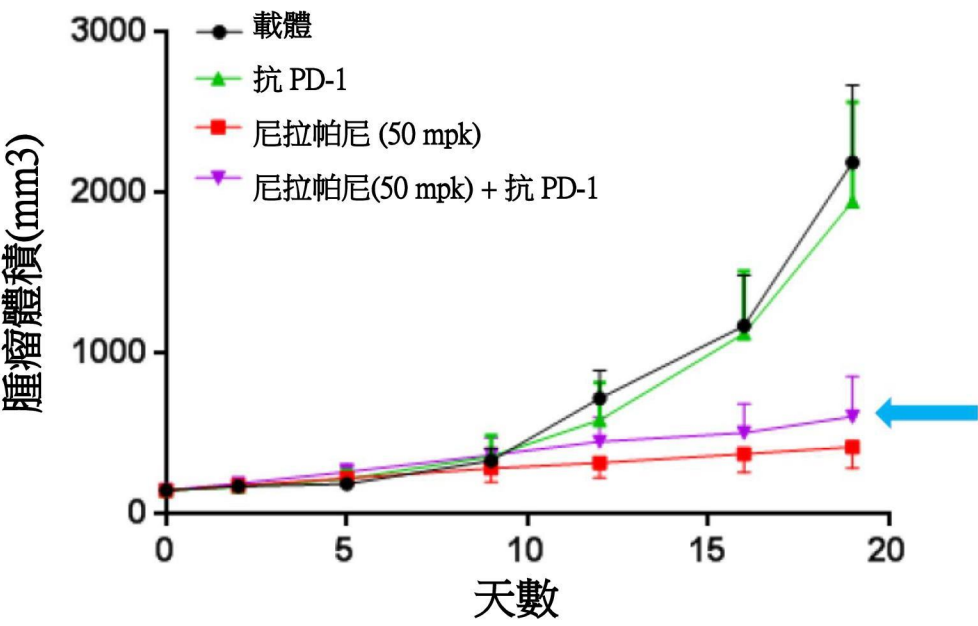
【請求項26】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該尼拉帕尼或其鹽係以相當於每日300 mg尼拉帕尼的劑量投與至該個體。

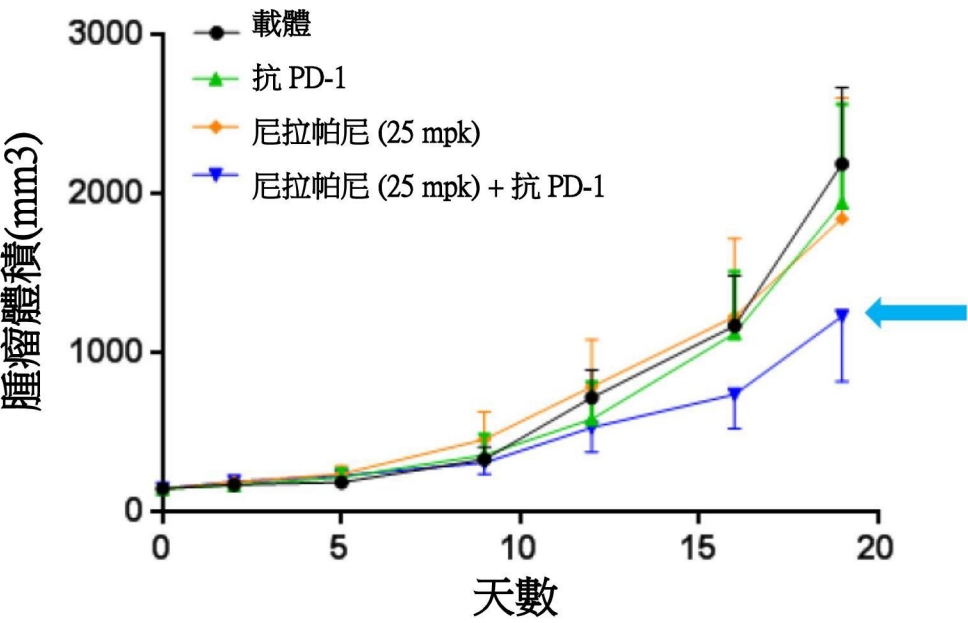
【請求項27】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：肺癌、非小細胞肺癌及肺鱗狀細胞癌。

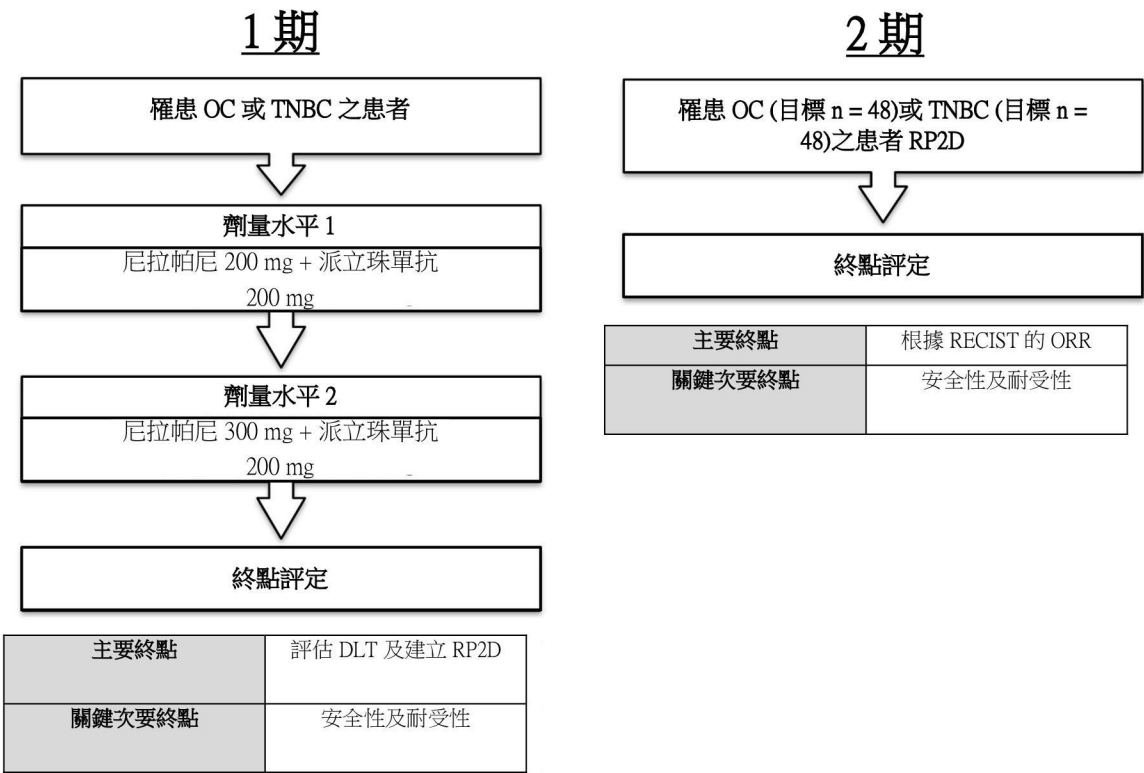
【發明圖式】



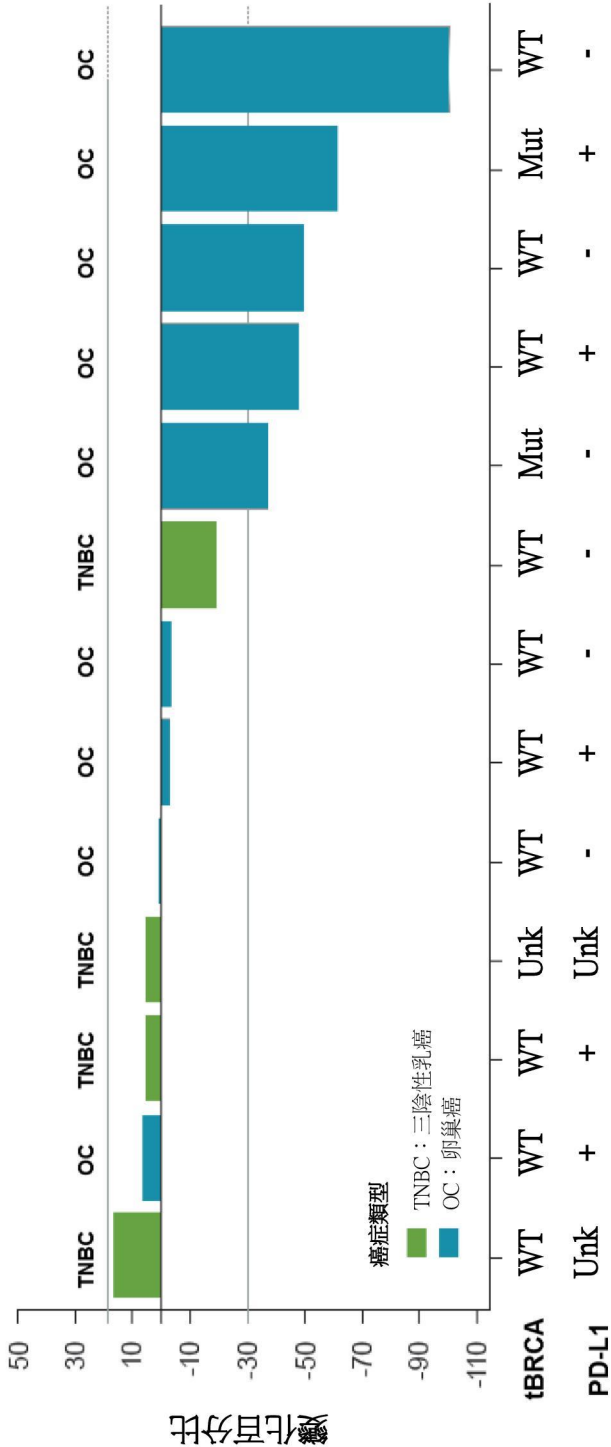
【圖1】



【圖2】

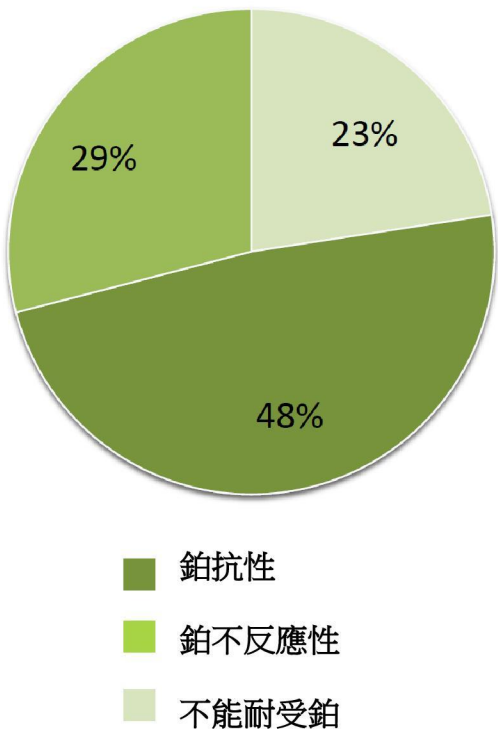


【圖3】

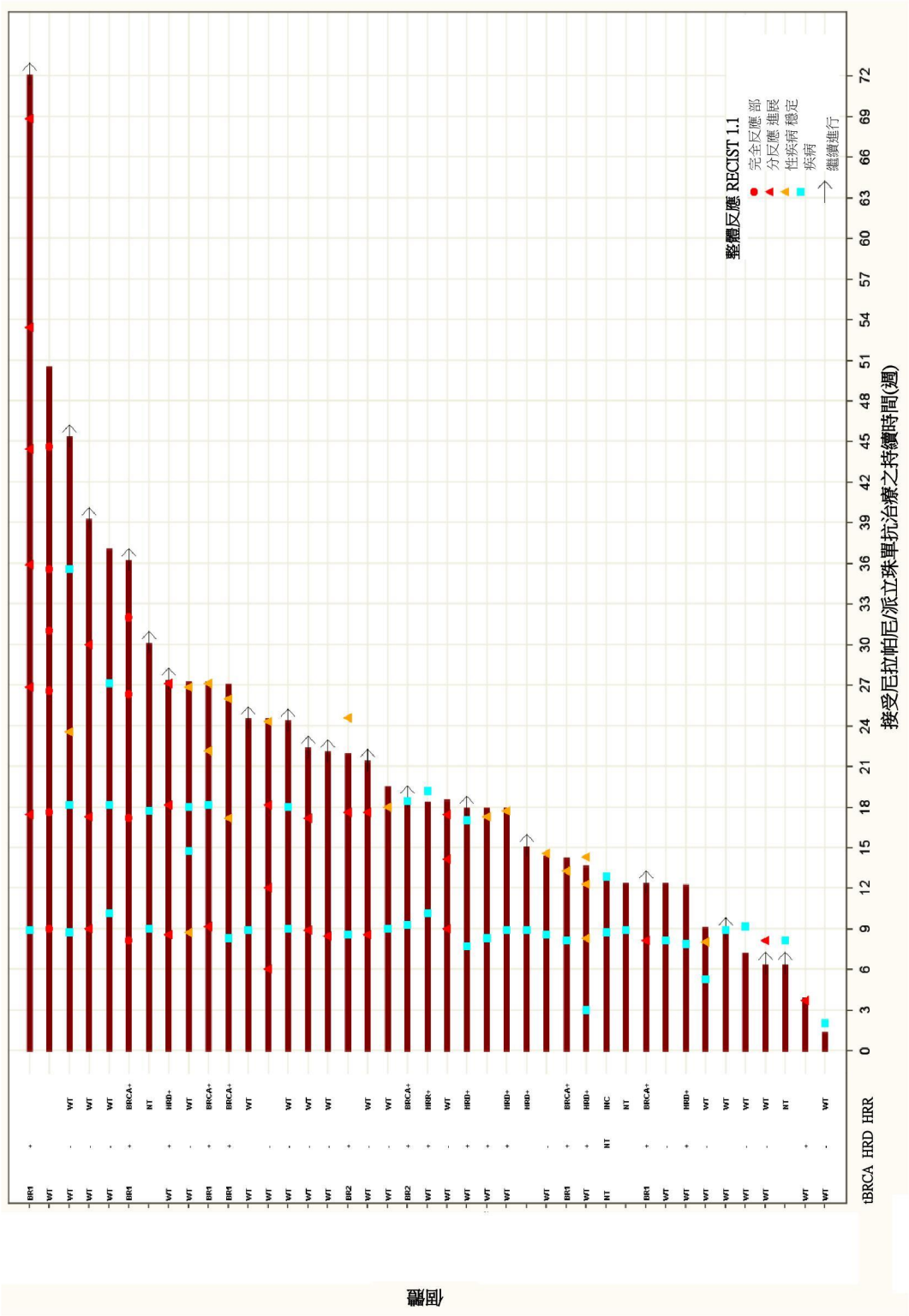


【圖4】

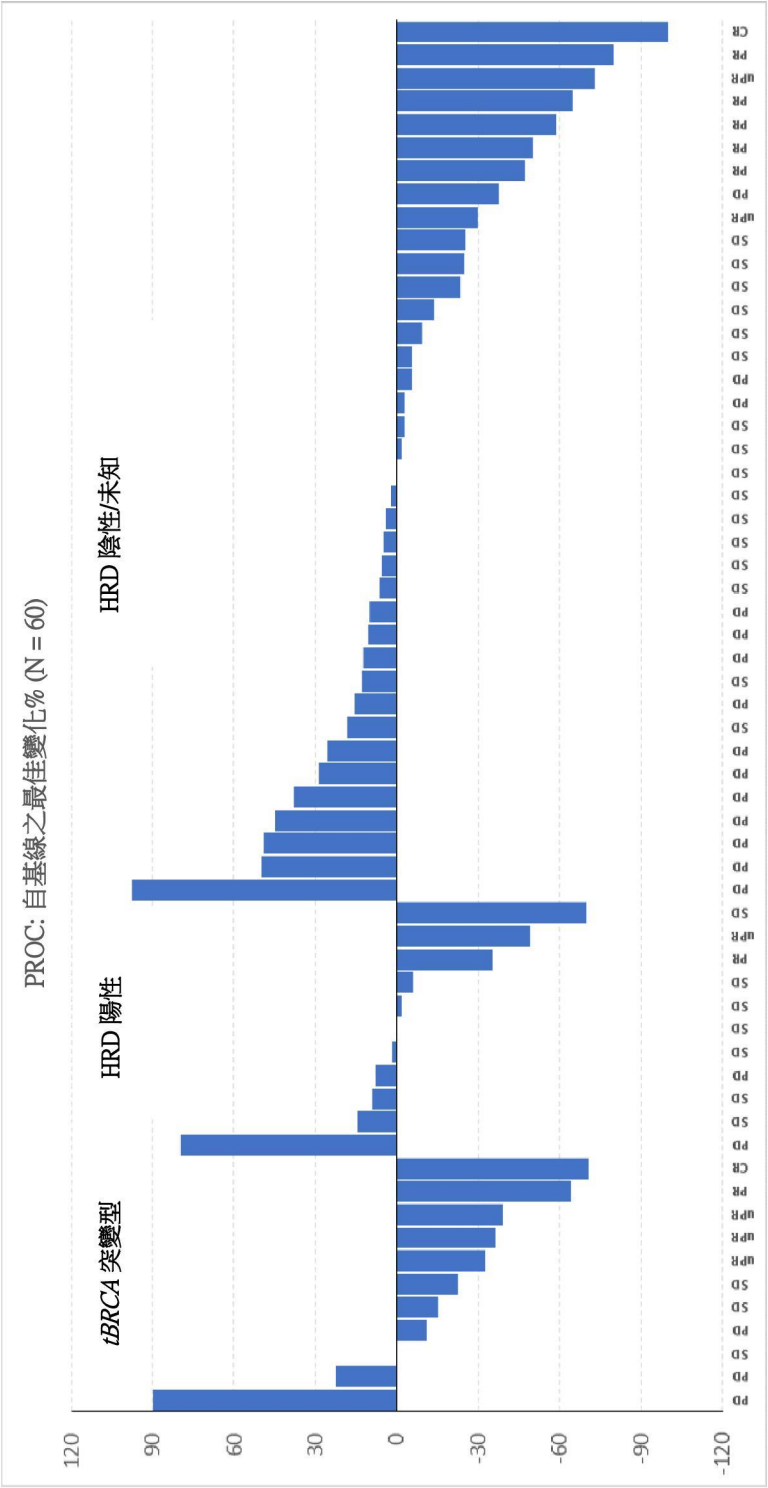




【圖6】

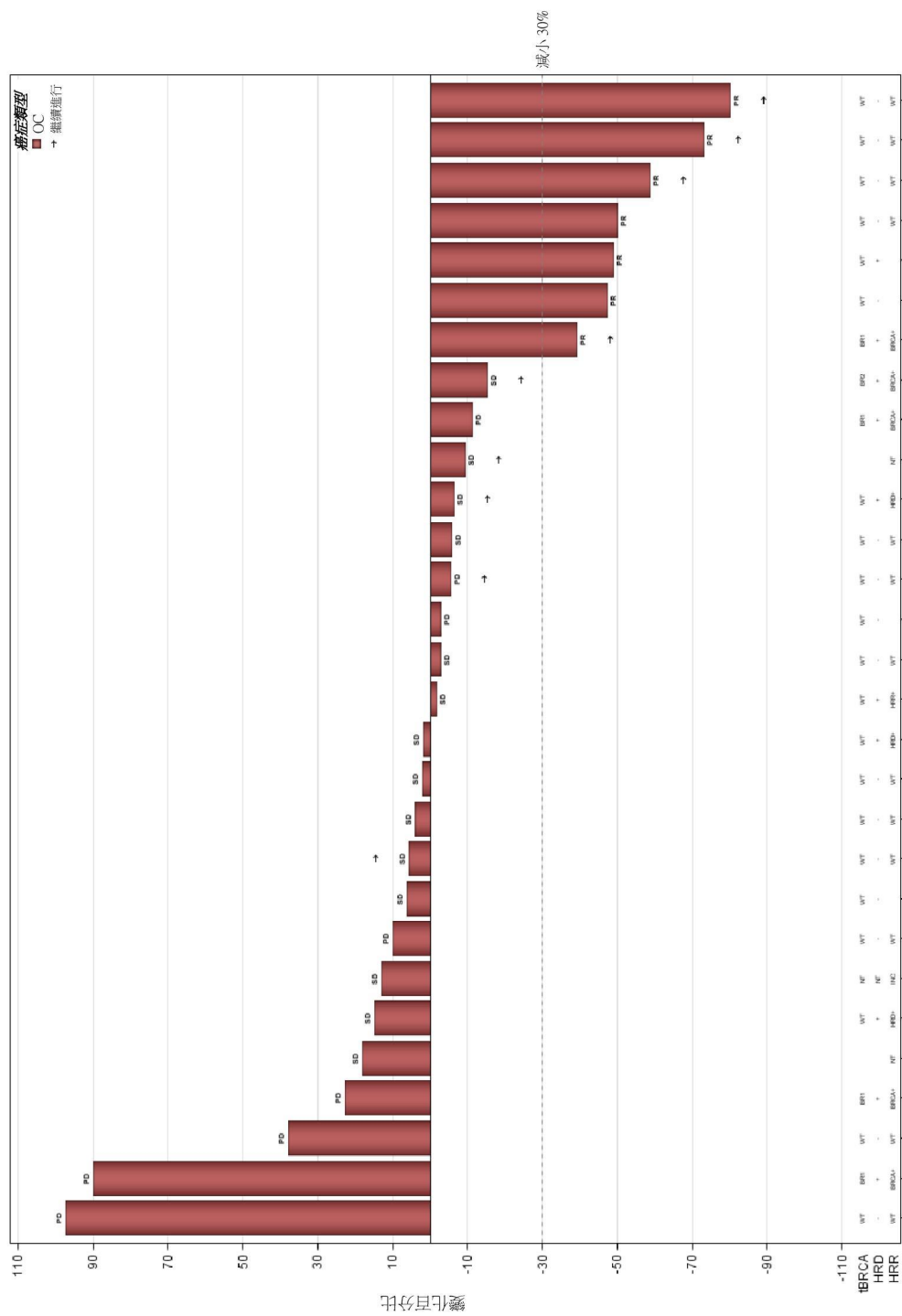


【圖 7】



【圖8】

所有個體自基線之靶病灶尺寸總和的最佳變化百分比
OC-鉑抗性



和
韻

【9回】

【圖10】

和
韻